BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum Pepaya (*Carica papaya* L)

Pepaya berasal dari daerah tropis Amerika, khususnya Meksiko dan Kostarika (Ashari, 1995). Merupakan pohon kecil / perdu dengan daun membentuk roset batang. Daun spiral melingkar batang, lembaran daun bercelah-celah menjari (Ashari, 1995) dengan 7 atau 9 jari / cuping (Cambie & Brewis, 1996). Bunga umumnya berumah 2 (*dioecious*). Batang tidak bercabang, namun' apabila pucuk dipotong, cabang akan terbentuk. Batang lurus , bulat, berongga di dalam, lunak dan dapat mencapai ketinggian 10 m. Daunnya bertangkai panjang, berkelompok pada pucuk kanopi. Daun yang sudah tua gugur dan meninggalkan bekas pada batang. Bunga terdiri dari hermaprodit, jantan dan betina. Bunga beraroma wangi, kelopaknya berbentuk cangkir, korola terompet (Ashari, 1995).

Kandungan vitamin A pada buah pepaya juga tinggi (NN, 1990). Sejumlah karotenoid ditemukan pada buah pepaya, yaitu kriptosantin, flavosantin, dan α–β karotin (Cambie & Brewis, 1996).

Kegunaan pepaya sangat beragam. Getah pepaya digunakan sebagai obat penyebab aborsi. Buah mentah digunakan sebagai zat *abortive*. Biji digunakan sebagai zat *abortive* dan *emmenagogue*. (Cambie & Brewis, 1996). Kandungan kimiawi pada biji adalah karpain yang berfungsi sebagai obat cacing, gangguan pencernaan, pembesaran hati dan limfe, *emmenagogue*, karminatif, *abortivum*

dan penyakit hati (Wijayakusuma, dkk, 1993). Kandungan zat kimia dari 100 gram biji pepaya dapat dilihat dalam tabel 1.

Tabel 1. Kandungan senyawa kimia dalam 100 gram biji pepaya

No	Kandungan zat kimia	Jumlah (gram)
1.	Protein	24,3
2.	Asam Lemak Asam Lemak jenuh (16,97 %) Asam Lemak tak Jenuh (78,63 %)	25,3
3.	Karbohidrat	32,5
4.	Serat Kasar	17,0
5.	Abu	8,8
6.	Minyak volatil, glikosida, cacirin, enzym, mirosin	0,99
7.	BITC (*Bactericidal Aglycone of Glucotropaeolin Benzyl Isothiocyanate*)	0,66

(Duke, 1983)

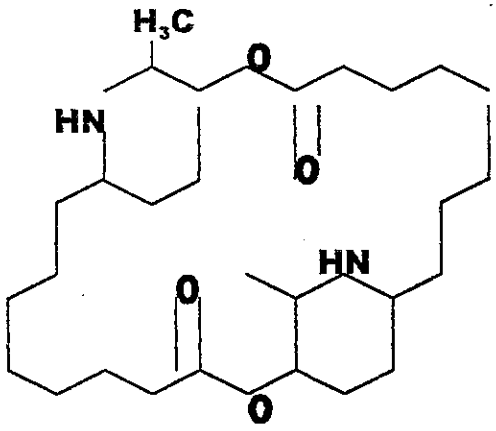
Asam lemak jenuh tersebut meliputi asam palmitat (11,38 %), asam stearat (5,25 %) dan asam arasidat (0,31 %). Sedangkan asam lemak tak jenuh meliputi asam oleat (76,5 %) dan asam linoleat (2,13 %). (Duke, 1983)

B. Karpain

Alkaloid yang terpenting dari daun pepaya adalah karpain, suatu zat berasa pahit yang berpengaruh terhadap kerja jantung. Telah diperlihatkan pada percobaan terhadap tikus besar, bahwa karpain memiliki efek memperkecil tekanan darah, karena langsung mempengaruhi otot jantung (Dharma, 1985). Karpain juga ditemukan pada biji pepaya (Cambie & Brewis, 1996).

