



## PENELITIAN

### EFEK PEMBERIAN EKSTRAK BIJI PEPAYA (*Carica papaya* Linn.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI TESTIS PADA MENCIT (*Mus musculus*) JANTAN

Anak Agung Gede Fandhiananta Widyanjaya<sup>1</sup>, Agung Bagus Sista Satyarsa<sup>2</sup>, Ni Luh Gede Ayu Candranita Dharmadi<sup>2</sup>, Maura Marda Mayang Sari<sup>2</sup>, Xena Laveda<sup>2</sup>, Bagus Komang Satriyasa<sup>3</sup>

#### ABSTRAK

Pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan tanaman yang hampir semua bagiannya dapat digunakan untuk keperluan manusia. Salah satunya adalah biji pepaya yang telah diuji memiliki efek antifertilitas. Kriteria kontrasepsi yang baik yakni mudah digunakan, efektif, efisien, tidak ada efek samping dan bersifat reversibel yang dapat digunakan dalam jangka waktu panjang. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek ekstrak biji pepaya terhadap gambaran histologi testis. Penelitian eksperimental ini menggunakan sebanyak dua puluh tujuh ekor mencit jantan fertil. Kelompok kontrol (P0) diberikan akuabides per oral sebanyak 0,5 ml selama 36 hari. Kelompok perlakuan 1 (P1) diberikan ekstrak biji pepaya muda per oral dengan dosis 20 mg/mencit/hari sebanyak 0,5 ml selama 36 hari. Kelompok perlakuan 2 (P2) diberikan ekstrak biji pepaya muda per oral dengan dosis 50 mg/mencit/hari sebanyak 0,5 ml selama 36 hari. Data yang diperoleh dievaluasi dan diinterpretasikan secara kualitatif oleh ahli histopatologi dari BBVet Denpasar. Hasil yang diperoleh dalam penelitian ini yaitu, pada perlakuan kontrol didapatkan gambaran tubulus seminiferus normal, sedangkan pada perlakuan yang diberikan ekstrak biji pepaya didapatkan pada P1 yakni diameter tubulus seminiferus yang mengecil. Jarak antar tubulusnya tampak meregang serta P2 yakni terjadi kerusakan pada struktur histologi dari tubulus seminiferus mencit. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak biji pepaya pada dosis 20 mg dan 50 mg selama 36 hari pada mencit jantan berpengaruh terhadap kerusakan struktur histologi testis. Maka dari itu, biji pepaya dapat menyebabkan infertilitas sehingga dapat dikembangkan sebagai bahan kontrasepsi alami pada pria.

**Kata kunci:** *biji pepaya, kontrasepsi, testis, histopatologi*

#### ABSTRACT

*Papaya (Carica papaya L.) is a plant that almost all of its parts can be used for human purposes. One of those parts is papaya seeds that have been tested to have antifertility effects. A good contraceptive criteria are easy to use, effective, efficient, no side effects and reversible which can be used for a long time. This study was conducted to determine the effect of papaya seed extract on testicular histology. This experimental study used as many as twenty-seven fertile male mice. The control group (P0) was given aquabides orally as much as 0.5 ml for 36 days. Treatment group 1 (P1) was given young papaya seed extract orally at a dose of 20 mg/mice/day as much as 0.5 ml for 36 days. Treatment group 2 (P2) was given young papaya seed extract orally at a dose of 50 mg/mice/day as much as 0.5 ml for 36 days. The data obtained were evaluated and interpreted qualitatively by histopathologists from BBVet Denpasar. The results obtained in this study were, in the control treatment obtained a picture of normal seminiferous tubules, whereas in the treatment given papaya seed extract was obtained at P1 the diameter of the seminiferous tubules was reduced. The distance between the tubules appears to stretch and P2 is the damage to the histological structure of the seminiferous tubules of mice. Based on the results of the study it can be concluded that the extract of papaya seeds that given orally at doses of 20 mg and 50 mg for 36 days in male mice had an effect on damage to the histological structure of the testes. Therefore, papaya seeds can cause infertility so that it can be developed as a natural contraceptive in men.*

