E-ISSN : 2549-6581
DOI: 10.21776/ub.JOIM.2022.006.02.1
Artikel Hasil Penelitian
Diterima : 6 Juli 2020
Direview : 11 Juli 2021
Dimuat : Agustus-November 2022

OPEN ACCESS
Journal of Issues in Midwifery

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Biji Pepaya terhadap Jumlah Folikel Preantral, Antral dan Berat Ovarium Tikus Putih Betina Galur Wistar

Diah Ayuningtyas [1*], Kenty Wantri Anita [2] Yahya Irwanto [3]

[1*] Program Studi Sarjana Kebidanan, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya,
Email: diah.ayuningtyas98@gmail.com, Tlp : +628995856360
[2] Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya,
Email: kentywa72@gmail.com
[3] Departemen Kebidanan, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya,
Email: yahyairwanto50@gmail.com

ABSTRACT

Papaya seeds (*Carica papaya* L.) *is one part of papaya plants that are used as traditional medicine. The active ingredients needed in papaya seeds can affect the hormones needed in ovarian follicles to the number of follicles and ovarian weight of female white rats wistar strain. Experimental studies using randomized post-test only control group designs.The doses that given to the rat are control (0 mg/g BW), P1 (0.1 mg/gBW), P2 (0.2 mg/gBW), and P3 (0.3 mg/gBW). The parameters in this study include the number of follicles (preantral and antral) and ovarian weight. The results of this study were not significantly different in the decrease in the number of preantral follicles (p-value=0.974), but was significantly related to the decrease in the number of antral follicles (p-value=0.044). It was proven that there was a significant difference in the average weight of ovaries on the increase in the ethanol extract of papaya seeds given to female white rats (p-value=0.003). The results of Spearman's Rank Correlation Test was significantly in the connection between the treatment dose and the number of antral follicles (p-value=0.016). Conclusion: Papaya seed ethanol extract was proven to influence the decrease in the number of antral follicles, but was not proven to reduce the number of preantral follicles and ovarian weight of female white rats. The dose of ethanol extract of papaya seeds which had the greatest influence on the number of antral follicles of female white rats at a dose of 0.3 mg/gBW.*

Key words: *papaya seeds, follicles, weight, ovary, rat*

ABSTRAK

Biji Pepaya (*Carica papaya L*) merupakan salah satu bagian tanaman pepaya yang digunakan sebagai obat tradisional. Bahan aktif yang terdapat pada biji pepaya ini dapat mempengaruhi hormon yang dibutuhkan dalam perkembangan folikel ovarium sehingga berpengaruh pada berat ovarium. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol biji terhadap jumlah folikel dan berat ovarium tikus

putih betina galur wistar. Studi eksperimental menggunakan randomised post test only control group design dilakukan terhadap hewan coba tikus putih betina (*Rattus norvegicus*) galur Wistar. Pembagian kelompok meliputi kontrol (K) (0 mg/g BB), perlakuan 1 (P1) (0,1 mg/g BB), perlakuan 2 (P2) (0,2 mg/g BB), dan perlakuan 3 (P3) (0,3 mg/g BB). Parameter dalam penelitian ini meliputi jumlah folikel (folikel preantral dan antral) dan berat ovarium. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kenaikan jumlah dosis ekstrak etanol biji pepaya yang diberikan tidak berbeda secara signifikan pada penurunan jumlah folikel preantral (*p-value*=0,974), namun berpengaruh secara signifikan pada penurunan jumlah folikel antral (*p-value*=0,044). Terbukti adanya perbedaan rerata berat ovarium yang signifikan pada kenaikan dosis ekstrak etanol biji pepaya yang diberikan kepada tikus putih betina (*p-value*=0,003). Hasil uji korelasi Rank Spearman yang bermakna hanya ditunjukkan dari hubungan dosis perlakuan dan jumlah folikel antral (*p-value*=0,016). Kesimpulan: pemberian ekstrak etanol biji pepaya terbukti dapat mempengaruhi penurunan jumlah folikel antral, namun tidak terbukti menurunkan jumlah folikel preantral dan berat ovarium tikus putih betina galur wistar. Dosis ekstrak etanol biji pepaya yang memiliki pengaruh paling besar terhadap jumlah folikel antral tikus putih betina pada dosis 0,3 mg/g BB.