Biji pepaya yang di dalamnya mengandung karpain dikenal sebagai obat *emmenagogue*, bahkan dapat juga mengakibatkan abortus (Heyne, 1987). Prosea (1997) menyebutkan bahwa karpain adalah suatu alkaloid pahit yang terkandung dalam pepaya dan berfungsi sebagai obat peluruh kencing.

Karpain memiliki rumus kimia $C_{28}H_{50}N_2O_4$ dengan berat molekul 478,7. Perbandingan atom C : H : O : N adalah 70,25 % : 10,53 % : 5, 85 % : 13, 37 %. Karpain ditemukan pada famili Caricaceae .



Gambar 1. Rumus bangun karpain (Budavan, 1989)

Titik lebur karpain adalah 119-120°C, menyublim pada suhu 120°C di bawah tekanan 0,05 mm hg, tidak larut dalam air dan larut pada pelarut organik seperti petrolium ether. Karpain juga memiliki efek menekan sistem syaraf pusat (Budavan *et all*, 1989).

C. Uterus Mencit (*Mus musculus*)

Sistem reproduksi betina terdiri dari ovarium, tuba falopii (*oviduct*), uterus dan vagina (Bavelander & Ramaley, 1988). Uterus memiliki 2 kornu dengan bagian kaudal, yaitu korpus uteri yang tidak terbagi. Bentuk uterus tersebut

seperti huruf Y dengan tangkai sangat pendek (Rugh, 1968). Uterus pada tikus bertipe dupleks (Nalbandov, 1990), dimana masing-masing terpisah dari lainnya dan memiliki serviks tersendiri (Turner-Bagnara, 1976). Sebagian besar jaringannya berotot. Seluruh organ melekat pada dinding pinggul dan dinding perut dengan perantaraan ligamen uterus yang lebar (*ligamentum lata uteri*) (Rugh, 1968).

Melalui ligamen inilah, uterus menerima suplai darah dan saraf. Lapisan luar *ligamentum lata uteri* membentuk ligamen uterus yang melingkar (Nalbandov, 1990) dengan garis lipatannya berupa epitel kolumner simpleks yang mengandung banyak glandula uterin (Rugh, 1968). Glandula uterin merupakan komponen yang terpenting dari endometrium. Kelenjar ini merupakan invaginasi epitelium yang berbentuk tubuler, yang juga dibatasi sel-sel epitel kolumner simpleks (Nalbandov, 1990). Lamina propia mengandung sel polihedral kecil dengan nukleus seperti kelompok limfosit (Rugh, 1968).

Dinding uterus tersusun oleh lapisan-lapisan sebagai berikut :

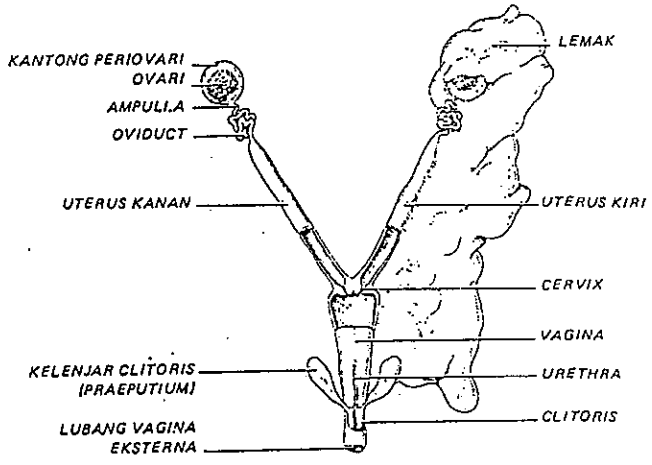
- Membrana serosa yang membungkus seluruh organ
- Miometrium yang tersusun atas 3 lapisan. Lapisan otot dalam yang tersusun melingkar, lapisan otot luar yang tersusun membujur dan lapisan vaskuler yang memisahkan kedua lapisan tersebut
- Endometrium yang terdiri dari lapisan epitelium yang membatasi lumen, lapisan glandula dan jaringan pengikat (Nalbandov, 1990)

Endometrium sesungguhnya merupakan lapisan mukosal pada binatang *non-pregnant*, terdiri dari lamina propia, dikelilingi epitelium, glandula uterin dan

banyak pembuluh darah.. Cairan pada lumen uterin lebih larut dengan alkalin dibandingkan dengan cairan peritoneal di sekelilingnya (Rugh, 1968).

