

## PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP KETEBALAN LAPISAN OTOT POLOS TUBA FALLOPII TIKUS PUTIH BETINA GALUR WISTAR

<sup>1</sup>Rahma Haryunita Ega Prosfera, <sup>2</sup>Eviana Norahmawati, <sup>3</sup>Miftahul Jannah

<sup>1</sup>prosferaega@gmail.com, <sup>2</sup>noradwiwardoyo@gmail.com, <sup>3</sup>jannahmiftah05@gmail.com

<sup>123</sup> Departemen Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

uploaded:27/11/2024

revised:12/12/2024

accepted:28/12/2024

published: 31/12/2024

### ABSTRACT

Many hormonal contraceptives users are many have experienced to drop out due to the side effects, which so it made the background to use natural materials, namely plants as alternative contraception because their side effects are relatively small. Papaya seeds are one part of the plant that contains antifertility ingredients such as alkaloid, saponin, and tannin compounds which are thought to interfere with hormonal processes in the body. This study aim to determine the effect of papaya seed ethanol extract on the thickness of the fallopian tube smooth muscle layer in female white rats. This study was a true experimental design with a randomized post test only control design conducted in November 2019-January 2020 were divided into 4 treatment groups namely 1 control group (without treatment) and 3 treatment groups (dose P1 0,1 mg/g BB, P2 0,2 mg/g BB, and P3 0,3 mg/g BB). The checking method in this study by measuring the thickness of the fallopian tube smooth muscle layer on histopathology anatomy slides of fallopian tube through HE staining. The measurements using a Dot Slide Olympus BX51 Microscope with an Olyvia application. Data analysis use Saphiro Wilk test, Levene test, One Way ANOVA test, and Post Hoc test with Tukey HSD using SPSS 25. The results of this study were effect of papaya seed ethanol extract take effect to reduce the thickness of the fallopian tube smooth muscle layer in the treatment group as the dose given papaya seed ethanol extract with the optimal dose is 0,3 mg/g BW.

**Keywords** : Papaya seeds, tube smooth muscle

### PENDAHULUAN

Pemerintah Indonesia telah mengatur pertumbuhan penduduk yang terus meningkat setiap tahunnya melalui program Keluarga Berencana (KB) yang diterapkan melalui penggunaan kontrasepsi (Kemenkes, 2020). Namun, terdapat beberapa masalah yang timbul salah satunya adalah kejadian *drop out* penggunaan kontrasepsi. Berdasarkan data Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2017 terkait jumlah *drop out* KB pada *non* Metode Kontrasepsi Jangka Panjang (MKJP)

yakni metode hormonal lebih tinggi daripada metode MKJP, dengan persentase terbanyak sebanyak 46% adalah pengguna pil. Sebanyak 33% wanita berhenti menggunakan kontrasepsi dikarenakan efek samping yang dialami salah satunya sebanyak 8,8% pengguna kontrasepsi mengalami kondisi tidak menstruasi (BKKBN, 2018).

Kontrasepsi metode hormonal berasal dari hormon sintetik yang bekerja dengan cara menekan lonjakan LH dan pada organ target. Adanya penekanan pada LH mengakibatkan kadar LH relatif rendah dan tidak dapat

terjadi lonjakan LH sehingga proses ovulasi terhambat yang pada akhirnya mengganggu siklus ovarium dan siklus uterus (Campbell, et. al., 2010). Kontrasepsi metode hormonal juga bekerja dengan cara mengganggu transportasi tuba fallopii (Affandi, dkk., 2012).

Oleh karena banyaknya kejadian *drop out* penggunaan kontrasepsi hormonal akibat efek samping, banyak penelitian yang dilakukan terkait potensi tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan kontrasepsi alternatif karena efek samping yang relatif kecil (Katno, 2008). Tanaman yang dapat digunakan sebagai bahan kontrasepsi alternatif adalah tanaman yang mengandung senyawa sekunder bahan antifertilitas, salah satunya adalah tanaman pepaya.

Tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) adalah satu dari berbagai jenis tanaman yang banyak tumbuh di Indonesia yang memiliki beragam kandungan bermanfaat di bidang kesehatan (Suprapti, 2005). Namun, hingga saat ini bagian dari tanaman pepaya yakni biji pepaya belum banyak dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia. Berdasarkan hasil skrining fitokimia dibuktikan bahwa ekstrak biji pepaya mengandung senyawa golongan tanin, flavonoid, fenol, terpenoid, alkaloid, dan saponin (Wijayanti, dkk., 2017). Kandungan alkaloid, saponin, dan tanin pada biji pepaya terbukti memiliki aktivitas antifertilitas pada mencit dan tikus putih (Aritonang, 2019). Diduga senyawa tersebut bekerja dengan cara mengganggu sekresi *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH) pada hipotalamus yang memberikan dampak berkelanjutan pada tingkat hipofisis anterior sampai dengan sistem reproduksi (Susantoputro, dkk., 2014).