Kata kunci: biji pepaya, folikel, berat ovarium, tikus

***Korespondensi: Diah Ayuningtyas**. Surel: diah.ayuningtyas98@gmail.com

PENDAHULUAN

Menurut data BPS dan BKKBN tahun 2019[1,2], negara dengan jumlah penduduk terbanyak keempat setelah RRC, India dan Amerika Serikat diduduki oleh Indonesia. Jumlah penduduk Indonesia 2019 sebanyak 268.074.600 jiwa. Hal ini menjadi masalah utama yang dihadapi Indonesia karena terus meningkatnya pertumbuhan penduduk. Pemerintah terus berupaya untuk menekan pertumbuhan penduduk dengan program Keluarga Berencana dengan menggunakan kontrasepsi. Salah satu jenis kontrasepsi yang sering digunakan ialah kontrasepsi hormonal. Penggunaan pil kontrasepsi paling banyak digunakan dengan persentase 40%. Namun kandungan kimia yang terdapat dalam alat kontasepsi hormonal dapat menyebabkan efek samping yang kurang nyaman. Efek samping yang paling banyak terjadi dalam penggunaan kontrasepsi pil hormonal ialah kenaikan berat badan, jerawat, mual muntah dan sakit kepala. Sehingga perlu adanya penelitian terkait tanaman yang dapat digunakan sebagai bahan kontrasepsi yang berasal dari alam.[3]

Masyarakat sering menggunakan tanaman herbal untuk kehidupan sehari-hari, salah satunya ialah pepaya. Pepaya merupakan salah satu tanaman yang ekonomis dan mudah ditemui di Indonesia. Mulai daun hingga akar pepaya dapat dimanfaatkan oleh masyarakat. Pepaya biasanya disebut sebagai tanaman multiguna karena dapat dimanfaatkan sebagai bahan makanan dan minuman, pakan ternak, bahan kosmetik, industri, serta bahan obat tradisional. Selain digunakan sebagai bibit, biji pepaya selalu dibuang.[4] Namun Ramadhana[5] menyampaikan bahwa di Kecamatan Banggae Timur, Sulawesi Barat, biji pepaya digunakan sebagai obat untuk mencegah penyakit gagal ginjal yang

diolah menjadi permen biji pepaya. Selain itu Kairi dkk[6]. juga menyatakan bahwa di Desa Tirtonirmolo, Kasihan, Bantul, Yogyakarta biji pepaya diolah menjadi kopi biji pepaya.

Salah satu varietas pepaya yang mudah ditemui dan digemari oleh masyarakat Indonesia ialah varietas Bangkok. Pepaya varietas Bangkok berasal dari Thailand, namun dapat dibudidayakan di Indonesia. Kelebihan dari varietas ini ialah dagingnya manis dan berair. Buahnya berukuran besar dan memiliki jumlah biji yang lebih banyak daripada varietas yang lain. Sehingga memudahkan peneliti untuk mengumpulkan sampel biji pepaya yang akan diekstrak.

Penelitian terkait biji pepaya sudah pernah dilakukan sebelumnya. Salah satunya ialah penelitian Satria, dkk. yang menyatakan bahwa ekstrak air buah pepaya muda dapat menurunkan jumlah folikel primer dan meningkatkan jumlah folikel atresia pada ovarium tikus.[7] Namun pada penelitian Puspitasari menyatakan bahwa ekstrak etanol biji pepaya terbukti menurunkan jumlah folikel tersier dan folikel de Graaf tetapi tidak menurunkan jumlah folikel primer dan sekunder pada proses folikulogenesis pada mencit. Berdasarkan penelitian tersebut tidak menjelaskan varietas pepaya yang digunakan dan siklus estrus tikus saat diterminasi belum sesuai. Selain itu hasil dari kedua penelitian tersebut saling bertolak belakang.[8]

Salah satu senyawa aktif dalam ekstrak etanol biji pepaya ialah saponin, senyawa tersebut bersifat estrogenik yang diduga dapat meningkatkan kadar estrogen dalam darah yang berikatan dengan reseptor estrogen. Kemudian akan menyebabkan umpan balik negatif pada hipofisis dan menurunkan kadar FSH sehingga mengganggu perkembangan sel folikel ovarium. Selain itu, senyawa aktif saponin dan alkaloid terbukti berpengaruh pada penurunan berat rata-rata kedua ovarium, hal tersebut diduga karena senyawa aktif dalam esktrak yang dapat menghambat sekresi estrogen, sehingga kadar estrogen menjadi rendah.[4] Berdasarkan hal tersebut, perlu adanya penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol biji pepaya terhadap jumlah folikel dan berat ovarium tikus. Karena sampai saat ini belum ada penelitian pemberian ekstrak etanol biji pepaya terhadap jumlah folikel dan berat ovarium tikus putih betina galur wistar.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh dan menentukan dosis optimal ekstrak etanol biji pepaya terhadap jumlah folikel dan berat ovarium tikus putih betina galur wistar.

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

True experimental design dengan rancangan *Randomised Post Test Only Control Group Design*. Hewan coba menggunakan tikus putih betina (*Rattus norvegicus*) galur Wistar.