**Keywords:** *papaya seed, contraception, testis, histopathology.*

#### PENDAHULUAN

Jumlah penduduk di Indonesia mengalami pertumbuhan yang sangat pesat. Indonesia berada pada posisi ke-empat sebagai negara dengan jumlah penduduk terbanyak di dunia setelah China, Amerika, dan India.<sup>[1]</sup> Berdasarkan data statistik Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional (BKKBN), pada tahun 2010 di Indonesia terdapat penduduk berjumlah 237,6 juta jiwa.<sup>[2]</sup> Berdasarkan data jumlah penduduk dari Badan Pusat Statistik, terdapat peningkatan jumlah penduduk sebesar 49% dari tahun 2014-2016. Data yang ada juga menunjukkan peningkatan angka kelahiran bayi sebesar 63%. Untuk menangani pesatnya pertumbuhan penduduk tersebut, saat ini pemerintah

melakukan upaya pencegahan dengan program Keluarga Berencana (KB).<sup>[3]</sup>

Saat ini, 95% pengguna kontrasepsi adalah wanita, sedangkan 5% sisanya adalah pria.<sup>[4]</sup> Wanita mengalami diskriminasi dalam penggunaan kontrasepsi. Banyak dampak negatif yang ditimbulkan dari penggunaan kontrasepsi bagi wanita. Oleh karena itu, perlu pengembangan kontrasepsi pada pria yang memiliki andil besar dalam terjadinya fertilitas atau kehamilan pada perempuan. Keberadaan program kontrasepsi pria ini akan membantu mengurangi secara signifikan kelahiran bayi dan peningkatan jumlah penduduk di Indonesia.<sup>[2]</sup>

Saat ini, telah dilakukan berbagai penelitian baik secara hormonal, non-hormonal (NH) atau

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana

<sup>2</sup>Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

<sup>3</sup>Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana.

E-mail: [fandhiananta.w@gmail.com](mailto:fandhiananta.w@gmail.com)

herbal sebagai alternatif kontrasepsi pria yang memiliki prospek yang cerah dimasa depan. Kontrasepsi herbal sangat menjanjikan sebagai kontrasepsi masa depan dikarenakan banyak bahan-bahan alami yang memiliki efek sebagai antifertilitas.<sup>[3,20]</sup> Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya bahwa salah satu kontrasepsi herbal efektif adalah biji pepaya.

Pepaya (*Carica papaya L.*) merupakan tanaman yang bernilai ekonomis. Selain harganya murah, hampir semua bagian dari tanaman pepaya ini dapat digunakan untuk keperluan manusia. Ada banyak manfaat yang bisa didapatkan dari tanaman pepaya, antara lain sebagai bahan makanan dan minuman, pakan ternak, bahan kosmetik, industri, serta obat tradisional. Salah satunya adalah biji pepaya yang telah teruji dapat sebagai bahan alami kontrasepsi pada pria.<sup>[5]</sup>

Berdasarkan penelitian sebelumnya mengenai efek antifertilitas pada biji pepaya telah diujicobakan sampai pada tahap hewan coba. Ekstrak biji pepaya memiliki efek sebagai antifertilitas yakni terjadi penurunan kualitas dan kuantitas spermatozoa pada hewan coba.<sup>[6,7]</sup> Ekstrak biji pepaya dosis 50mg/kg/hari yang diberikan ke 9 tikus wistar menunjukkan hasil bahwa terjadi penurunan kualitas spermatozoa berupa morfologi spermatozoa pada tikus wistar.<sup>[8]</sup> Menurut Lohiya dkk, ekstrak kloroform biji pepaya juga mempengaruhi respons kontraksi tubulus epididimis dan menyebabkan terjadinya gangguan motilitas pada sperma dalam jangka waktu tertentu.<sup>[14]</sup>

Berdasarkan beberapa hasil penelitian tersebut telah menunjukkan bahwa ekstrak biji pepaya memiliki efek sebagai antifertilitas alami pada pria. Tetapi, hal tersebut belum menunjukkan bahwa ekstrak biji pepaya dapat menjadi alternatif kontrasepsi pria yang efektif dan efisien. Kriteria kontrasepsi yang baik yakni mudah digunakan, efektif, efisien, tidak ada efek samping dan bersifat reversibel yang dapat digunakan dalam jangka waktu panjang.<sup>[9]</sup> Oleh karena itu, diperlukan pembuktian bahwa ekstrak biji pepaya akan dapat bersifat efektif terhadap proses spermatogenesis. Dengan demikian, diharapkan melalui penelitian ini dapat memberikan bukti dan justifikasi secara empiris mengenai efektivitas ekstrak biji pepaya sebagai bahan kontrasepsi alami pada laki-laki di masa depan.

