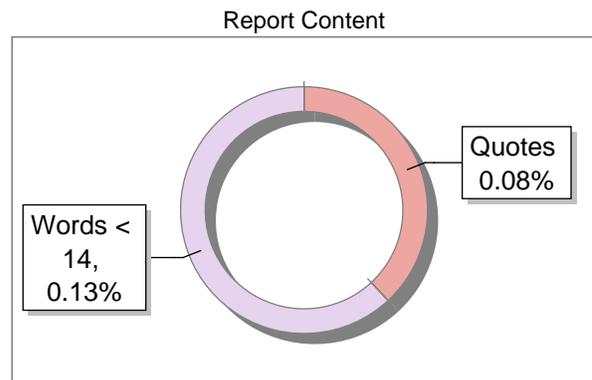
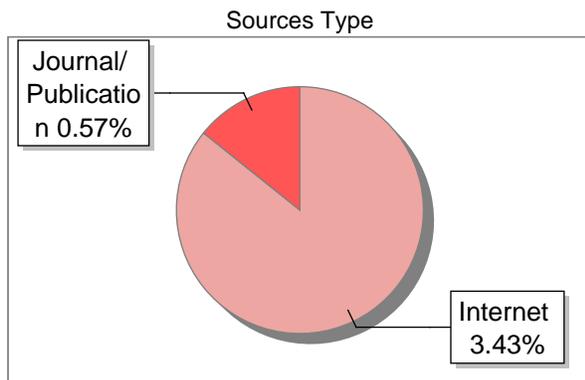


Submission Information

| | |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Author Name | Endang Darmawan |
| Title | Narrative Review: NANO KAPSUL EKSTRAK BIJI PAPAYA (Carica Papaya L.) SEBAGAI ANTIFERTILITAS |
| Paper/Submission ID | 2262838 |
| Submitted by | perpustakaan.similarity@uad.ac.id |
| Submission Date | 2024-08-27 14:08:20 |
| Total Pages, Total Words | 16, 7133 |
| Document type | Article |

Result Information

Similarity **4 %**



Exclude Information

| | |
|-----------------------------|--------------|
| Quotes | Excluded |
| References/Bibliography | Excluded |
| Source: Excluded < 14 Words | Not Excluded |
| Excluded Source | 97 % |
| Excluded Phrases | Not Excluded |

Database Selection

| | |
|------------------------|-------------|
| Language | Non-English |
| Student Papers | Yes |
| Journals & publishers | Yes |
| Internet or Web | Yes |
| Institution Repository | Yes |

A Unique QR Code use to View/Download/Share Pdf File



DrillBit Similarity Report

4

SIMILARITY %

20

MATCHED SOURCES

A

GRADE

A-Satisfactory (0-10%)**B-Upgrade (11-40%)****C-Poor (41-60%)****D-Unacceptable (61-100%)**

| LOCATION | MATCHED DOMAIN | % | SOURCE TYPE |
|-----------|--------------------------|----|---------------|
| 3 | adoc.pub | <1 | Internet Data |
| 4 | jurnal.ugm.ac.id | <1 | Internet Data |
| 5 | eje.bioscientifica.com | <1 | Internet Data |
| 6 | jurnal.ugm.ac.id | <1 | Internet Data |
| 7 | adoc.pub | <1 | Internet Data |
| 8 | eprints.ums.ac.id | <1 | Publication |
| 9 | repository.unair.ac.id | <1 | Internet Data |
| 10 | etheses.uin-malang.ac.id | <1 | Publication |
| 11 | adoc.pub | <1 | Internet Data |
| 12 | adoc.pub | <1 | Internet Data |
| 13 | adoc.pub | <1 | Internet Data |
| 14 | adoc.pub | <1 | Internet Data |
| 15 | docplayer.info | <1 | Internet Data |
| 16 | qdoc.tips | <1 | Internet Data |

| | | | |
|----|------------------|----|---------------|
| 17 | repo.unand.ac.id | <1 | Internet Data |
| 19 | adoc.pub | <1 | Internet Data |
| 21 | adoc.pub | <1 | Internet Data |
| 22 | adoc.pub | <1 | Internet Data |
| 25 | adoc.pub | <1 | Internet Data |
| 26 | adoc.pub | <1 | Internet Data |