Sampel Penelitian

Penentuan besar sampel menggunakan rumus Federer(1963), hasil perhitungan jumlah hewan coba setiap kelompok adalah 6 ekor tikus. Setiap perlakuan diberikan tambahan 2 kali pengulangan sebagai cadangan untuk menghindari kriteria eksklusi dan *drop out* sesuai perhitungan minimal

10% dari jumlah sampel hewan coba per kelompok, dengan demikian besar jumlah sampel per kelompok pelakuan adalah 8 ekor tikus. Sehingga, jumlah tikus yang akan digunakan pada penelitian ini adalah 32 ekor tikus yang akan dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan yaitu kontrol (K) dengan 0 mg/gBB atau dapat disebut tanpa pemberian ekstrak etanol biji pepaya, perlakuan 1 dengan dosis 0,1 mg/gBB (P1), perlakuan 2 dengan dosis 0,2 mg/gBB dan perlakuan 3 dengan dosis 0,3 mg/gBB.

Dengan kriteria inklusi umur 2,5 – 3,5 bulan, berat 130 – 200 gram, sehat dan memiliki siklus estrus normal selama 2 siklus berturut-turut (3-5 hari dalam 1 siklus).

Variabel Penelitian

Variabel independen meliputi ekstrak etanol biji pepaya. Variabel dependen meliputi jumlah folikel preantral, antral dan berat ovarium. Variabel kontrol meliputi galur tikus, jenis kelamin tikus, umur tikus, berat badan tikus, pakan standar, dan kondisi kandang.

Lokasi dan Waktu Penelitian

Berlangsung sejak 11 November 2019 hingga 5 Januari 2020 yang dilakukan di Laboratorium Animal House Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya sebagai tempat dilakukannya perawatan dan pemberian perlakuan terhadap hewan coba dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya sebagai tempat dilakukannya pengamatan terhadap variabel penelitian.

Prosedur Penelitian

Tikus yang sesuai dengan kriteria inklusi sejumlah 32 ekor tikus diaklimatisasi selama 7 hari. Mengidentifikasi siklus estrus normal yaitu 4-5 hari tiap siklus dalam 2 kali siklus berturut-turut dengan pengambilan apusan vagina. Pengelompokkan menggunakan metode rancangan acak lengkap (RAL).

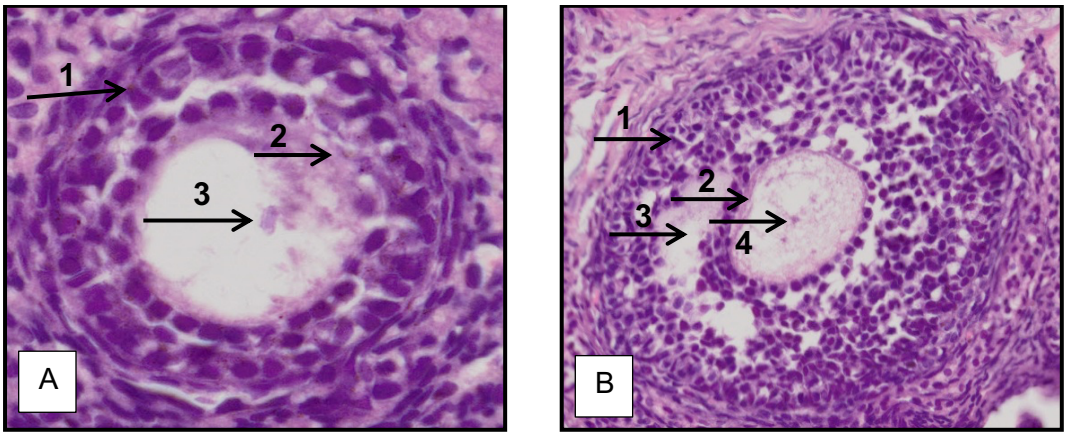
Pembuatan ekstrak etanol biji pepaya menggunakan metode maserasi dengan etanol 96%. Pemberian ekstrak etanol biji pepaya selama 20 hari diberikan melalui sonde sesuai dengan masing-masing dosis perlakuan tiap kelompok dimulai pada fase diestrus. Setelah pemberian perlakuan selama 20 hari, tikus yang berada pada fase proestrus dilakukan pembedahan untuk pengambilan organ ovarium, sedangkan tikus yang belum berada pada fase proestrus akan ditunggu hingga berada pada fase tersebut dengan diberikan pakan standart dan air tanpa perlakuan dengan batas maksimal fase proestrus hari ke-26. Jika pada hari ke-26 tikus belum mencapai fase proestrus, maka tikus masuk ke dalam kriteria *drop out*.

Setelah pembedahan ovarium ditimbang terlebih dahulu dengan timbangan digital (2 angka dibelakang koma) kemudian baru dimasukkan ke dalam formalin 10% untuk pembuatan preparat histologi dengan pewarnaan HE (*Hematoxylin-Eosin*). Pengamatan jumlah folikel ovarium dilakukan dengan menggunakan mikroskop Dot Slide Olympus BX51 untuk scan preparat dan Software Olyvia untuk melihat hasil scan preparat dengan perbesaran 400x.