Namun, hingga saat ini penelitian terkait pengaruh pemberian ekstrak

etanol biji pepaya terhadap tuba fallopii sebagai kontrasepsi belum pernah dilakukan. Tuba fallopii berfungsi sebagai tempat terjadinya pembuahan oosit, perkembangan awal embrio, dan transportasi zigot menuju uterus.<sup>11</sup> Fungsi tersebut salah satunya dipengaruhi oleh lapisan otot polos tuba fallopii melalui gerakan peristaltik yang dihasilkan oleh kontraksinya (Lyons, et. al., 2006; Umami, dkk., 2014). Apabila terjadi penurunan ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii dapat mengakibatkan terganggunya fungsi tuba fallopii (Amita, 2015).

Oleh karena itu, peneliti bermaksud melakukan penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol biji pepaya terhadap ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii pada tikus putih betina (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang memiliki kemiripan secara genetik dengan manusia sehingga dapat dijadikan pembanding tuba fallopii pada manusia.

## TUJUAN PENELITIAN

### *Tujuan Umum*

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol biji pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii tikus putih betina (*Rattus norvegicus*) galur Wistar.

### *Tujuan Khusus*

1. Membuktikan adanya pengaruh pemberian ekstrak etanol biji pepaya terhadap penurunan ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii tikus.
2. Mengetahui adanya perbedaan rata-rata ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii tikus yang diberikan ekstrak etanol biji pepaya berbagai dosis.
3. Menentukan dosis optimal ekstrak etanol biji pepaya yang paling berpengaruh terhadap

penurunan ketebalan lapisan otot polos tuba fallopi tikus.

Universitas Brawijaya selama 3 bulan dari bulan November 2019 hingga Januari 2020.

## METODE PENELITIAN

### *Rancangan Penelitian*

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

### *Sampel*

Besar sampel per kelompok adalah 6 ekor tikus dengan cadangan 2 ekor tikus tiap kelompok, dengan demikian besar sampel per kelompok adalah 8 ekor tikus, sehingga total sampel adalah 32 ekor tikus.

Kriteria inklusi sampel dalam penelitian ini antara lain tikus putih betina, umur 2,5 - 3,5 bulan, berat badan 130 - 200 gram, sehat, dan siklus estrus teratur (2 siklus berturut-turut normal).

### *Pembagian Kelompok*

- 1) Kelompok kontrol (K) : kelompok yang diberikan pakan standar per hari tanpa diberikan ekstrak etanol biji pepaya.
- 2) Kelompok perlakuan 1 (P1) : kelompok yang diberikan 0,1 mg/g BB ekstrak etanol biji pepaya per hari dan pakan standar.
- 3) Kelompok perlakuan 2 (P2) : kelompok yang diberikan 0,2 mg/g BB ekstrak etanol biji pepaya per hari dan pakan standar.
- 4) Kelompok perlakuan 3 (P3) : kelompok yang diberikan 0,3 mg/g BB ekstrak etanol biji pepaya per hari dan pakan standar.

### *Lokasi dan Waktu Penelitian*

Laboratorium *Animal House* Parasitologi dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran

### *Prosedur Penelitian*

Tikus diaklimatisasi selama 7 hari kemudian dilakukan identifikasi keteraturan siklus estrusnya dalam 2 siklus berturut-turut. Ekstrak etanol biji pepaya mulai diberikan saat tikus berada pada fase diestrus. Ekstrak diberikan dengan cara sonde lambung 1x sehari pada jam yang sama selama 20 hari. Pada hari ke-21, tikus diidentifikasi siklus estrusnya, tikus yang berada pada fase proestrus dilakukan terminasi dengan cara dislokasi leher.

Organ tuba fallopii tikus diambil dan dilakukan pembuatan preparat histopatologi anatomi dengan pewarnaan *Hematoxylin Eosin (HE)* potongan melintang. Pengamatan ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii dilakukan dengan 1 irisan dibagi 4 kuadran, masing-masing kuadran diamati pada 3 titik searah jarum jam. Ketebalan diukur dari lapisan dalam sirkuler ke lapisan luar longitudinal dengan aplikasi *Olyvia* pada mikroskop *Dot Slide Olympus BX51*.

