

PENGARUH EKSTRAK BIJI PEPAYA (*Carica papaya*, L.) TERHADAP JUMLAH KELENJAR ENDOMETRIUM, JUMLAH ERITROSIT DAN LEKOSIT PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) BETINA

EXTRACT OF SEED PAPAYA TO ENDOMETRIAL GLAND, ERYTHROCYTES AND LEUKOCYTES FEMALE WHITE MICE

oleh: Anis Anya Habibah, Universitas Negeri Yogyakarta 2017

email: anisanyahabibah@gmail.com

Abstrak

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh ekstrak biji pepaya (*Carica papaya*, L.) terhadap jumlah kelenjar endometrium, jumlah eritrosit dan leukosit pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina. Obyek yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih betina berumur 2 bulan dengan berat 150-250 gr yang belum pernah bunting. Tikus tersebut dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan, yaitu kontrol (tanpa pemberian ekstrak biji pepaya), perlakuan 1 (300 gr/tikus/hari), perlakuan 2 (350 gr/tikus/hari), dan perlakuan 3 (400 gr/tikus/hari). Variabel terikat adalah jumlah kelenjar endometrium, jumlah eritrosit dan leukosit tikus putih betina. Perlakuan dilakukan selama 21 hari. Uji *Kruskal Wallis* digunakan untuk menganalisis pengaruh perlakuan terhadap jumlah kelenjar endometrium, untuk jumlah eritrosit dan leukosit dilakukan uji *One Way Anova*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak biji pepaya tidak memberikan pengaruh secara nyata terhadap jumlah kelenjar endometrium, dan jumlah eritrosit dengan ($P>0,05$), tetapi berpengaruh nyata pada jumlah leukosit tikus putih betina dengan ($P<0,05$).

Kata kunci: *ekstrak biji pepaya, kelenjar endometrium, eritrosit dan leukosit.*

Abstract

The aims of this research were to determine effects of papaya seeds extract (Carica papaya, L.) to number of endometrial glands, erythrocytes, and leukocytes in female white mice (Rattus norvegicus). The objects that used in this research were 2 months female white mice with weight approximately 150-250 gr which had never been pregnant. The mice were divided into 4 groups of treatments, control (without papaya seeds extract), treatment 1 (300 gr/mice/ day), treatment 2 (350 gr/mice/ day), and treatment 3 (400 gr/mice/ day). Those variables were the number of endometrial glands, erythrocytes, and leukocytes in female white mice. The treatments were going for 21 days. Kruskal Wallis test was used to analyze treatments effects to number of endometrial glands, and One Way Anova test was used for erythrocytes and leukocytes. Results of research showed that giving papaya seeds extract doesn't have real effects to endometrial glands and erythrocytes with ($P>0,05$), but it has real effects for leukocytes with ($P<0,05$).

Keywords: papaya seeds extract, endometrial glands, erythrocytes, leukocytes.

PENDAHULUAN

Estrogen adalah salah satu hormon yang berperan dalam reproduksi hewan betina. Menurut Shabib (1989: 51-53), bentuk aktif estrogen terpenting adalah estradiol (E_2). Efek estrogen pada uterus yaitu mempengaruhi perubahan pada endometrium, estrogen menyebabkan terjadinya proliferasi pada stroma endometrium dan meningkatkan perkembangan pada kelenjar endometrium, yang nantinya akan

membantu memberi nutrisi pada ovum yang berimplantasi (Guyton dan Hall, 2007: 1070).

Estrogen alami tidak hanya ditemukan pada hewan ataupun manusia, akan tetapi senyawa yang mirip dengan estrogen juga ditemukan pada beberapa tanaman yang biasa disebut fitoestrogen. Tiga bentuk fitoestrogen yang paling umum ditemui pada tumbuhan adalah isoflavonoid, lignin dan coumestrol. Isoflavon termasuk dalam golongan flavonoid yang

merupakan senyawa polifenolik (Schmidl, 2000: 145). Hasil uji fitokimia terhadap ekstrak kental etanol biji pepaya diketahui mengandung senyawa metabolit sekunder golongan triterpenoid, flavonoid, alkaloid, dan saponin (Tika pangesti, dkk., 2013: 158).