Kriteria folikel preantral ialah folikel yang belum memiliki antrum. Mulai dari primordial, primer ataupun sekunder yang belum memiliki antrum, sedangkan folikel antral adalah folikel yang memiliki antrum hingga folikel de Graaf. Penghitungan dilakukan dengan melihat seluruh lapang pandang ovarium. Setelah dilihat dalam 1 lapang pandang, kemudian diperbesar untuk memastikan kriteria yang sesuai dengan folikel preantral dan antral.

Analisis Data

Untuk analisis data menggunakan software SPSS versi 25 dengan analisis parametrik *One Way Anova* untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara signifikan. Dilanjutkan dengan Uji *Post Hoc* untuk mengetahui perbandingan rerataan kelompok secara berpasangan. Kemudian dilanjutkan uji Korelasi Rank Spearman untuk mengetahui hubungan pengaruh dosis perlakuan dan variabel dependen.



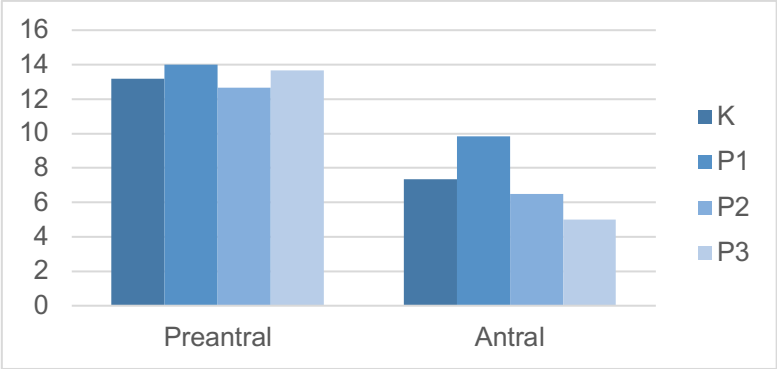
Keterangan: Diamati menggunakan mikroskop Dot Slide Olympus BX51 dengan perbesaran 400x. (A) Folikel preantral: 1. Sel granulosa (kuboid), 2. Zona pelusida, 3. Oosit. (B) Folikel Antral: 1. Sel Granulosa, 2. Zona Pelusida, 3. Antrum, 4. Oosit.

Gambar 1. Gambaran Histologi Folikel Tikus Perlakuan 3 dari Pewarnaan HE (*Hematoxylin-Eosin*)

HASIL PENELITIAN

Jumlah Folikel Preantral dan Antral

Berdasarkan Gambar 1, penelitian ini dilakukan homogenitas pada fase proestrus yaitu terdapat folikel preantral dan antral. Hal ini sesuai dengan ciri fase proestrus yaitu masa perkembangan folikel awal hingga menjadi *mature* dan ditemukan folikel preantral hingga antral. Pada Gambar 1. menunjukkan gambar (A) folikel preantral yang belum terbentuk antrum, sedangkan gambar (B) merupakan folikel antral yang mulai terbentuk antrum di sekitar oosit.



Gambar 2. Diagram Jumlah Rata-Rata Folikel Preantral dan Antral Tikus Putih Betina Setiap Kelompok

Hasil Perhitungan Rata-Rata Jumlah Folikel Ovarium Tikus Putih Betina

Berdasarkan Gambar 2, rerata jumlah folikel preantral paling rendah ialah kelompok P2. Kelompok yang memiliki rerata jumlah folikel preantral tertinggi ialah kelompok P1. Sedangkan pada kelompok P3 dan K memiliki rerata jumlah folikel preantral yang hampir sama. Namun jarak rerata jumlah folikel preantral dari setiap kelompok hanya sedikit. Sedangkan terlihat adanya penururan rata-rata jumlah folikel antral mulai dari P1, P2 dan P3. Namun K memiliki rerata jumlah folikel antral tertinggi kedua setelah P1. Untuk melihat perbedaan jumlah folikel preantral dan antral signifikan atau tidak, peneliti melakukan uji dengan *One Way Anova*.

Tabel 1. Rerata dan Hasil Uji *One Way Anova* Jumlah Folikel Preantral dan Antral

Jumlah Folikel	Kelompok								p
	Kontrol		Perlakuan 1		Perlakuan 2		Perlakuan 3		
	Rerata	SD	Rerata	SD	Rerata	SD	Rerata	SD	
Preantral	13,17	±4,12	14,00	±6,99	12,67	±6,25	13,67	±2,66	0,97
Antral	7,33	±1,51	9,83	±4,45	6,50	±2,59	5,00	±1,26	0,04*

**significant p < 0,05*

Hasil Analisis Rata-Rata Jumlah Folikel Preantral dan Antral Ovarium Tikus Putih Betina

Berdasarkan Tabel 1, didapatkan hasil sebesar 0,974, nilai *p-value* >0,05 sehingga dari pengujian ini tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada jumlah folikel preantral pada setiap kelompok. Hal ini dapat diartikan bahwa pemberian ekstrak etanol biji pepaya tidak dapat menurunkan jumlah folikel preantral secara signifikan.