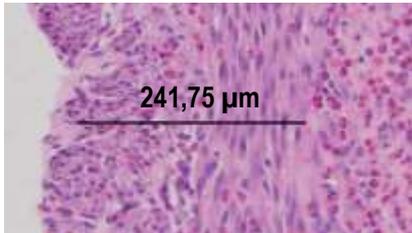
### *Analisis Data*

Analisis data menggunakan uji normalitas data (*Saphiro Wilk*), uji homogenitas data (*Levene Test*), uji perbedaan rata-rata (*One Way ANOVA*), dan uji perbedaan kelompok (*Post Hoc* dengan *Tukey HSD Test*) dengan taraf kepercayaan 95% ( $p = 0,05$ ) menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versi 25.

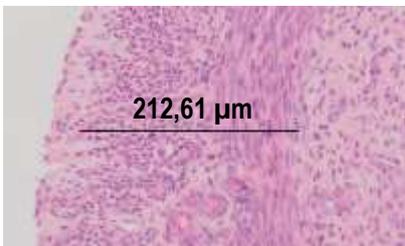
**HASIL PENELITIAN**

***Pengamatan Ketebalan Lapisan Otot Polos Tuba Fallopii***

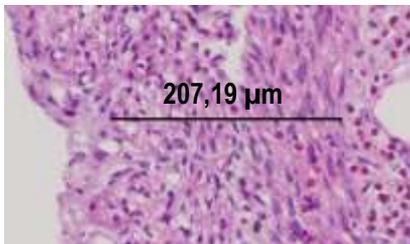
Berikut gambaran histopatologi anatomi ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii pada 4 kelompok perlakuan:



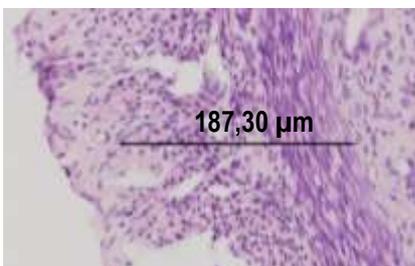
(Kontrol)



(Perlakuan 1)



(Perlakuan 2)



(Perlakuan 3)

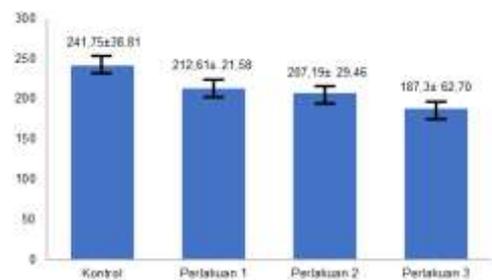
**Gambar 1. Perbandingan Gambaran Histopatologi Anatomi Lapisan Otot Polos Tuba Fallopii pada kelompok Kontrol, P1, P2, dan P3, Pewarnaan HE, Perbesaran 400 x**

***Pengukuran Ketebalan Lapisan Otot Polos Tuba Fallopii***

Rata-rata ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii yang diukur dari lapisan sirkuler bagian dalam sampai lapisan longitudinal bagian luar otot polos tuba fallopii pada 4 kelompok perlakuan dapat dilihat pada tabel 5.1 dan 5.2 di bawah ini:

**Tabel 1. Rata-Rata Ketebalan Lapisan Otot Polos Tuba Fallopii (μm)**

|                        | Kontrol | Perlakuan 1 | Perlakuan 2 | Perlakuan 3 |
|------------------------|---------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Rata-Rata</b>       | 241,75  | 212,61      | 207,19      | 187,30      |
| <b>Standar Deviasi</b> | ± 38,81 | ± 21,58     | ± 29,46     | ± 62,70     |



**Gambar 2. Perbandingan Ketebalan Lapisan Otot Polos Tuba Fallopii (μm) Antar Kelompok**

Kelompok kontrol ditemukan rata-rata ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii tertinggi apabila dibandingkan dengan kelompok lainnya. Hasil pengukuran pada kelompok kontrol sebesar 241,75  $\mu\text{m}$ , dengan susunan lapisan otot polos yang tampak rapi, berdekatan, dan penuh tidak berlubang.

Kelompok perlakuan 1 menunjukkan bahwa terdapat penurunan rata-rata ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil pengukuran pada kelompok perlakuan 1 sebesar 212,61  $\mu\text{m}$ , dengan susunan lapisan otot polos yang tampak cukup rapi, berdekatan, dan penuh tidak berlubang.

Kelompok perlakuan 2 menunjukkan bahwa terdapat penurunan rata-rata ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Hasil pengukuran pada

kelompok perlakuan 2 sebesar 207,19  $\mu\text{m}$ , dengan susunan lapisan otot polos yang sudah mulai tampak kerusakan berupa susunan yang sudah tidak rapi, mulai renggang, dan tidak penuh karena berlubang.

Kelompok perlakuan 3 menunjukkan rata-rata ketebalan lapisan otot polos tuba fallopi sebesar 187,30  $\mu\text{m}$ , hasil ini merupakan rata-rata ketebalan lapisan otot polos tuba fallopi terendah apabila dibandingkan dengan kelompok lainnya dengan susunan lapisan otot polos yang tampak paling tidak rapi, renggang, dan tidak penuh lagi karena terdapat semakin banyak lubang.