Fitoestrogen adalah senyawa yang terdapat pada kelompok tanaman biji-bijian, kacang-kacangan, sayuran, dan buah-buahan yang memiliki khasiat hampir sama dengan hormon estrogen endogen atau dapat juga berinteraksi reseptor estrogen endogen. Fitoestrogen memiliki dua gugus hidroksil (OH), sama persis dengan estrogen. Gugus OH inilah yang menjadi struktur pokok suatu substrat agar mempunyai efek estrogenik, sehingga mampu berikatan dengan reseptor estrogen (Achadiat, 2003).

Papain dapat ditemukan pada hampir seluruh bagian dari pepaya kecuali akarnya. Enzim protease (pengurai protein) yaitu papain dan kimopapain. Enzim proteolitik merupakan kelompok hidrolase yang berperan pada hidrolisa sekelompok protein menjadi protein-protein tunggal (Niken N. Paramesti (2014: 5). Papain akan mempercepat penguraian protein dari makanan yang dicerna di dalam sistem pencernaan menjadi asam amino, asam amino diperlukan untuk pembentukan sel termasuk sel darah (Dongoran dan Daniel S, 2004: 31).

Eritrosit atau sel darah merah merupakan salah satu komponen sel yang terdapat dalam darah, fungsi utamanya adalah sebagai pengangkut hemoglobin yang akan membawa oksigen dari paru-paru ke jaringan. Eritrosit merupakan suatu sel yang kompleks,

membrannya terdiri dari lipid dan protein (Muhamad, 2008: 7-8).

Lekosit mempunyai peranan dalam pertahanan seluler dan humoral organisme terhadap zat-zat asing. Lekosit dan turunannya merupakan sel dan struktur dalam tubuh manusia yang didistribusikan keseluruh tubuh dengan fungsi utamanya melindungi organisme terhadap invasi dan pengrusakan oleh mikro organisme dan benda asing lainnya (Effendi, 2003: 1&7).

Uterus adalah organ yang dipengaruhi oleh hormon estrogen. Hal tersebut menyebabkan peneliti memfokuskan pengamatan pengaruh dari ekstrak biji pepaya (*Carica papaya*, L.) pada salah satu organ tersebut. Organ yang digunakan dalam penelitian ini adalah uterus tikus putih. Estrogen berperan langsung dalam pengeluaran mukus pada endometrium. Salah satu komponen dari lapisan dinding endometrium adalah kelenjar endometrium. Kelenjar ini berfungsi mensekresikan zat makanan untuk pertumbuhan embrio. Ketebalan dinding endometrium memiliki peran yang sangat penting dalam menentukan jumlah kelenjar endometrium akibat pengaruh adanya estrogen. Biji pepaya juga mengandung enzim papain yang dapat mempercepat pemecahan protein menjadi asam amino, dan di antara jenis asam amino tersebut digunakan untuk pembentukan sel darah maka pengaruh pemberian ekstrak biji pepaya (*Carica papaya*, L.) pada jumlah eritrosit dan lekosit (1ml/tikus) juga akan diamati.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek fitoestrogen yang ada di dalam biji pepaya terhadap jumlah kelenjar endometrium, dan mengetahui efek enzim papain yang terdapat pada biji pepaya terhadap jumlah eritrosit dan lekosit

pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina strain *Wistar* yang belum pernah bunting.

METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah eksperimen satu faktor yang menggunakan pola acak lengkap.

Waktu dan Tempat Penelitian

ini dilaksanakan pada tanggal 1 Januari 2017. Penelitian ini dilakukan di Farmasi biologi UGM untuk pembuatan ekstrak biji pepaya, Unit Pengelolaan hewan untuk peliharaan tikus, pembuatan preparat dilakukan di Fakultas Kedokteran UGM, dan pengamatan preparat dilakukan di Laboratorium Anatomi dan Zoologi Biologi UNY.

Target/Subjek Penelitian

Penelitian ini menggunakan 20 ekor tikus betina galur *wistar* berumur 8 minggu (2 bulan) dengan berat rata-rata 150-250 gr.