Miometrium merupakan lapisan paling tebal diantara ketiga lapisan tersebut. Lapisan vaskularnya terisi pembuluh darah, penting untuk mensuplai uterus. Otot polos pada miometrium mampu tumbuh sangat panjang selama kehamilan. Otot polos tersebut juga responsif terhadap hormon, menyebabkan uterus berkontraksi pada saat kelahiran (Nalbandov, 1990).

Dua kornu uteri pada akhir kaudal uterus dilapisi oleh septum yang mengandung otot longitudinal dan jaringan konektif. Elemen jaringan untuk melakukan implantasi tidak didapatkan pada daerah ini, yang mana sebaris dengan sel berbentuk kuboid. Pertumbuhan maksimum uterus terjadi pada umur antara 2,5-5 bulan (Rugh, 1968).



Gambar 2. Uterus dupleks pada tikus

Semua betina, kecuali primata tingkat tinggi, kopulasi hanya dimungkinkan pada periode tertentu pada siklus estrus (Nalbandov, 1990). Masa estrus adalah masa birahi dan keinginan kawin. Tikus memiliki siklus estrus 4-5 hari sekali. Estrus ditandai dengan peningkatan nafsu birahi, ovulasi dan perubahan dalam dinding vagina serta uterus (Partodihardjo, 1980).

Kelenjar-kelenjar endometrium uterus menghasilkan cairan uterus pada waktu estrus. Volume cairan uterus yang dihasilkan sangat sedikit, hanya cukup untuk membasahi lumen uterus. Cairan ini sangat diperlukan bagi spermatozoa yang masuk ke dalam uterus untuk mendewasakan dirinya sehingga kemampuan membuahi telur bertambah. Peristiwa tersebut dinamakan kapasitasi (Partodihardjo, 1980).

D. Kontrol Hormonal dalam Sistem Reproduksi Betina

Proses reproduksi dikontrol oleh sistem hormonal. Guyton (1983) menyebutkan bahwa sistem hormonal betina terdiri dari hormon-hormon sebagai berikut :

1. *Releasing Factor Hipotalamus.* Terdiri dari *Folicle-stimulating-hormon Releasing Factor* (FRF) dan *Luteinizing-hormon Releasing Factor* (LRF).
2. Hormon Hipofisis Anterior. Terdiri dari *Folicle Stimulating Hormon* (FSH) dan *Luteinizing Hormon* (LH) yang disekresi akibat respon terhadap releasing factor dari hipotalamus.
3. Hormon Ovarium. Terdiri dari estrogen dan progesteron yang disekresi oleh ovarium akibat respon hormon dari kelenjar hipofisis anterior.

Pelepasan hormon hipofisis dikendalikan oleh hormon hipotalamus. Hormon hipotalamus tersebut dilepaskan dari ujung serabut syaraf hipotalamus di sekitar pembuluh kapiler pada sistem hipotalamus-hipofisis di dalam tangkai hipofisis dan mencapai lobus anterior melalui suatu sistem portal khusus yang menghubungkan dua kelenjar tersebut. Hormon hipotalamus dilepaskan secara pulsasi. Pelepasan LH dan FSH dikendalikan oleh konsentrasi Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) (Graner, 1987). Lebih khusus, Guyton (1983) menyebutkan bahwa GnRH tersebut adalah FRF dan LRF.

Hormon yang disekresi oleh adenohipofisis adalah FSH dan LH, merupakan suatu glikoprotein (Ganong, 1999). FSH dan LH merangsang sel-sel ovarium dengan terlebih dulu berikatan dengan reseptor membran sel yang sangat spesifik yang selanjutnnya mengaktifkan adenil siklase. Addenil siklase menyebabkan peningkatan siklik AMP dalam sel, menyebabkan pertumbuhan dan sekresi oleh sel-sel ovarium spesifik (Guyton, 1983). Ganong (1999) menyebutkan bahwa reseptor FSH dan LH merupakan reseptor *serpentine* yang bergabung dengan adenil siklase melalui G_s, salah satu jenis protein pengatur nukleotida yang mengikat GTP (*Guanosin Triphospat*).