**Analisis Data**

Berdasarkan hasil uji normalitas dengan uji *Saphiro* Wilk didapatkan hasil data ketebalan lapisan otot polos terdistribusi secara normal, dengan  $p > 0,05$  yang berarti signifikan.

Berdasarkan hasil uji homogenitas dengan uji *Levene Test*, data ketebalan lapisan otot polos memiliki varian yang sama atau homogen. Hal ini dibuktikan dengan hasil data  $p > 0,05$  yang berarti signifikan.

**Tabel 2. Uji One Way ANOVA**

|                   | ANOVA          |    |              |       |             | Ket.                    |
|-------------------|----------------|----|--------------|-------|-------------|-------------------------|
|                   | Jumlah Kuadrat | df | Mean Kuadrat | F     | Sig.        |                         |
| Antar Kelompok    | 9112.401       | 3  | 3037.467     | 1.794 | <b>.181</b> | <b>Tidak Signifikan</b> |
| Di Dalam Kelompok | 33860.698      | 20 | 1693.035     |       |             |                         |
| Total             | 42973.099      | 23 |              |       |             |                         |



Berdasarkan hasil uji *One Way ANOVA*, didapatkan hasil signifikansi ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii sebesar 0,181 ( $p > 0,05$ ). Hasil tersebut berarti pemberian ekstrak etanol biji pepaya tidak menunjukkan perbedaan rata yang signifikan dari ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii, namun sudah mampu menurunkan ketebalan lapisan otot polos beberapa mikro meter pada ketiga dosis bertingkat di kelompok perlakuan.

**Tabel 3. Uji Post Hoc dengan Tukey HSD Test**

***Tukey HSD***

| Kelompok           | Kelompok           | Sig.        | Ket.                               |
|--------------------|--------------------|-------------|------------------------------------|
| <b>Kontrol</b>     | Perlakuan 1        | .618        | Tidak Signifikan                   |
|                    | Perlakuan 2        | .482        | Tidak Signifikan                   |
|                    | <b>Perlakuan 3</b> | <b>.133</b> | <b>Paling Mendekati Signifikan</b> |
| Perlakuan 1        | Kontrol            | .618        | Tidak Signifikan                   |
|                    | Perlakuan 2        | .996        | Tidak Signifikan                   |
|                    | Perlakuan 3        | .714        | Tidak Signifikan                   |
| Perlakuan 2        | Kontrol            | .482        | Tidak Signifikan                   |
|                    | Perlakuan 1        | .996        | Tidak Signifikan                   |
|                    | Perlakuan 3        | .836        | Tidak Signifikan                   |
| <b>Perlakuan 3</b> | <b>Kontrol</b>     | <b>.133</b> | <b>Paling Mendekati Signifikan</b> |
|                    | Perlakuan 1        | .714        | Tidak Signifikan                   |
|                    | Perlakuan 2        | .836        | Tidak Signifikan                   |

Berdasarkan uji *Post Hoc* dengan *Tukey HSD Test* menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada keempat kelompok, dikarenakan hasil nilai  $p > 0,05$ . Namun, berdasarkan hasil analisis perbedaan kelompok tersebut menunjukkan bahwa antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan 3 adalah 2 kelompok yang paling mendekati nilai signifikan dengan hasil 0,133, yang berarti 2 kelompok tersebut adalah kelompok yang paling memiliki perbedaan hasil.

## PEMBAHASAN

### *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Biji Pepaya terhadap Ketebalan Lapisan Otot Polos Tuba Fallopii*

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, pemberian ekstrak etanol biji pepaya (*Carica papaya L.*) dapat berpengaruh menurunkan ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii tikus putih betina (*Rattus norvegicus*) galur Wistar.

Penurunan ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii ini disebabkan adanya kandungan antifertilitas pada biji pepaya yang berasal dari senyawa alkaloid, saponin, dan tanin. Sesuai penelitian sebelumnya tahun 2008 terkait kandungan antifertilitas pada biji pepaya dinyatakan terdapat pengaruh pemberian ekstrak biji pepaya yang dimaserasi dengan alkohol dan disuspensi dengan larutan *Carboxymethyl Cellulose* (CMC) 1% selama 10 hari dengan dosis bertingkat 50, 75, dan 100 mg/kg BB terhadap fungsi reproduksi mencit betina pada tahap prakopulasi berupa adanya pengaruh signifikan pada pertambahan berat badan mencit dan adanya perbedaan nyata pada aktivitas seksual dan kopulasi, jumlah implantasi, jumlah fetus hidup, jumlah fetus mati, jumlah