Prosedur

Tikus dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol (P0), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2), dan perlakuan 3 (P3). Kelompok kontrol tidak di berikan ekstrak biji pepaya, perlakuan 1, 2 dan 3 diberikan ekstra biji pepaya dengan dosis masing-masing (300 mg/tikus/hari), (350 mg/tikus/hari), dan (400 mg/tikus/hari). Tikus di beri makan dan minum secara *adlibitum* selama masa aklimatisasi 7 hari. Dilakukannya ulas vagina di hari pertama sebelum dilakukannya pemberian ekstrak biji pepaya sebagai tanda apakah tikus estrus atau tidak. Tikus dicekokkan ekstrak biji pepaya selama 21 hari dilakukannya setiap hari pada pukul 10:00 pagi sebelum diberikan makan. Setelah 21 hari pencekokkan dilakukannya pembedahan pada hari ke 22 pada saat tikus estrus, dan pengambilan sampel darah sebanyak 1 ml/ekor tikus. Kemudian dilakukannya pengambilan organ

uterus dan dibuat preparat di Fakultas Kedokteran UGM.

Data, Intrumen, dan Teknik Pengumpulan Data

Metode ini dilakukan dengan memberi perlakuan konsentrasi ekstrak biji pepaya (0, 300, 350, dan 400 mg/tikus/hari) yang diberikan dengan cara dicekokkan pada hewan uji coba, untuk melihat jumlah kelenjar endometrium pada struktur struktur histologik endometrium tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina per satuan lapang pandang pada struktur penampang melintang uterus dengan perbesaran lensa objektif 10x (dilihat pada layar monitor), yang belum pernah bunting, juga untuk melihat jumlah sel eritrosit dan lekosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina yang belum pernah bunting. Penelitian diakhiri setelah hari ke 22, setelah semua tikus telah mengalami fase estrus. Tikus dimatikan dengan cara dimasukkan ke dalam *killing bottle*, kemudian diambil darahnya melalui mata tikus (vena orbitalis) dengan pipa *hematokrit* kemudian tikus dibedah dan diambil organ uterusnya untuk dibuat preparat histologi. Preparat organ uterus, dan preparat eritrosi dan lekosit diamati menggunakan mikroskop untuk mengetahui akibat pengaruh pemberian ekstrak biji pepaya terhadap jumlah kelenjar endometrium per satuan lapang pandang pada struktur penampang melintang uterus dengan perbesaran lensa objektif 10x (dilihat pada layar monitor), jumlah eritrosit dan lekosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina kemudian dilakukan analisis terhadap hasil perhitungan tersebut.

Teknik Analisis Data

Data yang diperoleh merupakan data kuantitatif dari hasil pengamatan dan

penghitungan jumlah kelenjar endometrium per satuan lapang pandang pada struktur penampang melintang uterus dengan perbesaran lensa objektif 10x (dilihat pada layar monitor), jumlah eritrosit dan lekosit tikus putih yang telah diberi perlakuan, yaitu pemberian ekstrak biji pepaya. Analisis data menggunakan program SPSS 16 dengan analisis nonparametrik *Kruskal-Wallis* untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh pemberiaan ekstrak biji pepaya terhadap jumlah kelenjar endometrium tikus putih tikus putih. dan Data jumlah eritrosit dan lekosit pada tikus putih

dianalisis menggunakan analisis kontrol *One Way Anova* dengan taraf signifikan $p < 0,05$. Analisis tersebut dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh ekstrak biji pepaya terhadap jumlah eritrosit dan lekosit tikus putih betina. Apabila hasil berpengaruh yang nyata, dilanjutkan dengan uji *Duncan's Multiple Range Test* (DMRT) untuk membandingkan antara kelompok kontrol dengan masing-masing perlakuan, bila tidak maka tidak dilanjutkan uji *Duncan's Multiple Range Test* (DMRT).

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Data ini diambil dengan cara mengamati preparat per satuan lapang pandang pada struktur penampang melintang uterus dengan perbesaran lensa objektif 10x (dilihat pada layar monitor), dan menghitung semua jumlah kelenjar endometrium di lapisan endometrium, menggunakan *counter* sebagai alat bantu hitung. Hasil perhitungan uji pendahuluan dari jumlah kelenjar endometrium ini dapat dilihat pada tabel dibawah ini, yaitu:

Tabel 1. Rata-Rata Jumlah Kelenjar Endometrium Uterus Tikus Putih Betina Per Satuan Lapang Pandang dengan Perbesaran Lensa Objektif 10x (Dilihat pada Layar Monitor) Sebelah Kanan dan kiri Sesudah Pemberian Ekstrak Biji Pepaya.