Suatu reseptor spesifik (*Sex Hormon Binding Globulin*) mengikat F
pada membran plasma sel target, yakni sel folikel (sel granulosa dan
pada ovarium dan sel sertoli pada testis (Graner, 1987). Secara ri
betina berperan dalam pertumbuhan folikel ovarium (G
(1983) menyebutkan bahwa FSH mulai disekresi pa
hipofisis anterior ke seluruh ovarium. Stad

adalah pembesaran ovum itu sendiri, diikuti dengan perkembangan lapisan sel granulosa dan sel teka. Sel teka dan granulosa dipersiapkan untuk mengekskresi sebagian besar hormon betina, yaitu estrogen dan progesteron.

Konsentrasi FSH dan LH meningkat pada permulaan siklus ovarium, menyebabkan percepatan pertumbuhan sel teka dan sel granulosa. Sel-sel tersebut mensekresi cairan folikuler yang mengandung estrogen dalam konsentrasi tinggi. Folikel yang tumbuh setiap siklus hanya satu, yang lain mengalami involusi, menyebabkan atresia yang kemungkinan disebabkan oleh minimnya suplai FSH (Guyton, 1983). Pembesaran folikel akan terhenti saat ovum telah matang. Proses yang selanjutnya terjadi adalah ovulasi, yaitu pecahnya folikel diikuti lepasnya ovum ke rongga abdomen (Ganong, 1999). Ovulasi disebabkan karena meningkatnya jumlah LH secara pesat. LH dibutuhkan untuk pertumbuhan akhir folikel dan ovulasi. Tanpa hormon ini, walaupun terdapat FSH dalam jumlah besar, folikel tidak akan berkembang sampai stadium ovulasi. Proses yang dirangsang oleh LH adalah sintesa enzim-enzim proteolitik (Guyton, 1983).

Folikel yang pecah pada saat ovulasi segera terisi darah. Sel teka dan granulosa yang melapisi folikel mulai berproliferasi. Bekuan darah diganti dengan cepat oleh sel luteal yang kaya lemak dan berwarna kuning, membentuk korpus luteum, menandai dimulainya fase luteal yakni saat sel-sel luteum mensekresikan estrogen (sedikit) dan progesteron (Ganong, 1999).

Sebelum ovulasi, sekresi LH dan FSH meningkat. Kedua hormon ini bekerja sinergis menyebabkan pembengkakan berlebihan secara cepat pada folikel. LH secara khusus menyebabkan sel-sel teka dan granulosa berubah

menjadi sel lutein yang mensekresi sejumlah besar progesteron dan sedikit estrogen (Guyton, 1983).

Pergantian jenis dan level hormon pada ovarium berpengaruh terhadap uterus. Ukuran dan histologi organ uterus tidak pernah statis. Perubahan yang sangat nyata terjadi di endometrium dan kelenjarnya. Perubahan tersebut terkait dengan perubahan pada ovarium yang dikendalikan oleh hormon steroid. Selama fase folikuler dari siklus estrus, kelenjar uterus sederhana dan lurus, dengan sedikit cabang. Penampilan kelenjar uterus ini menandakan adanya stimulus estrogen (Nalbandov, 1990).

Selama fase luteal, yakni saat progesteron beraksi terhadap uterus, endometrium bertambah tebal secara menyolok. Diameter dan panjang kelenjar meningkat secara cepat, bercabang-cabang dan berkelak-kelok. Terkelupasnya endometrium hampir berlangsung secara terus menerus dan adanya debris uterus yang tampaknya tidak ada hubungan dengan status hormonal (Nalbandov, 1990).