EXCLUDED SOURCES

| | | | |
|---|------------------------------|----|-------------|
| 1 | journal.umpalangkaraya.ac.id | 59 | Publication |
| 2 | journal.umpalangkaraya.ac.id | 38 | Publication |

Narrative Review: NANO KAPSUL EKSTRAK BIJI PAPAYA (*Carica Papaya L.*) SEBAGAI ANTIFERTILITAS

Narrative Review: Nano Capsules Papaya Seed Extract (*Carica Papaya L.*) As Antifertility

Shinta Nur Fajriyah ^{1*}

Yuliana Eka Lestari ²

Nadiatul Istiqamah Suaka ³

Endang Darmawan ⁴

¹Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Kota Yogyakarta, Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia

²Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Kota Yogyakarta, Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia

³Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Kota Yogyakarta, Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia

⁴Dosen Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Kota Yogyakarta, Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia

*email:
Shinta1700023004@webmail.uad.ac.id

Kata Kunci:

Ekstrak biji papaya
Nanokapsul
Antifertilitas

Keywords:

Papaya seed extract
Nano capsule
Antifertility

Abstrak

Background. Papaya merupakan tumbuhan yang banyak terdapat di Indonesia. Biji secara tradisional sudah digunakan untuk antifertilitas karena menarik untuk dimanfaatkan. Pada seluruh bagian tumbuhan dapat dimanfaatkan oleh manusia, baik dari buah, daun, biji, getah dan batangnya, ekstrak biji papaya mengandung senyawa metabolit sekunder golongan triterpenoid, flavonoid, alkaloid, saponin, dan tannin yang dapat berfungsi sebagai antifertilitas. Nanokapsul merupakan suatu inovasi dari sediaan nanopartikel, dengan ukuran partikel yang kecil sehingga dapat mempercepat obat menuju target. Narrative review ini bertujuan untuk mengetahui kegunaan nanokapsul ekstrak biji *Carica papaya* sebagai antifertilitas.

Metode. Penelitian ini merupakan narrative review. Sebanyak 36 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dianalisis secara deskriptif sebanyak 36 artikel meliputi dengan khasiat papaya, nanokapsul dan antifertilitas. Artikel yang digunakan meliputi artikel yang di publish di jurnal nasional dan jurnal Internasional. Hasil narrative review disajikan dalam bentuk deskriptif. **Hasil.** Hasil penelusuran menunjukkan bahwa 1) *Carica papaya* dapat dimanfaatkan secara tradisional untuk mengobati penyakit kulit, penyakit diare dan mengatasi gangguan pencernaan secara penelitian dapat digunakan sebagai antifertilitas, 2) Ukuran nanopartikel yang diperoleh pada penelitian antara 76,47nm hingga 693,8nm, dan 3) Ekstrak biji *Carica papaya* digunakan sebagai antifertilitas dengan menurunkan jumlah sperma, pH mani, proses spermatogenesis, menggaunggu aksi hipofisis gonad, secara preklinik menurunkan jumlah kualitas sel telur dan jumlah folikel de Graff pada mencit betina.

Kesimpulan. Secara keseluruhan dapat disimpulkan bahwa *Carica papaya* dengan nanokapsul ukuran partikel antara 76,47 nm hingga 693,8 nm bisa digunakan sebagai antifertilitas secara preklinik dapat mempengaruhi fungsi reproduksi mencit betina dan jantan.

Abstract

Background. Papaya (*Carica Papaya L.*) is a plant that commonly found in Indonesia. Interestingly, its seeds traditionally used as antifertility. All parts of *Carica Papaya L.* tree can be used for human needs from the fruit, leaves, seeds, sap, and stems. *Carica Papaya L.* seed extract contains secondary metabolite compounds in class Triterpenoids, flavonoids, alkaloids, saponins, and tannins which have functioned as antifertility. Nanocapsule is an innovation of nanoparticle dosage form with small particle size, that can accelerate the drug to the target. This Narrative Review purposed to determine the usefulness of the nanocpsules of *Carica Papaya L.* seed extract as antifertility.

Method. This research is a Narrative Review. A total of 36 articles that met the inclusion and exclusion criteria were analyzed descriptively, which include efficacy of Papaya, nanocapsules and antifertilities. The articles used include articles published in national journals and international journals. The result of Narrative Review are presented in descriptive form.