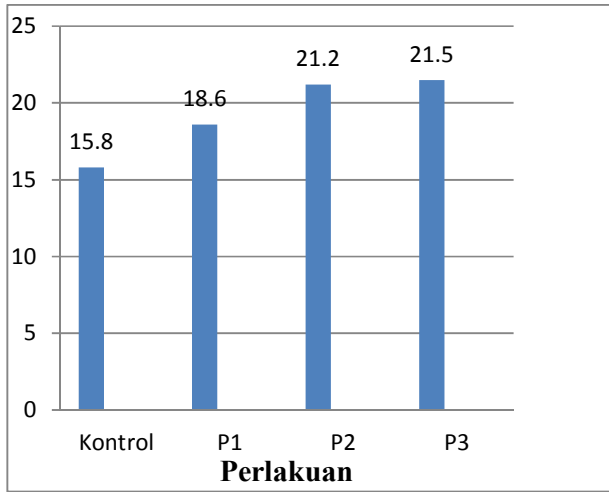
Ulangan	K	P1	P2	P3
Rata-rata kanan	18	24,2	18,8	24,6
Rata-rata kiri	13,6	13	23,6	18,4

Pengaruh perlakuan terhadap jumlah kelenjar endometrium dapat diketahui dengan analisis menggunakan uji nonparametrik *Kruskal wallis* karena data tersebut berupa data cacah (dapat dihitung) yang didapatkan dari perhitungan jumlah. Hasil uji *Kruskal wallis* dapat dilihat pada tabel, sebagai berikut:

Tabel 2. Hasil Uji *Kruskal wallis* Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Pepaya terhadap Jumlah Kelenjar Endometrium Uterus Tikus Putih Betina Per Satuan Lapang Pandang dengan Perbesaran Lensa Objektif 10x (Dilihat pada Layar Monitor) Sebelah Kanan dan kiri

	Jumlah kelenjar kanan	Jumlah kelenjar kiri
Chi-Square	1.907	6.510
df	3	3
Asymp. Sig.	.592	.089

Meskipun hasil uji *Kruskal wallis* pada jumlah kelenjar endometrium tidak berpengaruh nyata, tetapi jika dilihat dari diagram rata-rata jumlah kelenjar endometrium menunjukkan hasil yang berbeda dimana terus terjadi kenaikan dari tiap-tiap perlakuan. Diagram tersebut dapat dilihat pada tabel berikut:



Gambar 2. Grafik Jumlah Kelenjar Endometrium Uterus Tikus Putih Betina.

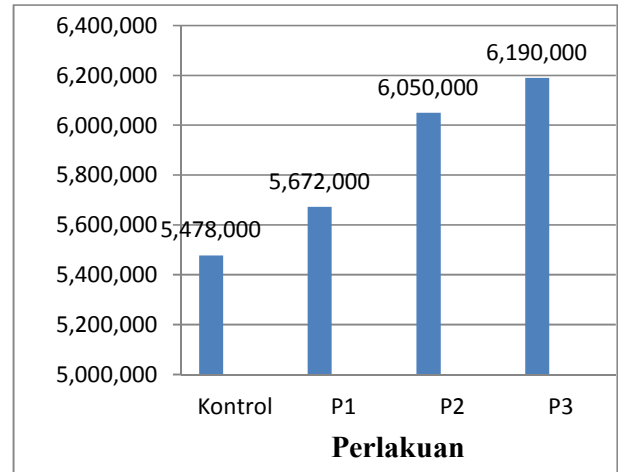
Dari hasil analisis *One Way Anova*, bahwa tidak terdapat pengaruh yang nyata dari pemberian berbagai dosis ekstrak biji pepaya yang diberikan kepada tikus putih terhadap jumlah eritrosit, dengan nilai signifikansi 0,319. Nilai ini lebih besar bila dibandingkan dengan batas nilai kritis yaitu 0,05, namun berpengaruh nyata terhadap jumlah lekosit tikus putih dengan nilai signifikansi 0,02 karena nilai ini lebih kecil dari taraf uji 0,05. Dapat dilihat pada tabel di bawah ini:

Tabel 3. Data Hasil Analisis Jumlah Eritrosit dan Lekosit Tikus Putih Dengan Analisis *One Way Anova*.