#### METODE PENELITIAN

Penelitian eksperimental ini menggunakan rancangan *Post-test Control Group Design* yakni data pertama diperoleh apa awal percobaan untuk mengetahui gambaran histologi testis mencit, selanjutnya hal yang sama dilakukan 18 hari dan 36 hari setelah pemberian ekstrak sesuai perlakuan untuk mengetahui kualitas jaringan testis. Penelitian

dilaksanakan di Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, pada bulan Mei – Agustus 2018. Penelitian ini telah disetujui secara etik oleh komisi etik FK UNUD dengan nomor: 1182/UN14.2.2/PD/KEP/2018.

Penelitian ini menggunakan sebanyak dua puluh tujuh ekor mencit jantan fertil, strain Balb-C, berat  $25 \pm 3$  gram dikelompokkan secara *simple random sampling* menjadi tiga kelompok, yakni kelompok kontrol (P0), kelompok perlakuan (P1 dan P2). Masing-masing kelompok terdiri dari 10 ekor mencit jantan. Kelompok kontrol (P0) diberikan akuabides per oral sebanyak 0,5 ml selama 36 hari. Kelompok perlakuan 1 (P1) diberikan ekstrak biji pepaya muda per oral dengan dosis 20 mg/mencit/hari sebanyak 0,5 ml selama 36 hari. Kelompok perlakuan 2 (P2) diberikan ekstrak biji pepaya muda per oral dengan dosis 50 mg/mencit/hari sebanyak 0,5 ml selama 36 hari.

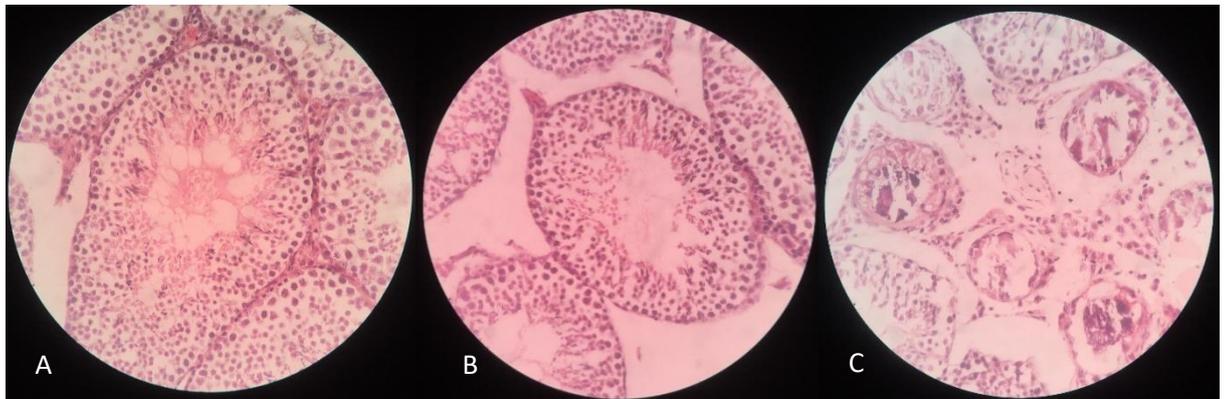
Pengambilan sampel organ testis untuk dibuat preparat histologi dengan pewarnaan Hematoksinilin dan Eosin (H&E). Morfologi jaringan testis diamati dibawah mikroskop dengan pembesaran 100x pada 2 lapangan pandang. Evaluasi dan pembacaan preparat dilakukan oleh dokter ahli histopatologi dari Balai Besar Veteriner (BBVet) Denpasar. Data primer berupa data hasil pemeriksaan kualitas preparat jaringan testis dari kelompok mencit kontrol dan perlakuan yang diidentifikasi melalui mikroskop. Data dianalisis dengan analisis deskriptif.

#### HASIL PENELITIAN

Gambaran histologi testis mencit masing-masing kelompok dapat dilihat pada Gambar 1. Gambaran histologi testis mencit kelompok kontrol (P0) yang diberikan akuabides memperlihatkan keadaan tubulus seminiferus yang masih normal. Susunan sel-sel spermatogenik tersusun padat, dan rapat, dengan lumen yang tampak terisi oleh sel sperma.

Gambaran histologi testis mencit kelompok P1 yang diberikan ekstrak biji pepaya dengan dosis 20 mg sebanyak 0,5 ml/hari memperlihatkan diameter tubulus seminiferus yang mengecil. Jarak antar tubulusnya tampak meregang. Tampak spermatogonia jelas berderet di lamina basalis, namun dengan susunan antar sel yang tampak renggang. Lumen tubulus terdapat sedikit sperma di dalamnya.