Result. The results of research show that 1) *Carica Papaya L.* can be used traditionally to treat skin diseases, diarrheal disease, overcoming digestive disorders, and by research can be used as antifertility, 2) The size of the nanoparticles obtained in the study ranged from 76.47 nm to 693.8 nm, and 3) *Carica Papaya L.* seed extract is used as an antifertility by reducing sperm quantity, semen pH, spermatogenesis process, interfering the action of pituitary gonads, by preclinical reducing the number of ovum quality and the number of de Graff Follicles in female mice.

Conclusion. Overall, it can be conclude that *Carica Papaya L.* nanocapsules in particle sizes between 76.46 nm to 693.8 nm can be used as antifertility that preclinically can affect the reproduction of female and male mice.



PENDAHULUAN

Pepaya

Tanaman adalah sumber utama yang dapat digunakan sebagai obat baru, termasuk obat sebagai antifertilitas. Berbagai macam jenis tumbuhan yang ada di Indonesia dapat dijadikan bahan herbal untuk membuat obat antifertilitas. Obat herbal tersebut diharapkan aman jika dikonsumsi tanpa menimbulkan bahaya efek samping yang merugikan pada masyarakat.

Menurut Fauziyaha (2013) pepaya (*Carica pepaya Linn.*) terkenal karena kandungan nutrisi dan obatnya yang luar biasa di seluruh dunia. Seluruh tumbuhan termasuk daun, buah, biji, kulit kayu, getah dan sarinya digunakan sebagai obat. Pepaya dianggap sebagai buah nutraceutical duo khasiatnya yang multifaset. Seluruh tanaman pepaya mengandung enzim papain, likopen, isothiocyanate, mineral penting, vitamin, arbohidrat, kakrotenoid dan flavonoid.

Pavithra (2017) menyatakan bahwa banyak khasiat yang diperoleh dari pepaya baik dari buah, daun, biji atau pun lainnya. Kulit pepaya dapat menjadi nutrisi kulit, komposisi kulit pepaya menunjukkan bahwa kulit pepaya merupakan sumber protein, serat, mineral dan kandungan β -karoten yang baik. Selain itu ekstrak biji dan daun *Carica Pepaya* dapat digunakan sebagai antibakteri dan efektif melawan *E. coli*, *Salmonella* dan infeksi *Staphylococcus* (Peter, 2014). Menurut penelitian Charan (2016) ekstrak daun pepaya memiliki peran yang pasti dalam meningkatkan jumlah trombosit pada pasien DBD, karena ada efek positif yang signifikan secara statistik terhadap peningkatan jumlah trombosit.

Nanokapsul

Berdasarkan penelitian Satriyas (2018) Nanokapsul merupakan sediaan nanopartikel dalam bentuk sediaan kapsul. Nanopartikel merupakan suatu partikel koloid ataupun padatan dengan diameter antara 100-1000nm. Rachmawati (2017) mengatakan dalam bidang farmasi, terdapat dua pengertian nanopartikel yaitu senyawa obat melalui suatu cara dibuat berukuran nanometer (nanokristal) dan suatu obat dienkapsulasi dalam suatu

sistem pembawa berukuran nanometer, yaitu nanocarrier. Dalam sistem penghantar obat, nanopartikel berperan sebagai pembawa dengan cara melarutkan, menjebak, mengenkapsulasi obat di dalam matriksnya atau pembawanya (Julianawati, *et al.*, 2020). Menurut Napsah (2014) Nanopartikel menggunakan polimer dapat dimanfaatkan untuk sistem penghantaran tertarget, meningkatkan bioavailabilitas, pelepasan obat terkendali, atau melarutkan obat untuk penghantaran sistemik. Tujuan pembuatan nanopartikel yaitu untuk meningkatkan stabilitas senyawa aktif terhadap degradasi lingkungan (oksidasi, hidrolisis, dan penguraian enzimatis), memperbaiki sistem penghantaran obat melalui suatu rute tertentu, memperbaiki absorpsi senyawa seperti makromolekul, mempermudah penanganan bahan toksik, menutupi rasa dan bau yang kurang menyenangkan dari suatu zat aktif, mengurangi efek iritasi zat aktif terhadap saluran pencernaan, memodifikasi pelepasan zat aktif, dan meningkatkan kelarutannya dalam air (sitasi belum). Menurut Buzea, *et al.*, dalam Martien R., *et al.*, (2012) beberapa kelebihan nanopartikel adalah kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloidal kemampuan untuk menembus dinding sel yang lebih tinggi, baik melalui difusi maupun opsonifikasi, dan fleksibilitasnya untuk dikombinasi dengan berbagai teknologi lain sehingga membuka potensi yang luas untuk dikembangkan pada berbagai keperluan dan target. Sedangkan menurut Kawasima dalam Martien R., *et al.*, (2012:134) kelebihan lain dari nanopartikel adalah adanya peningkatan afinitas dari sistem karena peningkatan luas permukaan kontak pada jumlah yang sama.