embrio diresorpsi, dan kematian paska implantasi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal tersebut diduga karena pengaruh tingginya senyawa aktif dalam ekstrak biji pepaya yang bersifat antifertilitas yang mengganggu aktivitas hipotalamus, hipofisis, ovarium, dan uterus dan pengaruh senyawa aktif dalam ekstrak biji pepaya yang bersifat toksik sehingga mengganggu hasil konsepsi melalui pengaruhnya pada ovarium, tuba fallopii, dan uterus (Siburian, dkk., 2008). Hasil penelitian lain tahun 2014 dinyatakan bahwa ekstrak etanol biji pepaya efektif sebagai bahan antifertilitas pada tikus betina dibuktikan terdapat perbedaan tingkat infertilitas pada jumlah sel telur dan kualitas sel telur setelah dilakukan *in vitro fertilisation* (IVF) dalam dosis 100, 200, dan 300 mg/kg BB dan memiliki kesamaan infertilitas dengan kelompok yang diberi kontrasepsi konvensional (2,5 mg *Ethinyl Estradiol* dan 0,15 mg *Levonogestrel*) sebanyak 2,5 mg/kg BB dengan perlakuan selama 10 hari. Diduga pemberian ekstrak etanol biji pepaya dapat mengganggu proses folikulogenesis dan steroidogenesis sehingga perkembangan folikel dan sintesis hormon steroid terhambat (Puspitasari, dkk., 2014). Berdasarkan penelitian tahun 2018 dijelaskan bahwa pemberian ekstrak etanol biji pepaya berpengaruh nyata dalam menurunkan jumlah kelenjar endometrium uterus mencit dengan dosis bertingkat 2, 4, dan 8 mg/40 gr BB selama 14 hari (Ramadhan, 2018).

Senyawa yang bersifat antifertilitas bekerja dengan cara memberikan efek pada hormonal. Kandungan antifertilitas pada senyawa alkaloid, saponin, dan tanin biji pepaya diduga memiliki kemiripan dengan hormon steroid, bekerja dengan menyebabkan hambatan aktivitas

hipotalamus berupa terjadinya mekanisme umpan balik negatif dari hipotalamus yang mengakibatkan penurunan sekresi hormon GnRH. Hal tersebut menyebabkan sintesis FSH pada hipofisis anterior juga menurun. Terganggunya sintesis FSH sebagai promotor utama pematangan folikel menyebabkan folikel di ovarium tidak dapat tumbuh dan tidak dapat berkembang secara normal, sehingga sel granulosa ovarium tidak dapat menghasilkan hormon estrogen dalam jumlah yang sesuai, akibatnya suplai hormon estrogen pada organ target reproduksi salah satunya organ sekunder tuba fallopii mengalami penurunan. Apabila terjadi penurunan hormon estrogen, diduga akan berpengaruh pada berkurangnya frekuensi kontraksi otot polos yang aktivitasnya dipengaruhi oleh kadar hormon estrogen, sehingga menyebabkan gerakan peristaltik otot yang dihasilkan juga mengalami penurunan hingga pasif.

Ketika otot tidak digunakan dalam waktu yang lama akan menyebabkan ukuran miofibril otot menyusut sehingga massa otot menjadi lebih kecil atau disebut dengan atrofi (Tambayong, 2000). Akibat dari atrofi tersebut adalah menurunnya ketebalan lapisan otot pada pembahasan ini yakni tuba fallopii, hal tersebut akan menyebabkan terganggunya fungsi tuba fallopii (Amita, 2015). Hasil penelitian pada tabel 1 menunjukkan bahwa ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii semakin menurun seiring meningkatnya dosis perlakuan yang memberikan efek pada hormonal tikus. Hasil penelitian ini juga didapatkan bahwa pada gambar 1 terlihat susunan lapisan otot polos tuba fallopii yang tidak normal, yakni terlihat kerusakan berupa susunan lapisan otot polos yang tidak rapi, renggang, dan tidak penuh karena berlubang seiring

meningkatnya dosis perlakuan yang diberikan.

Senyawa antifertilitas alkaloid, saponin, dan tanin dapat memberikan efek pada organ target, ketika sel penyusun organ target terkena senyawa tersebut, maka dapat mengalami kerusakan hingga kematian (Hediningrat, 2002). Senyawa antifertilitas dapat menimbulkan gangguan pada pembentukan lapisan otot polos yang mengakibatkan komponen penyusun lapisan otot polos berubah menjadi tidak normal dan proses fisiologisnya terganggu. Hal tersebut diduga mengakibatkan susunan lapisan otot polos tuba fallopi terlihat mengalami kerusakan (Francis, et. al, 2002).