Sedangkan untuk jumlah folikel antral didapatkan hasil sebesar 0,044, nilai *p-value* <0,05, terdapat perbedaan yang bermakna. Hal ini dapat diartikan bahwa pemberian ekstrak etanol biji pepaya dapat menurunkan jumlah folikel antral secara signifikan. Untuk mengetahui lebih lanjut perbandingan rerataan jumlah folikel antral secara berpasangan, dilakukan uji *Post Hoc* dengan menggunakan uji Tukey HSD.

Tabel 2. Hasil Uji Tukey HSD Jumlah Folikel Antral

Tukey HSD[a]

		Subset for alpha = 0.05	
Kelompok	N	1	2
Perlakuan 3	6	5.00000	
Perlakuan 2	6	6.50000	6.50000
Kontrol	6	7.33333	7.33333
Perlakuan 1	6		9.83333
Sig.		.474	.188

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6.

Dari hasil uji *Post Hoc* dengan menggunakan uji Tukey HSD, pada perbandingan kelompok perlakuan 1 dengan 3 didapatkan *p-value* <0,05. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok perlakuan 1 dengan perlakuan 3 berbeda secara signifikan. Sedangkan perbandingan antara kelompok kontrol dan perlakuan 2 dengan kelompok yang lain tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Untuk mengetahui lebih lanjut hubungan pengaruh pemberian ekstrak pada jumlah folikel antral, dilakukan uji Korelasi Rank Spearman dengan dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil uji Korelasi Rank Spearman Jumlah Folikel Antral

Correlations

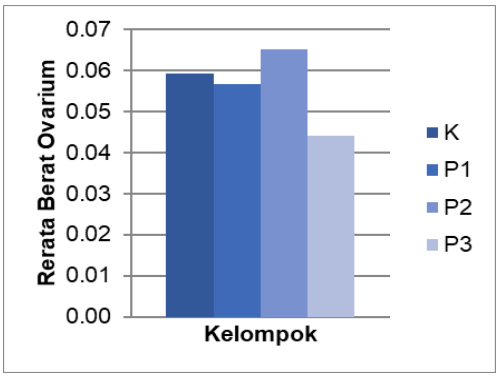
			Jumlah Folikel Antral	Perlakuan
Spearman's rho	Jumlah Folikel Antral	*Correlation Coefficient*	1.000	-0.486*
		Sig. (2-tailed)	.	0.016
		N	24	24
	Perlakuan	*Correlation Coefficient*	-0.486*	1.000
		Sig. (2-tailed)	0.016	.
		N	24	24

**. Correlation is significant at the <0.05 level (2-tailed).*

Dari hasil uji Korelasi Rank Spearman dapat diketahui nilai signifikansinya < 0,05 sebesar 0,016 yang artinya perlakuan yang diberikan berkorelasi dengan jumlah folikel antral. Selain itu dari hasil uji diketahui koefisien korelasi sebesar 0,486 dengan bentuk hubungan bersifat negatif maka hubungan kedua variabel tersebut tidak searah. Tidak searah artinya semakin besar dosis ekstrak etanol biji pepaya yang diberikan, maka semakin rendah jumlah folikel antral. Menurut pedoman hubungan koefisien korelasi dari perlakuan dan jumlah folikel antral ialah korelasi sedang.

Berat Ovarium

Berat ovarium kanan dan kiri diambil pada fase proestrus setelah 20 hari perlakuan diamati menggunakan timbangan digital (2 angka dibelakang koma) setelah dilakukan pembedahan. Penimbangan dilakukan pada masing-masing ovarium, dan diambil rata-rata dari 2 ovarium.



Gambar 3. Diagram rerata berat ovarium tikus putih betina setiap kelompok.

Berdasarkan Gambar 3, rerata berat ovarium paling rendah ialah P3. Kelompok yang memiliki rerata berat ovarium tertinggi ialah P2. Sedangkan dari K ke P1 mengalami penurunan rerata berat ovarium. Untuk melihat perbedaan rerata berat ovarium signifikan atau tidak, peneliti melakukan uji dengan *One Way Anova*.