Kitosan merupakan polisakarida alam glukosamin (2-asetamido-2-deoksi-d-glukoosa) N-asetil glukosamin saat ini mulai banyak dimanfaatkan dalam bidang farmasi, kesehatan dan pangan. Kitosan bersifat anti mikroba, tidak beracun, *wound healing*, biokompatibel, biodegradabel, serta larut dalam air. Kitosan dalam

bentuk nanopartikel memiliki keunggulan diantaranya tidak toksik, stabil selama penggunaan, luas permukaan yang tinggi, dapat diaplikasikan untuk berbagai jenis oba dan ekstrak tanaman (Dai, *et al.*, 2011). Kitosan digunakan sebagai penyalut obat selain itu juga digunakan untuk menahan pelepasan obat di dalam tubuh (Julianawati, *et al.*, 2020). Nanopartikel dengan bahan kitosan dapat dimanfaatkan dalam penghantar obat dengan target usus besar, penghantar obat pada selaput mukosa, terapi kanker, penghantar gen, penghantar topikal, penghantaran okular dan penghantaran lambung atau saluran pencernaan (Li, *et al.*, 2018).

Teknik gelasi ionik adalah teknik utama untuk interaksi ionik menggunakan kitosan sebagai senyawa polikation. Pada teknik gelasi ionik, nanopartikel juga dibentuk oleh suatu senyawa polianion misalnya tripolifosfat. Metode dengan gelasi ionik dapat diinduksi dengan sistem dengan dua dispersi koloid dengan muatan yang berlawanan. Vaersic (2010) mengatakan bahwa netralisasi muatan positif oleh adanya muatan negative dapat menyebabkan pemisahan. Mekanisme nanopartikel kitosan berdasarkan interaksi elektrostatik antara gugus amina kitosan dengan gugus bermuatan negative dari polianion.

Antifertilitas Biji Pepaya

Keluarga berencana merupakan program yang dirancang untuk mengendalikan laju pertumbuhan penduduk secara luas di negara Indonesia. Untuk menghindari potensi dampak destruktif dari ledakan penduduk, Program Keluarga Berencana berskala nasional telah lama diadopsi di Indonesia. Agar berhasil, keluarga berencana harus melibatkan partisipasi laki-laki dan perempuan. Berdasarkan uraian tersebut (*Carica papaya L.*) dapat digunakan sebagai solusi untuk melakukan program KB dari ekstrak biji pepaya yang merupakan KB alami.

Pada penelitian ini dibuat sediaan nano kapsul atau nanopartikel dengan kitosan-tpv dari ekstrak biji pepaya

sebagai anti fertilitas. Menurut Julianawati (2015) Nanopartikel adalah salah satu strategi untuk meningkatkan bioavailabilitas senyawa aktif herbal, sedangkan nano kapsul merupakan sediaan nanopartikel yang dikemas dalam sediaan kapsul. Kitosan adalah polikationik polimer non toksik biodegradable dengan imunogenisitas rendah, yang telah diteliti untuk merumuskan system pembawa dan pengiriman untuk terapi makro (Gan, 2005). Kitosan terdiri dari β - 1,4- terkait glukosamin dan N residu asetilglukosamin, baik derajat asetilasi (DA) dan derajat polimerisasi (DP) kitosan adalah faktor penting yang diketahui untuk mengatur sifat struktural dan fungsional (Sreekuma, 2018). Kitosan sebagai polimer hidrofilik dapat dengan mudah di-cross-link dengan counter poli anion seperti Na-TPP untuk mengontrol pelepasan obat (Kailakua, 2014).