#### ***Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Biji Pepaya Berbagai Dosis terhadap Rata-Rata Ketebalan Lapisan Otot Polos Tuba Fallopii***

Hasil rata-rata ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii menunjukkan hasil yang semakin menurun antar kelompok perlakuan berturut-turut pada kelompok kontrol, kelompok perlakuan 1 dosis 0,1 mg/g BB, kelompok perlakuan 2 dosis 0,2 mg/g BB, dan kelompok perlakuan 3 dosis 0,3 mg/g BB yakni sebesar 241,75  $\mu\text{m}$ , 212,61  $\mu\text{m}$ , 207,19  $\mu\text{m}$ , dan 187,30  $\mu\text{m}$ . Berdasarkan analisis data secara statistik yang dilakukan menggunakan uji perbedaan rata-rata dengan uji *One Way ANOVA* didapatkan hasil nilai signifikansi 0,181, nilai  $p > 0,05$  yang berarti pemberian ekstrak etanol biji pepaya tidak menunjukkan adanya perbedaan rata-rata yang signifikan. Begitu pula dengan uji perbedaan kelompok menggunakan uji *Post Hoc* dengan *Tukey HSD* dengan hasil nilai signifikansi  $p > 0,05$  yang berarti tidak menunjukkan adanya perbedaan kelompok yang signifikan, hanya saja

antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan 3 memiliki hasil nilai p sebesar 0,133 sebagai hasil yang paling mendekati nilai signifikan. Berdasarkan hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol biji pepaya dapat menurunkan rata-rata ketebalan lapisan otot polos tuba fallopi seiring peningkatan dosis yang diberikan apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol terutama pada kelompok perlakuan 3 meskipun tidak signifikan.

Ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii pada berbagai dosis mengalami penurunan namun tidak berbeda secara signifikan, hal tersebut diduga disebabkan adanya senyawa flavonoid dalam biji pepaya dan dosis ekstrak etanol biji pepaya yang diberikan belum cukup mampu mempengaruhi penurunan ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii. Hasil tersebut didukung oleh penelitian sebelumnya pada tahun 2017 bahwa pemberian ekstrak biji pepaya pada tikus putih betina selama 21 hari dengan dosis 300, 350, dan 400 mg/tikus/hari dinyatakan tidak berpengaruh nyata terhadap jumlah kelenjar endometrium dan jumlah eritrosit tikus putih betina (Habibah, 2017). Penelitian lain tahun 2018 dinyatakan bahwa pemberian ekstrak air biji pepaya terhadap ketebalan endometrium uterus mencit selama 21 hari dengan dosis 1,4, 3,5, dan 7 mg/ekor/hari dinyatakan tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada dosis 1 dan 2, namun menunjukkan perbedaan bermakna pada dosis 3 dan kelompok kontrol positif (pil kontrasepsi) (Sitasiwi, 2018).

Faktor pertama yang diduga menjadi penyebab tidak signifikannya pengaruh pemberian ekstrak etanol biji pepaya terhadap ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii adalah adanya pengaruh senyawa flavonoid yang lebih dominan daripada pengaruh antifertilitas yang terdapat pada ekstrak etanol biji

pepaya, hal tersebut menyebabkan senyawa antifertilitas yang berfungsi sebagai penghambat kerja sistem reproduksi tidak mampu mempengaruhi penurunan ketebalan lapisan otot polos secara signifikan.

Senyawa flavonoid dalam biji pepaya strukturnya mirip dengan estrogen endogen yang mampu menembus membran sel dengan mudah, sehingga menyebabkan terbentuknya ikatan antara senyawa flavonoid dengan reseptor estrogen yang mengakibatkan aktifnya reseptor estrogen (Novalinda, 2017). Reseptor estrogen yang telah aktif akan berinteraksi dengan *Estrogen Response Element* (ERE) yang berada pada inti sel sehingga mampu menginduksi gen spesifik estrogen menjadi aktif (Gruber, et. al., 2002). Aktifnya gen spesifik estrogen menyebabkan terjadinya sintesis estrogen. Akibatnya, terjadi metabolisme sel melalui pembentukan protein sehingga proses reproduksi tetap berjalan. Dugaan ini didukung oleh penelitian tahun 2017 berdasarkan hasil uji *One Way ANOVA* dinyatakan bahwa pemberian ekstrak biji pepaya dalam dosis 300, 350, dan 400 mg/150gramBB tikus/hari selama 21 hari terhadap ketebalan endometrium menunjukkan tidak ada perbedaan nyata antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, namun berdasarkan diagram ketebalan lapisan endometrium menunjukkan adanya pengaruh pemberian perlakuan, hal tersebut diduga karena adanya fitoestrogen pada ekstrak biji pepaya dalam bentuk flavonoid (Novalinda, 2017).