Tabel 4. Rerata dan Hasil Uji *One Way Anova* berat ovarium

Variabel	Kelompok								p
	Kontrol		Perlakuan 1		Perlakuan 2		Perlakuan 3		
	Rerata	SD	Rerata	SD	Rerata	SD	Rerata	SD	
Berat Ovarium	0,059	±0,01	0,057	±0,01	0,065	±0,065	0,044	±0,01	0,003*

**significant p < 0,05*

Hasil Analisis Rerata Berat Ovarium Tikus Putih Betina

Berdasarkan Tabel 4, didapatkan hasil sebesar 0,003, nilai *p-value* <0,05 sehingga dari pengujian ini terdapat perbedaan yang bermakna pada rerata berat ovarium. Hal ini dapat diartikan bahwa pemberian ekstrak etanol biji pepaya berpengaruh pada penurunan rata-rata berat ovarium secara signifikan. Untuk mengetahui lebih lanjut perbandingan rata-rata berat ovarium secara berpasangan, dilakukan uji *Post Hoc* dengan menggunakan uji Tukey HSD dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil uji Tukey HSD rerata berat ovarium

Tukey HSD[a]

Kelompok	N	*Subset for alpha* = 0.05	
		1	2
Perlakuan 3	6	0.04417	
Perlakuan 1	6	0.05667	0.05667
Kontrol	6		0.05917
Perlakuan 2	6		0.06500
Sig.		0,073	0,330

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.
a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6.

Dari hasil uji *Post Hoc* dengan menggunakan uji Tukey HSD, pada perbandingan P3 dengan K dan P2 didapatkan *p-value* <0,05. Hal ini menunjukkan bahwa perbandingan kelompok pada pemberian ekstrak etanol biji pepaya P3 dengan K dan P2 berbeda secara signifikan. Sedangkan perbandingan antara K dengan P1 dan P2 serta P1 dengan kelompok yang lain tidak terdapat perbedaan yang signifikan.

Tabel 6. Hasil uji Korelasi Rank Spearman Berat Ovarium

			Berat Ovarium	Perlakuan
Spearman's rho	Berat Ovarium	*Correlation Coefficient*	1.000	-.369
		Sig. (2-tailed)	.	.076
		N	24	24
	Perlakuan	*Correlation Coefficient*	-.369	1.000
		Sig. (2-tailed)	.076	.
		N	24	24

Dari hasil uji Korelasi Rank Spearman dapat diketahui nilai signifikansinya > 0,05 sebesar 0,076 yang artinya perlakuan yang diberikan tidak berkorelasi dengan berat ovarium.

PEMBAHASAN

Perbedaan Jumlah Folikel Preantral dan Antral yang Diberikan Ekstrak Etanol Biji Pepaya dengan Berbagai Dosis

Hasil dari uji *One Way Anova* pada jumlah folikel preantral menunjukkan hasil yang tidak bermakna secara signifikan dengan *p-value* 0,974. Sedangkan pada jumlah folikel antral menunjukkan hasil yang bermakna secara signifikan dengan *p-value* 0,044. Hal ini membuktikan bahwa ekstrak etanol biji pepaya tidak dapat menurunkan jumlah folikel preantral dan dapat menurunkan jumlah folikel antral.

Folikulogenesis dapat dibagi menjadi 2 fase yaitu fase preantral dan antral. Folikel preantral merupakan fase pertama dari folikulogenesis pada ovarium. Pada fase ini juga bisa disebut fase gonadotropin independen atau diartikan sebagai fase yang tidak dipengaruhi oleh hormon gonadotropin. Sedangkan pada fase kedua ialah folikel antral atau fase

gonadotropin dependen yang dapat diartikan sebagai fase yang dipengaruhi oleh hormon gonadotropin (diatur oleh FSH, LH dan faktor pertumbuhan yang lain).[9]

Saponin adalah salah satu senyawa aktif dalam ekstrak etanol biji pepaya yang dapat meningkatkan kadar estrogen (hormone estradiol) dalam darah yang berikatan dengan reseptor estrogen. Menyebabkan adanya umpan balik negatif pada hipotalamus untuk menurunkan jumlah sekresi GnRH sehingga menyebabkan kadar FSH yang disekresi oleh hipofisis anterior menurun.Hal tersebut menyebabkan terganggunya perkembangan sel folikel ovarium.[4]

Hasil yang tidak signifikan pada penurunan jumlah folikel preantral dan signifikan pada folikel antral. Hal ini membuktikan bahwa ekstrak etanol biji pepaya tidak dapat menurunkan jumlah folikel preantral karena folikel preantral tidak dipengaruhi oleh hormon gonadotropin. Sedangkan pada folikel antral terbukti bahwa pemberian ekstrak etanol biji pepaya selama 20 hari dapat menurunkan jumlah folikel pada tikus putih betina (*Rattus norvegicus*) galur wistar. Menurut Puspitasari[8], ekstrak etanol biji pepaya terbukti menurunkan jumlah folikel tersier dan folikel de Graaf tetapi tidak menurunkan jumlah folikel primer dan sekunder pada proses folikulogenesis pada mencit.