Jumlah ERITROSIT	Eritrosit			Lekosit		
	df	F	Sig.	df	F	Sig.
Between Groups	3	1.268	.319	3	7.423	.002
Within Groups	16			16		
Total	19			19		

Meskipun hasil uji *One Way Anova* tidak berpengaruh nyata dari pemberian berbagai dosis

ekstrak biji pepaya kepada tikus putih terhadap jumlah eritrosit, tetapi jika dilihat dari diagram, rata-rata jumlah eritrosit menunjukkan hasil yang berbeda. Jumlah eritrosit cenderung mengalami kenaikan dari tiap-tiap perlakuan. Diagram tersebut dapat dilihat pada tabel berikut:



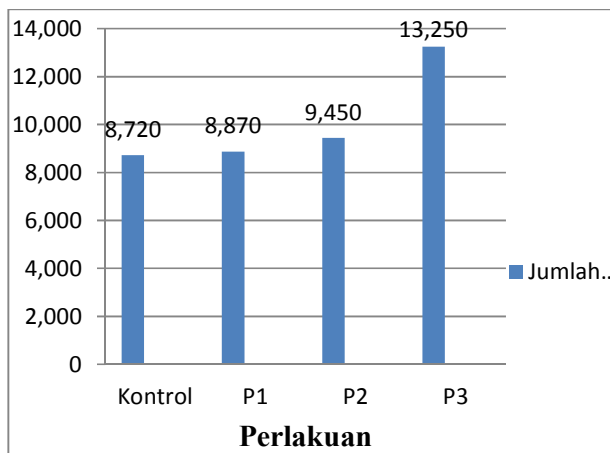
Gambar 3. Grafik Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Pepaya Terhadap Jumlah Eritrosit Tikus Putih.

pengaruh yang nyata dari pemberian ekstrak biji pepaya, maka perlu dilakukan uji lanjut *Duncan's Multiple Range Test (DMRT)* untuk mengetahui nilai beda nyata dari perlakuan. Hasil uji lanjut *DMRT* lekosit tikus putih sebagai berikut:

Tabel 4. Hasil uji lanjut *Duncan's Multiple Range Test (DMRT)* Lekosit Tikus Putih Dengan Pemberian Ekstrak Biji Pepaya.

Perlakuan/ Dosis	N	Subset for alpha = 0.05		Notasi	
		1	2		
Duncan ^a	Kontrol (a)	5	8720.000	A,D	
	300 (b)	5	8870.000	B,D	
	350 (c)	5	9450.000	C,D	
	400 (d)	5		13250.000	D,A, B,C
	Sig.		.543	1.000	

Ekstrak biji pepaya yang diberikan selama 21 hari kepada tikus putih memberikan respon yang berbeda-beda terhadap jumlah leukositnya, dapat dilihat pada gambar di bawah:



Gambar 4. Grafik Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Pepaya Terhadap Jumlah leukosit Tikus Putih.

Diagram di atas menunjukkan kenaikan pada jumlah leukosit tikus putih dari tiap tiap kelompok perlakuan. Kenaikan grafik yang fluktuatif pada kelompok perlakuan 3, tikus putih yang di beri ekstrak biji pepaya dengan dosis 400 mg/tikus dimungkinkan karena beberapa faktor, salah satunya mungkin karena pada beberapa tikus kelompok 4 (perlakuan 3) adanya infeksi alami dalam sistem metabolisme dalam tubuhnya, sehingga produksi sel darah putih tikus dapat meningkat.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

1. Pemberian ekstrak biji pepaya tidak berpengaruh nyata ($p > 0,05$) pada jumlah kelenjar endometrium tikus putih betina.
2. Pemberian ekstrak biji pepaya tidak berpengaruh nyata ($p > 0,05$) pada jumlah eritrosit tikus putih betina.