Faktor kedua yang diduga menjadi penyebab tidak signifikannya pengaruh pemberian ekstrak etanol biji pepaya terhadap ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii adalah bahwa paparan dosis yang digunakan belum cukup mampu mempengaruhi tuba fallopii

sebagai organ sekunder yang menjadi salah satu target regulasi sistem hormonal, dikarenakan pada penelitian sebelumnya masih belum pernah dilakukan pengujian terkait pengaruh pemberian ekstrak etanol biji pepaya terhadap ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii dalam dosis yang digunakan peneliti meskipun pada variabel yang lain dalam dosis yang sama telah dilakukan dan hasilnya berpengaruh signifikan.

Dugaan ini didukung oleh penelitian tahun 2016 bahwa pemberian ekstrak air biji pepaya dengan dosis 1,4, 3,5, dan 7 mg/kgBB/hari selama 21 hari menunjukkan bahwa hasil keteraturan siklus estrus yang relatif sama pada kelompok kontrol negatif (diberi aquades), kelompok kontrol positif (diberi kontrasepsi sintesis berupa pil), dan kelompok perlakuan dosis 1. Hasil yang relatif sama pada antar kelompok penelitian tersebut diduga terjadi karena paparan dosis yang diberikan belum dapat memberi pengaruh terhadap regulasi sistem hormon reproduksi di dalam tubuh (Sitasiwi, dkk., 2016).

#### ***Dosis Optimal Ekstrak Etanol Biji Pepaya yang Paling Berpengaruh terhadap Ketebalan Lapisan Otot Polos Tuba Fallopi Tikus***

Berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan bahwa semakin tinggi dosis ekstrak etanol biji pepaya yang diberikan maka semakin menurunkan rata-rata ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii sedangkan terkait tingkat kerusakan susunan lapisan otot polos tuba fallopii semakin meningkat. Dosis perlakuan pada kelompok perlakuan 3 adalah dosis yang paling berpengaruh terhadap penurunan ketebalan lapisan otot polos dan kerusakan susunan lapisan otot polos tuba fallopii, sehingga dosis 0,3 mg/g BB dinyatakan sebagai dosis optimal ekstrak etanol biji pepaya yang

menyebabkan penurunan ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii.

#### **KESIMPULAN**

Kesimpulan pada penelitian ini adalah pertama, pemberian ekstrak etanol biji pepaya berpengaruh menurunkan ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii. Kedua, pemberian ekstrak etanol biji pepaya dalam 3 dosis bertingkat menunjukkan adanya perbedaan rata-rata terhadap penurunan ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii, namun berdasarkan analisis statistik belum menunjukkan hasil yang signifikan. Ketiga, dosis optimal ekstrak etanol biji pepaya yang paling berpengaruh menurunkan ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii adalah 0,3 mg/g BB.

#### **SARAN**

1. Penelitian sejenis dapat dilakukan kembali dengan menentukan rentang dosis yang lebih baik lagi dan melakukan uji fitokimia ekstrak etanol biji pepaya dahulu sehingga harapannya dapat menghasilkan analisis statistik yang signifikan.
2. Penelitian terkait pengaruh pemberian ekstrak etanol biji pepaya perlu dilanjutkan dengan memodifikasi metode penelitian dengan menambah kelompok perlakuan yakni kelompok kontrol positif yang diberi kontrasepsi hormonal dan memberikan perlakuan dalam periode waktu yang lebih lama untuk mengetahui efeknya terhadap ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii.
3. Penelitian terkait pengaruh ekstrak etanol biji pepaya perlu dilanjutkan dengan mengawinkan tikus betina dengan tikus jantan setelah pemberian perlakuan sesuai rancangan penelitian yang dilakukan untuk mengetahui