Rerata jumlah folikel preantral menunjukkan jarak yang tidak jauh berbeda dari kelompok kontrol. Namun pada setiap kelompok perlakuan tidak menunjukkan penurunan jumlah folikel preantral dengan semakin meningkatnya dosis yang diberikan. Perbedaan ini tidak dipegaruhi oleh hormon gonadotropin namun dipengaruhi oleh faktor pertumbuhan yang diproduksi secara lokal melalui mekanisme autokrin atau parakrin.[9]

Sedangkan rerata jumlah folikel antral menunjukkan penurunan dari kelompok perlakuan 1 dengan dosis 0,1 mg/g BB hingga kelompok perlakuan 3 dengan dosis 0,3 mg/g BB. Namun kelompok perlakuan 1 memilki jumlah folikel antral lebih banyak daripada kelompok kontrol. Hal ini diduga karena jumlah folikel preantral kelompok perlakuan 1 memiliki jumlah lebih banyak dari pada kelompok kontrol. Sehingga perkembangan jumlah folikel antral pada kelompok perlakuan 1 juga lebih banyak daripada kontrol. Kelompok yang memiliki jumlah folikel antral paling rendah ialah kelompok perlakuan 3 dengan dosis 0,3 mg/g BB. Hal ini menunjukkan bahwa dosis ini paling berpengaruh dalam menurunkan jumlah folikel antral dari pada dosis 0,1 atau 0,2 mg/g BB. Hasil ini mendukung penelitian Puspitasari dan Suhita[10] yang menyatakan bahwa dosis 300 mg/kg BB memiliki pengaruh menurunkan jumlah dan kualitas sel telur paling banyak pada tikus betina dibandingkan dosis 100 atau 200 mg/kg BB.

Dari hasil uji korelasi menunjukkan bahwa yang secara signifikan berkorelasi hanyalah hubungan antara dosis perlakukan dan jumlah folikel antral. Sedangkan pada jumlah folikel preantral, karena hasil dari anova tidak signifikan sehingga tidak dilanjutkan ke uji yang post hoc dan korelasi spearman. Hal ini membuktikan bahwa ekstrak biji pepaya berpengaruh menurunkan jumlah folikel antral.

Perbedaan Rerata Berat Ovarium yang Diberikan Ekstrak Etanol Biji Pepaya dengan Berbagai Dosis

Hasil uji *One Way Anova* sebesar 0,003. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji pepaya bermakna secara signifikan dan membuktikan bahwa ekstrak etanol biji pepaya dapat menurunkan rerata berat ovarium.

Ovarium merupakan organ reproduksi pada mamalia betina sebagai penghasil ovum dan hormon steroid. Estrogen dihasilkan oleh folikel de Graaf sebagai akibat rangsangan yang berasal dari FSH. Rendahnya kadar estrogen mengakibatkan ukuran folikel de Graaf menjadi berkurang.[11] Semakin besar folikel de Graaf semakin tinggi kadar estrogen. Ini berarti mununjukkan apabila semakin rendah kadar estrogen maka semakin kecil folikel de Graaf yang terbentuk dan akibatnya korpus luteum juga ukurannya akan berkurang, maka diduga berat ovarium juga menjadi berkurang.[12] Selain itu, senyawa aktif saponin dan alkaloid berpengaruh nyata terhadap penurunan berat rata-rata kedua ovarium, pengaruh nyata tersebut diduga karena senyawa aktif dalam esktrak yang dapat menurunkan kadar estrogen yang di produksi oleh hipotalamus.[4]

Berdasarkan grafik rerata berat ovarium menunjukkan hasil yang menurun pada kelompok perlakuan 1 dengan dosis 0,1 mg/g BB dan 3 dengan dosis 0,3 mg/g BB dari kontrol. Namun pada perlakuan 2 ovarium menunjukkan hasil yang lebih besar dari pada kelompok yang lain. Hal ini diduga karena rerata berat tikus kelompok 2 memilki berat badan saat pembedahan lebih berat daripada kelompok yang lain. Berat badan tikus biasanya menunjukkan umur. Secara umum ada kenaikan bobot organ tikus putih seiring dengan bertambahnya umur tikus.[13]

Berat ovarium yang paling rendah terdapat pada kelompok perlakuan 3 dengan dosis 0,3 mg/g BB. Hasil ini didukung dengan jumlah folikel antral pada kelompok ini memiliki hasil paling rendah. Hal ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak etanol biji pepaya selama 20 hari dapat menurunkan berat ovarium tikus putih betina dengan menurunkan jumlah folikel antral yang dipengaruhi oleh hormon gonadotropin dan steroid. Sesuai dengan penelitian Mardika, dkk.[14] menyatakan bahwa peningkatan ataupun penurunan bobot ovarium tergantung dari jumlah folikel matang karena terdapat antrum yang berisi cairan folikel sehingga memberikan berat pada ovarium.

Pada berat ovarium, walaupun hasil anova signifikan, namun pada hasil uji korelasi menunjukkan tidak ada korelasi karena pada perlakuan 2 berat ovarium lebih tinggi dibandingkan kelompok yang lain.