Gambaran histologi testis mencit kelompok P2 yang diberikan ekstrak biji pepaya dengan dosis 50 mg sebanyak 0,5 ml/hari memperlihatkan keadaan tubulus seminiferus mengalami kerusakan. Batas-batas lamina basalis dan lumen tubulus tidak terlihat dengan jelas. Sel-sel spermatogeniknya pun sedikit dan tampak renggang.



**Gambar 1.** Gambaran Mikroskopis Testis Mencit dengan Pembesaran 40x.  
Keterangan: (a) Kontrol (P0), (b) P1, (c) P2

## DISKUSI

Perubahan histopatologi dalam testis dapat dijadikan dasar dari perubahan histologi fungsi spermatogenesis terutama dalam tubulus seminiferus. Histologi tubulus seminiferus yang normal akan menunjukkan asosiasi sel spermatogenik tersusun berlapis sesuai dengan tingkat perkembangannya dari membran basalis menuju ke arah lumen tubulus yakni spermatogonia, spermatosit, dan spermatid. Lumen tampak terisi oleh spermatozoa. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa tubulus seminiferus kelompok kontrol (P0) menunjukkan spermatogenesis normal yang menggambarkan semua sel germinal, yaitu: spermatogonia, spermatosit primer (non-pakiten dan pakiten) dan spermatid (bulat dan memanjang) dalam epitel seminiferus. Selain itu, tubulus tersusun atas sel-sel spermatogenik yang tersusun kompak dan padat.

Pada kelompok perlakuan terjadi pengecilan diameter tubuli seminiferi. Penurunan yang terjadi pada diameter tubulus seminiferus diduga dikarenakan terhambatnya sekresi LH di hipofisis anterior yang berfungsi untuk menstimulus pertumbuhan dan jumlah sel leydig. Sehingga sekresi testosteron berkurang dan menghambat sel leydig untuk memproduksi hormon testosteron, sehingga penurunan kadar hormon testosteron. Kurangnya kadar hormon testosteron dan FSH inilah yang diduga dapat menyebabkan atrofi tubulus seminiferous.<sup>[10]</sup> Selain itu, pada kelompok P2 tidak terdapat sperma di dalam lumen tubulus. Berkurangnya diameter tubulus seminiferus mencerminkan adanya hambatan spermatogenesis dan juga kemungkinan disebabkan banyaknya sel germinal yang mengalami apoptosis.<sup>[11]</sup> Dalam epitel seminiferus, apoptosis dapat terjadi secara spontan atau sebagai respons terhadap beberapa faktor-faktor seperti agen kemoterapi, suhu tinggi dan hormonal.<sup>[12]</sup> Sel Sertoli memiliki fungsi untuk memelihara sel-sel germinal dan secara konstan dan sel ini diperlukan untuk mencegah kematian sel-sel germinal karena apoptosis.<sup>[13]</sup> Sel ini juga sangat rentan terhadap kerusakan.<sup>[5]</sup> Kerusakan sel sertoli dapat menyebabkan apoptosis sel germinal yang berlebihan karena penurunan faktor pendukung

kelangsungan hidup, peningkatan sinyal pro-apoptosis atau keduanya dimana proses spermatogenesis yang optimal memerlukan keseimbangan yang tepat dari faktor-faktor tersebut.<sup>[13]</sup>

Peranan ekstrak etanol biji pepaya dalam menghambat proses spermatogenesis yakni pada testis dan sistem hormonal.<sup>[17]</sup> Berdasarkan hasil penelitian Satriyasa, diketahui bahwa fraksi heksana dan fraksi metanol dari biji pepaya muda yang bersifat antifertilitas berpotensi digunakan sebagai bahan kontrasepsi pria.<sup>[7]</sup> Ini dibuktikan dari hasil penelitiannya, bahwa ekstrak etanol biji pepaya muda mengandung bahan aktif berupa steroid, triterpenoid, alkaloid, dan hormon estradiol yang menyebabkan terganggunya sekresi FSH dan LH.<sup>[5,15]</sup> Penurunan FSH akan mempengaruhi sel sertoli dalam menghasilkan nutrisi dan hormon androgen binding protein (ABP).<sup>[16]</sup> Penurunan pada ABP akan berakibat pada gangguan spermatogenesis seperti menurunnya pembentukan spermatogonium. Selain itu, terdapat fraksi metanol, fraksi heksana dan fraksi etanol pada biji pepaya yang bersifat menghambat spermatogenesis. Pengaruh tersebut menyebabkan terjadinya penurunan proses spermatogenesis. Fraksi tersebut mengandung dua golongan zat aktif yakni golongan steroid dan golongan triterpenoid yang bersifat menghambat spermatogenesis. Penurunan fungsi spermatogonia pada testis menyebabkan terjadinya penurunan fungsi spermatogenesis.<sup>[20]</sup>