3. Pemberian ekstrak biji pepaya memberikan pengaruh nyata ($p < 0,05$) pada jumlah leukosit tikus putih betina.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lanjut mengenai kandungan ekstrak biji pepaya yang lebih spesifik.
2. Perlu dilakukan penelitian pada ekstrak biji pepaya dengan dosis yang berbeda untuk mengetahui pengaruhnya terhadap organ tikus putih yang berbeda pula.
3. Perlu dilakukan penelitian mengenai faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi jumlah kelenjar endometrium, jumlah eritrosit dan leukosit.

DAFTAR PUSTAKA

- Achadiat, C.M. 2003. *Fitoestrogen Untuk Wanita Menopause*. Diakses dari http://situs.kesepro.info/aging/jul/2003/ag_01.html. pada tanggal 14 September 2016 pada pukul 10:45.
- Amir, A. 1992. "Pengaruh Penyuntikan Ekstrak Biji Pepaya Gandul (*Carica Pepaya L.*) Terhadap Sel-Sel Spermatogenik Mencit Dan Jumlah Anak Hasil Perkawinannya". Tesis Magister Sains. Jakarta: Biologi Kedokteran Universitas Indonesia. Hal: 9.
- Biben. 2012. *Fitoestrogen: Khasiat Terhadap Sistem Reproduksi, Non Reproduksi Dan Keamanan Penggunaannya*. Prosiding, Seminar Ilmiah Nasional. Bandung :Universitas Padjajaran. Hal : 1, 2.
- Dellmann H. D. dan Brown, E. S. 1992. *Buku Teks Histologi Veteriner Edisi Ketiga*. Jakarta : Universitas Indonesia Press. Di terjemahkan oleh Hartono R. dan S. S. Juwono. Hal: 486, 491-496, 512, 514-515, 524.
- Dongoran, Daniel S. 2004. Pengaruh Aktivator Sistein dan Natrium Klorida Terhadap Aktivitas Papain. *Jurnal Sains Kimia* Vol.8 No.1 Tahun 2004. Hal 30-

- 31.[online] [diakses pada 27 september 2016].
- Dwi A.S. 2009. *Efek Ekstrak Etanol 70% Daun Pepaya (Carica Papaya, Linn.) Terhadap Aktivitas Ast & Alt Pada Tikus Galur Wistar Setelah Pemberian Obat Tuberkulosis (Isoniazid & Rifampisin)*. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi. Hal: 7-8.
- Effendi, Z. 2003. *Peranan Leukosit sebagai Anti Inflamasi Alergik dalam Tubuh*. Sumatera utara : Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Hal: 1-7.
- Feradis. 2010. *Reproduksi Ternak*. Bandung: Alfabeta. Hal: 51.
- Guyton, A.C dan Hall, J.E. 2007. *Fisiologi Kedokteran*. Jakarta: EGC. Hal: 1058, 1070, 1095.
- Hardianzah, R. 2009. Identifikasi Senyawa Flavonoid Pada Sayuran *Indigenous* Jawa Barat. *Skripsi*. Bogor: Fakultas Teknologi Pertanian IPB. Hal: 43.
- Junqueira, L.C. 2007. *Persiapan Jaringan Untuk Pemeriksaan Mikroskopik*. Histology Dasar. Edisi 10. Jakarta : EGC. Hal: 4.
- Irianto, K. 2014. *Biologi Reproduksi*. Bandung: alfabeta. Hal: 129.
- Lohiya, N. K., Manivannan B., Mishra, P. K., Pathak, N., Sriram, S., Bhdane, S. S., dan Panneerdoss, S. 2002. Chloroform Extract Of Carica Pepaya Seeds Induces Long-Term Reversible Azoospermia in Langur Monkey. *Asian Journal Danrology*. 4 (1): 17-26.
- Muhamad. 2008. *Gambaran Darah Merah Anjing Yang Divaksin Ekstrak Caplak (Rhipicephalus Sanguineus)*. Bogor: FKH IPB. Hal: 7-8.
- Murray R.K.,Granner D.K.,Mayes P.A.,Rodwell V.W.,Bani A.P.,Sikumbang T.M.N. 2003. Editor Biokimia Harper. 25th. Jakarta: EGC. Hal: 254.
- Nalbandov, A.V. 1990. *Fisiologi Reproduksi pada Mamalia dan Unggas*. Jakarta: UI Press. Hlm 140.
- Niken N. Paramesti, 2014. *Efektifitas Ekstrak Biji Pepaya (Carica papaya, L.) Sebagai Anti Bakteri Terhadap Bakteri E.coli*. Jakarta: FK UIN. Hal: 5,7.
- Nurcahyo, H. 2003. *Petunjuk praktikum fisiologi hewan*. Yogyakarta: Jurusan Pendidikan Biologi FMIPA UNY. Hal: 31, 38.
- Partodiharjo, S. 1982. *Ilmu Reproduksi Hewan*. Jakarta: Mutiara. Hal: 107-108.
- Priyambodo. 1995. *Pengendalian Hewan Tikus Terpadu*. Jakarta: Penebar Swadaya. Hal: 55.
- Purwoistri, R.F. 2010. *Pengaruh Ekstrak Biji Pepaya Terhadap Spermatogenesis Dan Tebal Epitel Tubulus Seminiferus Testis Mencit Jantan*. Malang: Biologi FST UIN. Hal: 12, 69-70.
- Redha, A. 2010. Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif dan Peranannya Dalam Sistem Biologis. *Jurnal Berlian*. Vol. 9 No. 2 . Hlm. 197.
- Satriyasa, B. K. dan Pangkahila, W. 2010. Fraksi heksan dan fraksi metanol ekstrak biji pepaya muda menghambat spermatogonia mencit (*Mus musculus*) jantan. *Jurnal Veteriner*. Denpasar-Bali. 11 (1):37-39.
- Schmidl, M.K. 2000. "Trends and Directions in the Food Industry". *Jurnal "Food Australia"*, 52 (4) :145.
- Shahib, N. 1989. *Ringkasanbiokimia hormone*. Bandung: Elsfar Offset. Hal: 51-53.
- Sherwood, L. 2001. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Edisi 2. Jakarta; EGC. Hal : 713-714.
- Sitasiwi, A.J. 2008. Hubungan Kadar Hormon Estradiol 17- β dan Tebal Endometrium Uterus Mencit (*Mus musculus* L.) Selama Satu Siklus Estrus. Hubungan Kadar Hormon Estradiol 17 - β . *Jurnal Hubungan Kadar Hormon Estradiol 17 - β* . Hlm: 40.