Mamalia selain primata tidak mengalami menstruasi dan daur seksualnya disebut dengan siklus estrus yang merupakan waktu naiknya keinginan seksual (masa berahi) pada hewan betina. Pada spesies dengan siklus estrus dan ovulasi spontan misalnya tikus tidak terdapat pendarahan (Ganong, 1999).

Perubahan struktur histologis uterus adalah sebagai berikut :

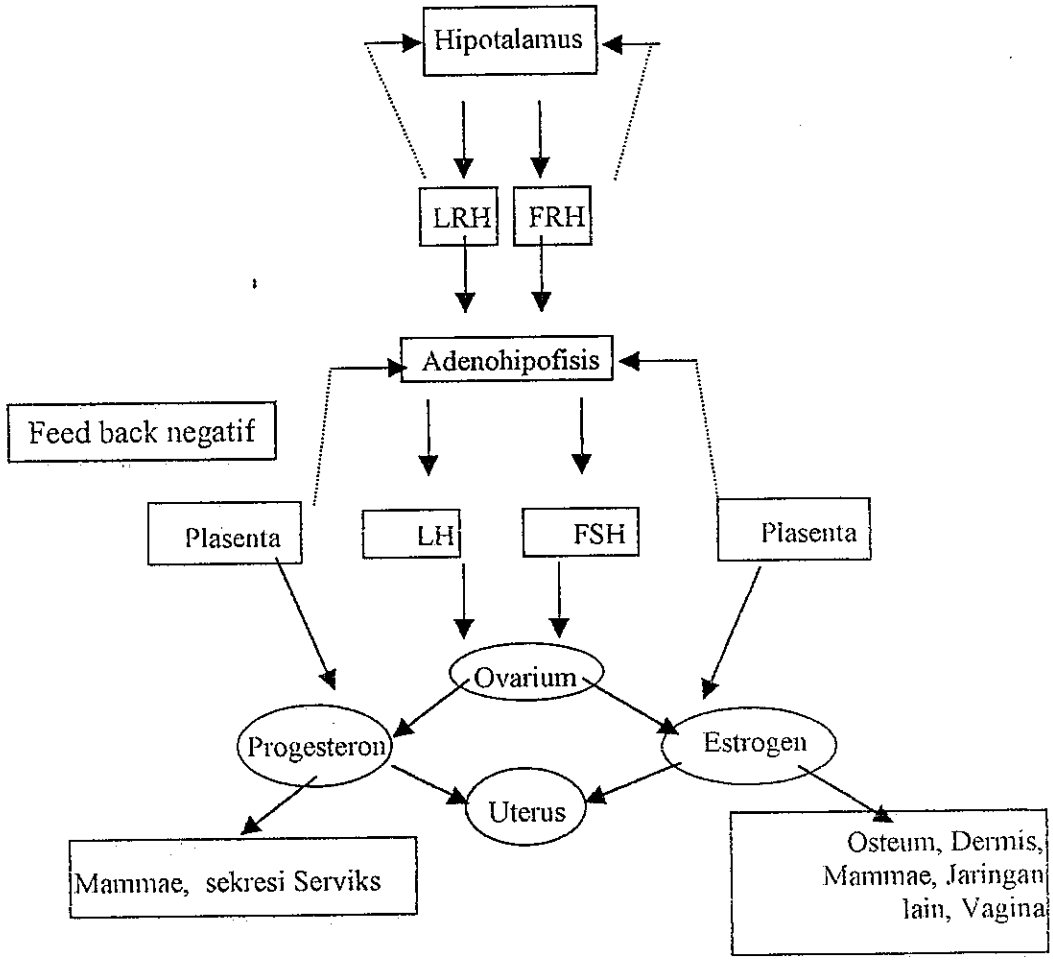
- Estrus : Pada kelenjar endometrium dihasilkan cairan uterus dengan volume yang sedikit, hanya cukup untuk membasahi lumen uterus (Partodiharjo, 1980). Uterus membesar dengan adanya proliferasi sel-sel endometrium yang diatur oleh FSH, disertai dengan tumbuhnya sel-sel kelenjar uterin yang dirangsang

oleh progesteron (Nalbandov, 1990). Progesteron tersebut mulai disekresi pada saat terjadinya ovulasi (Guyton, 1983).