Hambatan pada satu tahapan spermatogenesis akan berpengaruh terhadap tahapan berikutnya. Selain menurunnya jumlah sel spermatosit yang mengakibatkan jumlah sel spermatid menurun hal tersebut juga disebabkan karena menurunnya konsentrasi hormon FSH dan testosteron. Berdasarkan penelitian Lohiya dkk, diketahui bahwa ekstrak kloroform biji pepaya memiliki target terapi yang efektif dalam menghambat proses spermatogenesis.<sup>[5,14]</sup> Penghambatan terjadi pada fungsi dan kerja sel sertoli yang menghasilkan FSH, dan pengurangan aktivitas sel leydig dalam memproduksi LH dan hormon testosteron. Hal tersebut menyebabkan penurunan sekresi FSH dan LH yang membuat

imaturitas pada sperma dari segi kualitas maupun kuantitas. Terjadi penekanan pada kanal ion cAMP yakni  $Ca^{2+}$  di sel sertoli yang menyebabkan penurunan dari maturasi sel spermatozoa.<sup>[15,17,19]</sup> Penurunan FSH menyebabkan perubahan struktur sitoskeletal sel sertoli sehingga mengurangi kemampuan dalam mengikat spermatid, sedangkan pada hormon testosteron akan menyebabkan penurunan daya adhesi antara sel spermatid dengan sel sertoli. Penurunan FSH dan testosteron akan menyebabkan sintesis protein untuk spermatid terganggu yang akhirnya menyebabkan degenerasi sel spermatid.<sup>[7]</sup>

#### SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak biji pepaya pada dosis 20 mg dan 50 mg selama 36 hari pada mencit jantan dapat memengaruhi struktur histologi testis. Makin besar dosis yang diberikan, makin besar pula pengaruhnya terhadap kerusakan struktur histologi testis mencit jantan. Maka dari itu, biji pepaya dapat menyebabkan infertilitas sehingga dapat dikembangkan sebagai bahan kontrasepsi alami pada pria.

#### SARAN

1. Diperlukan penelitian lanjutan mengenai antifertilitas dari ekstrak biji pepaya. Hal tersebut diperlukan untuk membuktikan penurunan fungsi spermatozoa dalam membuahi sel telur, sehingga dapat menjadi kontrasepsi.
2. Diperlukan penentuan dosis yang tepat untuk mengetahui efek penurunan kualitas spermatozoa dalam jangka waktu yang lama.
3. Diperlukan penelitian lanjutan untuk menentukan efek reversibilitas dari ekstrak biji pepaya pada gambaran histologi testis dengan jangka waktu yang lebih lama.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. BKKBN. Jumlah Penduduk Indonesia Tahun 2010. 2010. Tersedia pada [http://www.bkkbn.go.id/kependudukan/Pages/Dat aSensus/Sensus\\_Penduduk/Penduduk/Jumlah \\_P enduduk\\_2010/Nasional.aspx](http://www.bkkbn.go.id/kependudukan/Pages/Dat aSensus/Sensus_Penduduk/Penduduk/Jumlah _P enduduk_2010/Nasional.aspx). [diakses pada tanggal 17 Juni 2019]
2. Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional (BKKBN). Proporsi Metode Kontrasepsi Menurut Jenis Kelamin. 2014; Tersedia pada <http://www.depkes.go.id/download.php?file=do wnload/pusdatin/ infodatin/ infodatin-harganas.pdf>. [diakses pada tanggal 17 Juni 2019].
3. Cheng CY & Mruk DD Where do we go from here? Male contraception. *Landes Bioscience*. 2011; 4(1), pp. 281–282.
4. Chinoy NJ, D'Sauza JM, Padman P. Contraceptive Efficacy of Carica pepaya Seed Extract in Male Mice. *Phytotherapy*

Research An International Journal. 1995; 9, pp. 30-36.