- Sitasiwi, A.J. 2009. Efek Paparan Tepung Kedelai Dan Tepung Tempe Sebagai Sumber Fitoestrogen Terhadap Jumlah Kelenjar Endometrium Uterus Mencit (*Mus musculus L.*). *Ejurnal UNDIP*. 17 (1): 4.
- Soewolo, Soedjono, Basoeki, dan Titi Yudani. 2015. *Fisiologi Manusia*. Malang: UM Press. Hal : 341-342, 348.
- Sugiyanto. 1996. *Perkembangan Hewan*. Yogyakarta: FBIO-UGM. Hal: 7, 10, 22.
- Suhandoyo dan Ciptono. 2009. *Materi E-Learning Reproduksi dan Embriologi Hewan*. Yogyakarta: Jurusan Pendidikan Biologi FMIPA UNY. Hal: 34.
- Tedi Mulyadi. 2015. *Macam Asam Amino dan Fungsinya*. [19 November 2016]. http://id.wikipedia.org/wiki/Asam_amino.
- Tika Pangesti, Ika Nur Fitriani, Firdiawan Ekaputra, dan Andi Hermawan. 2013. "Sweet Papaya Seed Candy" Antibacterial Escherichia Coli Candy With Papaya Seed (*Carica Papaya L.*). Yogyakarta. *Jurnal Pelita* 8 (2) : 158.
- Tjitrosoepomo, G. 2004. *Taksonomi Tumbuhan (spermatophyta)*. Cetakan ke delapan. Yogyakarta: UGM Press.
- Yatim, W. 1982. *Reproduksi dan Embriologi*. Bandung: Penerbit Tarsito. Hal : 103, 104, 111.
- Yuniwati, M. dan Purwanti, A. 2008. Optimasi Kondisi Ekstraksi Minyak Biji Pepaya, *Jurnal Teknologi Technoscientia*, 1 (1), hal: 78-84.
- Wiwi Isnaeni. 2006. *Fisiologi hewan*. Yogyakarta: kanisius. Hal : 270-271.