- Metestrus dan awal diestrus : terbentuk korpus luteum pada ovarium yang kemudian mensekresi progesteron. Keadaan uterus menjadi tenang, endometrium memanjang. Jika telur yang dibuahi masuk ke dalam uterus, maka cairan uterus merupakan substrat yang cocok bagi pertumbuhan embrio muda. Pertumbuhan konseptus berjalan terus, sehingga konseptus tersebut menemukan tempat yang cocok pada endometrium. Peristiwa melekatnya konseptus pada endometrium disebut implantasi atau nidasi. Jika konseptus selamat dan tumbuh menjadi embrio, maka hewan menjadi hamil. Uterus mengalami perubahan besar secara perlahan-lahan.
- Kehamilan, uterus membesar secara perlahan-lahan.
- Kelahiran : Selama kehamilan berjalan, embrio tumbuh terus dan uterus mengimbangi pertumbuhan embrio, sifat kontraksi dari dinding uterus tersimpan. Pada waktu kelahiran, sifat kontraksi dari serabut-serabut daging licin yang terdapat dalam dinding uterus, karena rangsangan oksitosin mulai berkontraksi dengan kontraksi kuat.
- Diestrus : Jika hewan betina tidak hamil karena tidak terjadi fertilisasi, telur yang tidak dibuahi ini kemudian mati dan direabsorbsi oleh endometrium. Setelah reabsorbsi, endometrium mempersiapkan diri untuk peristiwa-peristiwa selanjutnya (Partodihardjo, 1980).

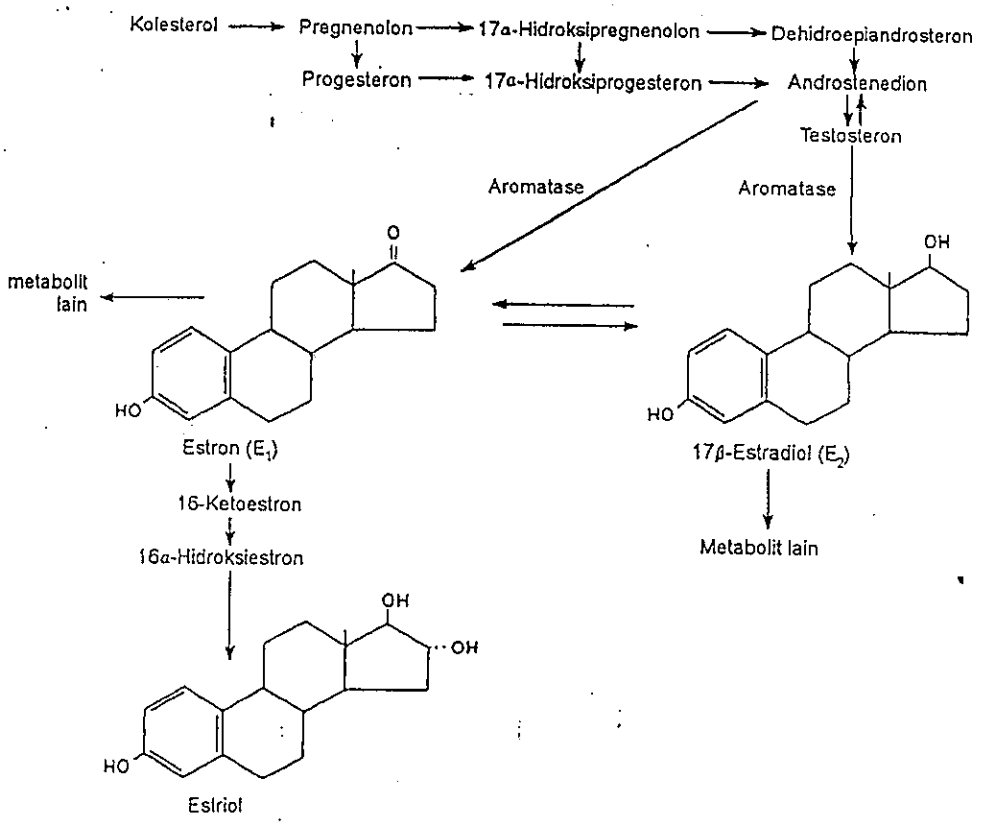
Hormon yang dihasilkan ovarium adalah estrogen dan progesteron. Estrogen meningkatkan proliferasi dan pertumbuhan sel-sel spesifik pada tubuh dan bertanggung jawab terhadap perkembangan sifat seksual sekunder betina. Sebaliknya, progesteron hampir seluruhnya berkaitan dengan persiapan akhir uterus untuk kehamilan dan kelenjar mammae untuk laktasi (Guyton, 1983).