efeknya terhadap ketebalan lapisan otot polos tuba fallopii dan fertilitas setelah pengawinan.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Affandi, B., Adriaansz, G., Gunardi, E. R., dan Koesno, R. (2012). *Buku Panduan Praktis Pelayanan Kontrasepsi Edisi 3*. Jakarta: PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.
- Amita, H. (2015). Pengaruh Kombinasi Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dan Beluntas (*Pluchea indica* (L.) Urban) terhadap Gambaran Histologi Uterus dan Oviduk Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina. *Skripsi*. Diterbitkan. Fakultas Sains dan Teknologi. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim. Malang
- Aritonang, E. A. (2019). Prospek Pemanfaatan Biji Pepaya Sebagai Biomaterial Pengendali Populasi Tikus Liar Melalui Mekanisme Antifertilitas. *Oceana Biomedicina Journal*, 2 (1): 15-19.
- BKKBN. (2018). *Survey Demografi dan Kesehatan Indonesia 2017*. Jakarta: BKKBN.
- Campbell, N. A., dan Reece, J. B. (2010). *Biologi Edisi 8 Jilid 3*, Damaring Tyas Wulandari (alih bahasa). Jakarta: Penerbit Erlangga
- Cui, D. (2011). *Atlas of Histology with Functional and Clinical Correlations*, Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer Business. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Francis, G., Zohar, K., Harinder, P. S., Makkar, dan Klaus, B. (2002). The Biological Action of Saponins in Animal Systems: A Review. *Br J Nutr*, 88 (6): 587-605.
- Gruber, C. J., Tschugguel, W., Schneeberger, C., dan Huber, J.C. (2002). Production and Actions of Estrogens. *The New England Journal of Medicine*, 346(5): 340-352
- Hediningrat, S. (2002). Efek Pemberian Infusa Buah Manggis Muda (*Garcinia mangostana* Linn) terhadap Spermatozoa Mencit (*Mus musculus*). *Majalah Andrologi Indonesia*. 10 (4): 130.
- Habibah, A. A. Pengaruh Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Jumlah Kelenjar Endometrium, Jumlah Eritrosit, dan Leukosit pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina. *Jurnal Prodi Biologi*. 2017; 6 (4): 263-270.
- Kemenkes RI. (2020). *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2019*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Katno, P. S. (2008). *Tingkat Manfaat, Keamanan, dan Efektivitas Tanaman Obat dan Obat Tradisional*. Tawangmangu: Balai Besar Penelitian Tanaman Obat dan Obat Tradisional.
- Lyons, A. R., Saridogan, E., dan Djahanbakhch, O. (2006). The Reproductive Significance of Human Fallopian Tube Cilia. *Human Reproduction Updates*, 12 (4): 363-372.
- Novalinda, N. (2017). Pengaruh Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Ketebalan Lapisan Endometrium dan Kadar Hemoglobin Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Prodi Biologi*, 6 (4): 255-262.
- Puspitasari, Y., dan Suhita, B. M. (2014). Pemberian Ekstrak Ethanol Biji Pepaya (*Carica papaya*) sebagai Bahan Alternatif Antifertilitas pada Tikus Betina (*Rattus norvegicus*) terhadap Jumlah dan Kualitas Sel Telur. *Veterinaria Medika*, 7 (1): 1-6.
- Ramadhan, M. R. (2018). Pengaruh

- Pemberian Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Struktur Lapisan Endometrium pada Mencit (*Mus musculus* L.). *Skripsi*. Diterbitkan. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Lampung. Bandar Lampung
- Siburian, J., Marlina, J., dan Johari, A. (2008). Pengaruh Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) pada Tahap Prakopulasi terhadap Fungsi Reproduksi Mencit (*Mus musculus* L.) Swiss Webster Betina. *Biospecies*, 1 (1).
- Suprapti, L. (2005). *Aneka Olahan Pepaya Mentah dan Mengkal*. Yogyakarta: Penerbit Kanisius (Anggota IKAPI).
- Susantoputro, S. H., Arimbi, H. P., dan Legowo, D. (2014). Potensi Suplementasi Potasium Klorida dan Sodium Bikarbonat Sebagai Thermotolerance Agent pada Hepar Broiler yang Terpapar Heat Stress Kronis. *Media Kedokteran Hewan*, 30 (1).
- Sitasiwi, A. J., dan Mardiaty, S. M. (2016). Efek Antifertilitas Ekstrak Air Biji *Carica papaya* terhadap Keteraturan Siklus Estrus Mencit (*Mus musculus* L.). *Buletin Anatomi dan Fisiologi*. 1 (1): 68-74.
- Sitasiwi, A. J. (2018). Efek Ekstrak Air Biji Pepaya sebagai Bahan Kontrasepsi Herbal terhadap Tebal Endometrium Uterus Mencit (*Mus musculus* Linn.) Swiss Webster. *Prosiding Seminar Nasional Biologi "Pengembangan Potensi Sumberdaya Hayati Lokal untuk Mendukung Pemanfaatan Megabiodiversitas"*.
- Tambayong, Jan. (2000). *Patofisiologi untuk Keperawatan*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Umami, R., D. Made, P., dan Winarsih, S. (2014). Pengaruh Vitamin C dan E terhadap Histologi Tuba Fallopii pada Tikus yang Dipapar MSG. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 28 (2):63-67.
- Wijayanti, R., dan Febrinasari, N. (2017). Karakterisasi Ekstrak Biji Pepaya (*Carica pubescens*) Serta Uji Antibakteri terhadap Enteropathogenic Escherichia Coli (EPEC) Penyebab Diare Pada Mencit Jantan. *Jurnal Ilmu Kesehatan*, 12 (25).