Jadi dengan adanya penelitian yang telah dilakukan terkait pengaruh pemberian ekstrak etanol biji pepaya ini, bahwa pengkonsumsian biji pepaya yang telah diekstraksi dapat mempengaruhi proses maturasi dari folikel preantral ke antral dengan mengganggu sekresi FSH dari hipofisis anterior. Dengan menurunnya jumlah folikel antral maka akan mempengaruhi jumlah cairan dalam ovarium yang menyebabkan penurunan pada berat ovarium. Maka sistem reproduksi pada wanita akan terganggu.

SIMPULAN

Dapat disimpulkan dari hasil penelitian ini bahwa pemberian ekstrak etanol biji pepaya terbukti dapat mempengaruhi penurunan jumlah folikel antral, namun tidak terbukti menurunkan jumlah folikel preantral. Selain itu, pemberian ekstrak etanol biji pepaya juga tidak terbukti dapat mempengaruhi penurunan berat ovarium tikus putih betina galur wistar.

Dari penelitian ini juga menjelaskan bahwa dosis ekstrak etanol biji pepaya yang memiliki pengaruh paling besar terhadap jumlah folikel antral tikus putih betina pada dosis 0,3 mg/g BB.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Pusat Statistik (BPS). Proyeksi Resmi Tahunan. (Online),(https://www.bps.go.id/) .2019. (diakses 7 Februari 2020)
2. Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional (BKKBN). Di Wikipedia, Ensiklopedia Bebas. (Online), (https://id.wikipedia.org/wiki/Badan_Kependudukan_dan_Keluarga_Berencana_Nasional). 2019. (diakses pada 7 Februari 2020)
3. Hidayah, S.U., Ibrahim, A., Hajrah, H., dan Rijai, L. Kajian Kesesuaian dan Efek Samping Penggunaan Kontrasepsi pada Akseptor Kontrasepsi: Studi Kasus di Klinik Harmoni Kota Samarinda. *In Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences.* 2016; Vol. 4, pp. 335-343.
4. Siburian, J., Marlina, J., dan Johari, A. Pengaruh Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Pada Tahap Prakopulasi Terhadap Fungsi Reproduksi Mencit (*Mus musculus* L.) Swiss Webster Betina. *Biospecies.* 2008; 1(1).
5. Ramadhana, N. Identifikasi Potensi Lokal pada Tumbuhan Biji Pepaya (Carica Papaya) sebagai Obat Tradisional Masyarakat di Kecamatan Banggae Timur. SAINTIFIK. 2015; 1(2), 95-102.
6. Kairi, A.N., dan Rahmadhia, S.N. Pelatihan pembuatan kopi biji pepaya sebagai upaya pemanfaatan limbah industri di Desa Tirtonirmolo, Kasihan, Bantul. *In Seminar Nasional Hasil Pengabdian Kepada Masyarakat*. 2019; pp. 335-340.
7. Satria, O., Yanwirasti, Y., dan Amir, A. Pengaruh Pemberian Ekstrak Air Buah Pepaya Muda (Carica papaya. L) terhadap Gambaran Histologi Ovarium Tikus Betina (Rattus norvegicus). *Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi*. 2018; 18(3), 589-594.
8. Puspitasari, Y. Efek Ekstrak Etanol Biji Pepaya (Carica papaya linn) terhadap Kadar 17-β Estradiol dan Folikulogenesis pada Mencit Betina (Mus musculus). *STRADA Jurnal Ilmiah Kesehatan*. 2012; 1(1), 11-19.
9. Williams, C.J., and Gregory, F.E. Morphology and Physiology of The Ovary (Online) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278951/#NBK278951.dtls). 2020. (diakses 7 Februari 2020)
10. Puspitasari, Y., dan Suhita, B.M. Pemberian Ekstrak Ethanol Biji Pepaya (Carica papaya) Sebagai Bahan Antifertilitas Alternatif pada Tikus Betina (Rattus novergicus) Terhadap

Jumlah dan Kualitas Sel Telur. *Veterinaria*. 2014; 7(1).
11. Campbell, R.M. Biologi, Ed. 11, Jilid 3. Alih bahasa: Wasmen Manulu. Erlangga. Jakarta. 2014.
12. Partodiharjo, S. Ilmu Reproduksi Hewan. Mutiara. Jakarta. 1980.
13. Sihombing, M., & Tuminah, S. Perubahan Nilai Hematologi, Biokimia Darah, Bobot Organ dan Bobot Badan Tikus Putih pada Umur Berbeda. *Jurnal Veteriner*. 2011; 12(1), 58-64.
14. Mardika, K., Setyawati, I., dan Darmadi, A.A.K. Panjang Siklus Estrus dan Struktur Histologi Ovarium Tikus Putih Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kaliandra Merah. *Jurnal Veteriner*. 2018; 19(3), 342-350.