Mekanisme kontrol hormon pada sistem reproduksi hewan betina dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Mekanisme kontrol hormon (Siswandono, dkk, 1995)

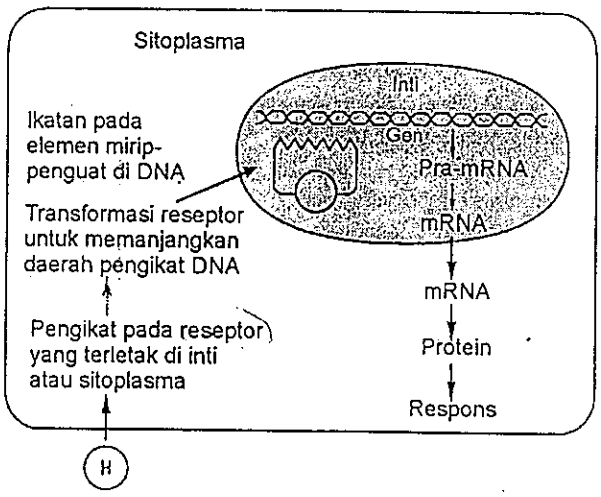
Estrogen yang terdapat secara alami adalah 17β-estradiol, estron dan estriol (Ganong, 1999). Estrogen dibentuk melalui reaksi aromatisasi androgen dalam suatu proses kompleks yang memerlukan O_2 dan NADPH (Graner, 1987). Biosintesa estrogen dan progesteron dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Biosintesa Estrogen(Ganong, 1999)

Sel-sel granulosa pada theka interna memiliki banyak reseptor LH dan LH bekerja melalui siklik AMP untuk meningkatkan perubahan kolesterol menjadi androstenedion. Sebagian androstenedion diubah menjadi estradiol yang masuk ke dalam sirkulasi. Sel granulosa matang memiliki reseptor LH (Ganong, 1999), sedangkan matangnya sel granulosa dirangsang oleh FSH (Nalbandov, 1990). Estradiol 2 % berada dalam darah secara bebas, 38 % terikat dengan Gonadal Steroid-Binding Globulin (GBG) dan 60 % dengan albumin. Estrogen di hati mengalami oksidasi, dirubah menjadi konjugat glukoronida dan sulfat (Ganong, 1999).

Progesteron adalah suatu steroid C_{21} yang disekresikan oleh korpus luteum, plasenta dan folikel (dalam jumlah kecil). Hormon tersebut merupakan zat antara dalam biosintesis steroid (Ganong, 1999). Progesteron dan estrogen merupakan hormon steroid yang melintas bebas ke membran sel. Mekanisme kerjanya dapat dilihat pada gambar 5.



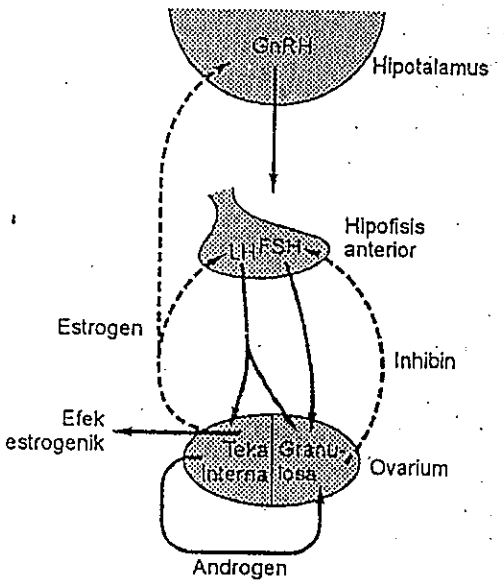
Gambar 5. Mekanisme Kerja Hormon Steroid (Ganong, 1999)