Ekstrak etanol biji pepaya mentah (*Carica papaya Linn.*) dapat digunakan sebagai antifertilitas dengan hasil perbedaan yang signifikan pada parameter FSH dan LH antara kelompok kontrol dan intervensi. Pemberian ekstrak etanol biji pepaya mentah menurunkan angka rata-rata kadar FSH dan LH. Namun perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang uji toksisitas ekstrak etanol biji pepaya muda. Jika kajian pada hewan cukup dan aman, maka perlu dilakukan penelitian lain pada manusia guna mencari alternatif baru kontrasepsi pria.

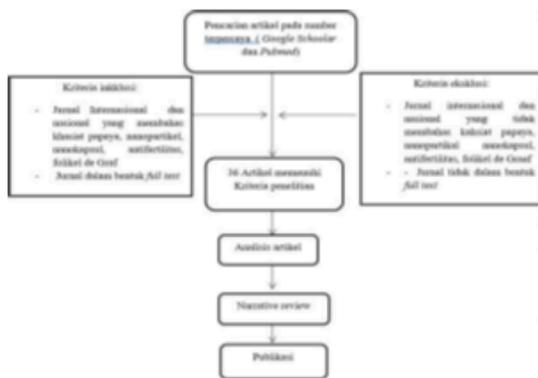
METODOLOGI

Penelitian ini merupakan penelitian *narrative review* yang mengidentifikasi, menilai, dan menginterpretasi seluruh temuan-temuan pada suatu topik penelitian, untuk menjawab pertanyaan penelitian yang telah ditetapkan sebelumnya (Kitchenham & Charters, 2007). Artinya tidak hanya bermakna membaca literatur, tapi lebih ke arah evaluasi yang mendalam dan kritis tentang penelitian sebelumnya pada suatu topik penelitian, dan kemudian merangkumkan, menganalisis dan mensintesis isinya dan menyajikannya dalam bentuk suatu *survey*

paper dan melakukan evaluasi terhadap kualitas dan temuan baru dari suatu paper ilmiah.

Sampel pada penelitian ini adalah jurnal internasional dan jurnal nasional. Kriteria sampel meliputi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi, dimana kriteria tersebut menentukan dapat atau tidaknya sampel digunakan. Kriteria inklusi antara lain; jurnal internasional dan nasional yang membahas khasiat papaya, nanopartikel, nanokapsul, antifertilitas, folikel de *Graff* dan jurnal dalam bentuk *full text*. Sedangkan kriteria eksklusi antara lain; jurnal internasional dan nasional yang tidak membahas khasiat papaya, nanopartikel nanokapsul, antifertilitas, folikel de *Graff* dan jurnal tidak dalam bentuk *full text*.

Skema Penelitian



Cara analisis data

Hasil penelitian dianalisis secara diskriptif dan data dikompilasikan dari berbagai sumber yang didapatkan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Pepaya