5. Lohiya NK, Mishra PK, Pathak N, Manivannan B, Bhande SS, Panneerdoss S, Sriram S. Efficacy trial on the purified compounds of the seeds of Carica papaya for male contraception in albino rat. *Reprod Toxicol*. 2005; 20(1), pp. 135–148.
6. Christijanti W. Penurunan Jumlah dan Motilitas Spermatozoa Setelah Pemberian Ekstrak Biji Pepaya (Kajian Potensi Biji Pepaya sebagai Bahan Kontrasepsi Alternatif). *Biosaintifika*. 2009; pp. 19-26.
7. Satriyasa BK, Pangkahila, WI. Fraksi Heksan dan Fraksi Metanol Ekstrak Biji Pepaya Muda Menghambat Spermatogonia Mencit (Mus Musculus) Jantan. *Jurnal Veteriner*. 2010; 1 (11), pp. 36-40.
8. Rionaldy W, Janette M, Rumbajan LT. Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Pepaya (Carica Papaya L.) terhadap Kualitas Spermatozoa Tikus. *Jurnal e-Biomedik (eBm)*. 2016; 4(1), pp.2–4.
9. Yama OE, Duru FI, Oremosu AA, Onisubi AA, Noronha CC, Okanlawon AO. Sperm Qoutient in Sprague Dawley Rats Fed Graded Doses of Seed Extract of Momordica charantia. *Middle East Fertility Society Journal*. 2011; Vol 16, pp. 154-158.
10. Kovacevic K, Budefeld T, Majdic. Reduced Seminiferous Tubule Diameter in Mice Neonatally Exposed To Perfume. *Slov Vet Res*. 2006; 43 (4), pp 177-83.
11. Costa DS, Silva JFS. Wild Boars (Sus scrofa scrofa) Seminiferous Tubules Morphometry. ISSN 1516-8913. 2006; 49 (5), pp. 739-745.
12. Boekelheide K, Fleming SL, Johnson KJ, Patel SR, Schoenfeld HA. Role of Sertoli cells in injuri-associated testicular germ cell apoptosis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000; 225 (2), pp. 105-15
13. Lohiya, NK, Pathak N, Pradyumna K, Mishra, B, Manivannan. Reversible Contraception with Chloroform Extract of Carica papaya Linn, seeds in Male Rabbits. *Reproduction Toxicology*. 1999; 3 (1), pp. 59-66.
14. J, SJ & Shalini N. An Overview of Carica papaya and its Medicinal Uses. *Senthikumaran. RJPBCS*. 2014; 5(641), pp. 641–649.
15. Lohiya, NK, Manivannan B, Garg S. Toxicological investigations on the methanol sub-fraction of the seeds of Carica papaya as a male contraceptive in albino rats. *Elsevier*. 2006; 22(1), pp.461-468.
16. Lohiya NK, Goyal RB, Jayaprakash D, Ansari AS, dan Sharma S. Antifertility Effects of Aqueous Extract of Carica papaya Seed in Male Rats. *Planta Med*. 1999; 60: 400-404, pp. 14.
17. Lohiya, NK, Manivannan B, Goyal S, Ansari AS. Sperm motility inhibitory effect of the benzene chromatographic fraction of the chloroform extract of the seeds of Carica papaya in langur

- monkey, *Presbytis entellus entellus*. *Blackwell*. 2008; 10(1), pp. 298–306.
18. Nghonjuji, NW, Tiambo CK, Taiwe GS, Toukala JP, Lisita F, Julianto RS, Kimbi HK. Acute and sub-chronic toxicity studies of three plants used in Cameroonian ethnoveterinary medicine: *Aloe vera* (L.) Burm. f. (Xanthorrhoeaceae) leaves, *Carica papaya* L. (Caricaceae) seeds or leaves, and *Mimosa pudica* L. (Fabaceae) leaves in Kabir chicks. *J Ethnopharmacol*. 2016; 11(1), pp.1–268.
  19. Prabowo, A., D.K.S. Hubungan Pengetahuan dan Sikap Pria Tentang Keluarga Berencana dengan Perilaku Pria dalam Berpartisipasi Menggunakan Metode Kontrasepsi Keluarga Berencana di Desa Larangan Kecamatan Larangan Kabupaten Brebes. *GASTER*. 2011; 8(1), pp.633–646.
  20. Satyarsa ABS, Suryantari SAA, Kanti LDAS, Supadmanaba IGP, Satriyasa BK. Potensi Sediaan Nanopartikel Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica Papaya* L.) Berbasis Kitosan sebagai Penghambat Spermatogenesis Reversibel. *Essential: Essence of Scientific Medical Journal*. 2017; 15(2):5-13.