Pengaruh estrogen terhadap uterus dapat dilihat dari pertumbuhan lapisan endometrium. Kelenjar endometrium tidak tumbuh sebaik jika terdapat estrogen dan progesteron. Estrogen menyebabkan jaringan uterus peka terhadap oksitosin untuk berkontraksi, atau peka terhadap progesteron, untuk tumbuhnya kelenjar susu uterus (Partodihardjo, 1980).

Progesteron sering bekerja secara sinergis dengan estrogen, namun bisa juga antagonistik (Turner-Bagnara, 1976). Progesteron mempunyai 3 pengaruh nyata pada uterus :

- Menghambat kontaraksi miometrium. Ketenangan miometrium ini menjamin 'pemukiman' blastosit dalam uterus, meniadakan pengaruh oksitosin, sehingga selama progesteron masih dominan dalam uterus, sukar untuk menginduksi terjadinya kelahiran.
- Merangsang tumbuhnya kelenjar-kelenjar susu uterus pada endometrium, menyebabkan timbulnya invaginasi yang dalam dan berkelak-kelok sampai membentuk spiral.
- Merangsang terbentuknya deciduoma pada spesies tertentu, yaitu sel-sel permukaan endometrium yang menerima blastosit (Partodihardjo, 1980).

Hormon utama pengimbas ovulasi adalah LH Nalbandov, 1990). Sedang FSH bekerja merangsang pertumbuhan folikel (Turner-Bagnara, 1976). Mekanisme *feed back* sistem hormonal pada sistem reproduksi hewan betina dapat dilihat secara skematis pada gambar 6.



Gambar 6. Mekanisme Feed Back Sistem Hormon Reproduksi Betina(Ganong, 1999)

E. Pengaruh Ekstrak Biji Pepaya Terhadap Reproduksi Hewan Betina

Agen anti fertilitas bekerja dengan mengacau tahap pra ovulasi dan pra implantasi. Zat tersebut dapat memberikan efek ke sejumlah bagian di tubuh betina, seperti hipotalamus, pituari anterior, ovarium, oviduk, uterus, serviks dan vagina. Anti fertilitas yang bekerja dengan mencegah ovulasi dan/atau fertilisasi umumnya disebut kontrasepsi. Jika bekerja sesudah implantasi disebut pengguguran kandungan *(abortifacient).* Pencegahan pada beberapa senyawa adalah setelah peristiwa fertilisasi terjadi, dengan mencegah implantasi. Senyawa

semacam itu, sebagai contoh akan bercampur dengan sejumlah steroid yang dibutuhkan saat itu, sehingga secara langsung beraksi terhadap ovari, atau secara tidak langsung dengan menghambat sekresi gonadotropin atau prolaktin. Obat semacam itu dapat bersifat kontraseptif atau *abortifacient* tergantung apakah senyawa tersebut diberikan sebelum kopulasi atau sesudah implantasi. Keberhasilan implantasi pada betina ditandai dengan perkembangan yang sinkron dari telur dan endometrium dibawah pengaruh keseimbangan serta interaksi estrogen dengan progesteron, kehamilan muda yang dipelihara oleh progesteron yang dihasilkan oleh korpus luteum. Pengaturan estrogen eksogen menyebabkan penurunan fertilitas, disebabkan oleh 'aliran deras' ovum melewati oviduk dan 'pengusiran' ovum dari uterus, juga bisa terjadi ovum mengalami degenerasi ketika dicangkokkan pada uterus. Aktivitas anti fertilitas seringkali mirip dengan aktivitas estrogenik tetapi juga dapat mirip dengan aktivitas anti estrogenik (Cambie & Brewis, 1996). Budavan (1989) menyebutkan pula bahwa karpain memiliki efek menekan sistem syaraf pusat.