Tabel 1. Perbandingan khasiat pepaya

| Bagian yang Manfaatkan | Hasil |
|------------------------|-------|
| | |

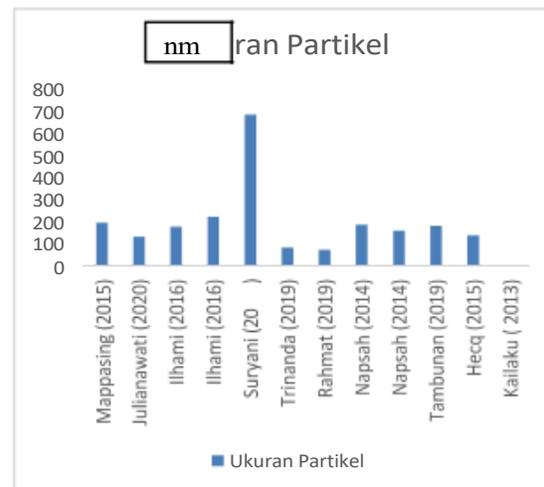
| | | |
|------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Udoh <i>et al</i> (2005) | Ekstrak biji <i>Carica papaya</i> | Ekstrak biji mencegah pembuahan sel telur, mengurangi jumlah sel sperma, mengungkapkan degenerasi sel sperma, dan menyebabkan lesi sel testis. |
| Otsuki <i>et al</i> (2011) | Ekstrak daun <i>Carica papaya L</i> | Ekstrak daun <i>Carica papaya</i> dapat menghambat pertumbuhan sel tumor secara signifikan. |
| Ahmad <i>et al</i> (2011) | Ekstrak daun <i>Carica papaya</i> | Ekstrak daun <i>Carica papaya</i> memiliki potensial terhadap demam berdarah. Meningkatnya sel darah merah, sel darah putih dan neutrophils. |
| Okeniyi <i>et al</i> (2007) | Biji <i>Carica papaya</i> kering | <i>Carica papaya</i> efektif membersihkan parasite pada usus 71.4% dan 100% |
| Doughari <i>et al</i> (2007) | Ekstrak akar <i>Carica papaya</i> | Ekstrak memiliki aktivitas tinggi terhadap semua bakteri gram negatif daripada bakteri gram positif. |
| Agada <i>et al</i> (2020) | Biji <i>Carica papaya</i> | Ekstrak biji <i>Carica papaya</i> dapat menghambat α -amilase dan α enzim glukosidase. |
| Rojop <i>et al</i> (2012) | Daun <i>Carica papaya</i> | Ekstrak dari <i>Carica pepaya</i> (0,75 g dan 1,5 g / 100 mL) secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah (p <0,05) pada tikus diabetes dan menurunkan kadar kolesterol, triasilgliserol dan amino-transferases darah. |
| Peter <i>et al</i> (2014) | Ekstrak biji dan daun <i>Carica papaya</i> | Ekstrak air dan metanol biji efektif untuk menghambat bakteri patogen sedangkan ekstrak kloroform daun |

| | |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p><i>Carica papaya</i> tidak menunjukkan penghambatan terhadap bakteri dan ekstrak daun encer berpotensi untuk menghambatnya.</p> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Berdasarkan dari 8 jurnal dengan 7 jurnal internasional dan 1 jurnal Indonesia, papaya dapat dimanfaatkan dari buah, biji, daun, dan akarnya. Udoh *et al* (2005) tentang aktivitas ekstrak alkaloid biji *Carica papaya* pada fungsi reproduksi tikus wistar jantan memdapatkan hasil dapat mencegah pembuahan dengan tidak terjadinya kehamilan setelah 3 kali pengamatan gestasi, terjadi penurunan jumlah sperma 60% dan 90% dan terjadi perubahan morfologi testis. Penelitian Otsuki *et al* (2011) ekstrak daun *Carica papaya* memiliki efek antitumor dan efek imunodilator dengan hasil berkurangnya IL-2 dan IL-4 dan peningkatan L12p40, IL-12p70, IFN- dan TNF. Penelitian Ahmad (2011) ekstrak daun *Carica papaya* memiliki potensi untuk pengobatan demam pada demam berdarah dengan meaikkan *Platelets count* (PLT) dari $55 \times 10^3 / \mu L$ ke $168 \times 10^3 / \mu L$, *White Blood Cells* (WBC) dari $3.7 \times 10^3 / \mu L$ dan *Neutrophils* (NEUT) dari 46.0% ke 78.3%. Penelitian Okeniti *et al* (2007) biji kering *Carica papaya* efektif membersihkan parasite pada intestinal 71.45 dan 100%, cacing *A. lumbricoides* dan *E. histolitica* efektif dibersihkan. Pada penelitian Doughari *et al* (2007) ekstrak akar *Carica papaya* memiliki aktivitas antibakteri terhadap semua bakteri gram negatif dan gram positif, gram negative lebih tinggi, dengan dengan aktivitas tertinggi (zona hambat 14 mm) ditunjukkan terhadap *Salmonella typhi*. Penelitian Agada *et al* (2020) biji *Carica papaya* telah menunjukkan aktivitas penghambatan yang luar biasa terhadap α -amilase dan α -enzim glukosidase dan stres oksidatif dengan diabetes, merupakan mekanisme yang mungkin digunakan untuk menurunkan kadar gula darah untuk diabetes mellitus tipe 2. Namun, karakteristik ini mungkin disebabkan oleh senyawa

bioaktif seperti asam oleat, asam n-heksadekanoat, asam oktadekanoat, asam 11-oktadekanoat, metil ester, dan asam pentadekanoat, 14-metil- metil ester yang mungkin bertanggung jawab atas efek yang ditimbulkan oleh ekstrak dari *Carica pepaya* benih dalam penelitian ini. Penelitian Rojop (2012) tentang efek hipoglikemik dari daun *Carica papaya* dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus yang diinduksi streptozocin pada dosis (0,75, 1,5 dan 3g / 100 mL) untuk tikus diabetes selama 30 hari penurunan yang signifikan pada kadar glukosa darah ($305,4 \pm 9,68$; $306. \pm 8,8$ dan $250 \pm 10,2$ vs $434 \pm 7,49$ mg / dL, masing-masing) ($p < 0,001$). Ekstrak biji *Carica papaya* terjadi peningkatan zona hambat *S. aureus*, *P.aeruginosa* dan *E. coli*, *S. typiy*, *B. subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia*, *Bacillus cereus*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa* dengan konsentrasi (25,75,100g/ml) dan pelarut yang berbeda.

Nanopartikel



Gambar 1. Perbandingan ukuran partikel nanopartikel

Hasil penelitian dari 8 atikel Internasional dan 2 artikel nasional diperoleh perbedaan ukuran partikel setiap metodenya. Penelitian dari Mappasing (2015) tentang Solid Lipid Nanopartikel, ukuran yang diperoleh,

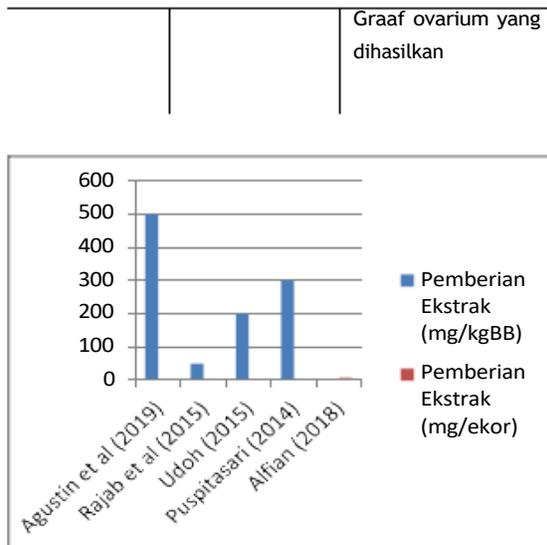
Attama *et al* menyatakan., bahwa SLN yang menggunakan tween 80 bila ditambahkan fosfatidilkolin menghasilkan ukuran diameter partikel yang lebih kecil. Julianawati (2020) tentang nanopartikel ekstrak etanol daun kelor dengan menggunakan kitosan-*tp* memperoleh ukuran partikel sebesar $\pm 134,78$ nm. Ilhami (2016) nanopartikel magnetik ($MnFe_2O_4$) merupakan nanopartikel terbentuk dari senyawa logam, hasil penelitian ini memperoleh ukuran partikel rata rata 181.3 nm dan 227.3 nm. Suryani (20) nanopartikel dengan teknik gelas ionik menggunakan kitosan, tripolifosfat dan natrium alginat didapatkan ukuran partikel berkisar 693.8 nm (<1000nm sehingga memenuhi persyaratan ukuran nanopartikel). Triananda (2019) pembuatan nano partikel dengan metode bioreduksi diperoleh ukuran partikel rata rata 86 nm. Rahmat (2019) pembuatan nanopartikel berbasis HPC-Sisteamin dilakukan dengan metode gelas ionik dengan natrium alginate diperoleh ukuran rata rata 76.47nm. Napsah (2014) pembuatan nanopartikel kitosan-*tp* ekstrak etanol buah mahkota dewa didapatkan ukuran partikel rata rata 190,9 nm dan 162,87 nm dengan konsentrasi yang berbeda. Tambunan (2016) tentang nanopartikel dari daun pulai memperoleh ukuran partikel rata rata 186.93 nm. Hecq (2015) nanopartikel dengan kitosan memperoleh ukuran partikel rata rata 142 ± 10 nm dan Kailaku (2013) nanoenkapsulasi katekin memperoleh ukuran partikel rata rata 137.6 nm.

Antifertilitas

Tabel II. Perbandingan antifertilitas dari pepaya

| | Bagian yang digunakan | Hasil |
|------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Agustine <i>et al</i> (2019) | Ekstrak etanol daun <i>Carica papaya</i> | Terjadi penurunan jumlah sperma, motilitas sperma dan pH mani sedangkan kematian sperma dan kelainan |

| | | |
|----------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | spermatozoa meningkat secara signifikan. |
| Rajab <i>et al</i> (2015) | Biji papaya (<i>Carica papaya</i>) | Kombinasi fraksi kloroform biji papaya (<i>Carica papaya</i>) dengan fraksi methanol biji saga (<i>Abrus precatorius</i>) dapat menurunkan proses spermatogenesis, namun bersifat reversibel |
| Udoh <i>et al</i> (2015) | Ekstrak biji <i>Carica papaya</i> | <i>Carica pepaya</i> ekstrak mengganggu aksis hipofisis gonad dan memengaruhi fungsi reproduksi pria, yang merupakan sifat antifertilitasnya |
| Puspitasari (2014) | Ekstrak etanol biji papaya (<i>Carica papaya</i>) | Ekstrak etanol biji papaya meningkatkan infertility, menurunkan kualitas telur sel, mengurangi jumlah folikel tersier dan de Graaf di ovarium dan menurunkannya angka pemuahan |
| Alfian <i>et al</i> (2018) | Ekstrak biji pepaya | Jumlah folikel de Graaf ovarium menci mengalami penurunan dengan semakin besar dosis yang diberikan maka semakin sedikit jumlah folikel de |



Gambar 2. Perbandingan dosis pemberian untuk antifertilitas ekstrak biji pepaya

Hasil penelitian dari 3 artikel Indonesia dan 2 artikel Internasional, ekstrak daun pepaya dan ekstrak biji pepaya dapat digunakan sebagai antifertilitas, terdapat pada tabel II. Penelitian Agustine *et al* (2019) ekstrak etanolik daun *Carica papaya* 500mg/kgBB (gambar 2) dapat menyebabkan penurunan jumlah sperma, motilitas sperma dan pH air mani, selain itu mortalitas sperma dan kelainan spermatozoa meningkat secara signifikan ($p < 0,05$), kematian sperma sebesar 50% dan abnormalitas sperma 40% setelah 30 hari penelitian. Rajab *et al* (2015) pada penelitiannya menggunakan kombinasi kloroform biji *Carica papaya* dengan fraksi metanol biji saga dengan dosis 50mg/kgBB (gambar 2) hasilnya kombinasi fraksi tersebut menurunkan proses spermatogenesis bersifat reversible.

Penelitian Udoh *et al* (2015) efek dari ekstrak biji *Carica papaya* terhadap morfologi hipofisis-sumbu gonad tikus wistar jantan dengan dosis 200mg/kgBB (gambar 2) menunjukkan bahwa ekstrak carica papaya dapat mengganggu aksi hipofisis gonad sehingga dapat mempengaruhi reproduksi pria yang berarti bersifat sebagai antifertilitas. Puspitasari (2014) ekstrak etanol

biji pepaya sebagai antifertilitas pada tikus betina terhadap jumlah dan kualitas sel telur dengan dosis 300mg/kgBB (gambar 2) terdapat penurunan kualitas sel telur dan tidak ada sel telur yang matang dapat mencapai tahap Metafase II. Alfian (2018) pada penelitiannya tentang ekstrak biji pepaya dengan dosis maksimal 5mg/0.5ml /ekor/hari (gambar 2) dapat menurunkan jumlah folikel de Graaf ovarium pada mencit betina.

PEMBAHASAN

Pepaya

Menurut penelitian Udoh *et al* (2005) perlakuan tikus jantan dengan dosis ekstrak yang sesuai dapat menghambat fungsi reproduksi jantan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian oral ekstrak biji *Carica papaya* mencegah pematangan sel telur, mengurangi jumlah sel sperma, mengungkapkan degenerasi sel sperma, dan menyebabkan lesi sel testis.

Ekstrak pepaya (10, 50, dan 150mg/kgBB) pada tikus jantan menyebabkan beberapa perubahan patologis pada morfologi testis. Morfologi testis tikus jantan yang diberi ekstrak menunjukkan metaplasia sel Leydig dan Sertoli serta degenerasi spermatozoa. Efek bersih dari perlakuan ekstrak pada tikus jantan dapat mengakibatkan disfungsi reproduksi jantan. Pengamatan mikroskopis sel sperma menunjukkan bahwa pemberian ekstrak mengubah morfologi sel sperma secara patologis.

Menurut penelitian Okeniyi Otsuki *et al* (2011) Ekstrak daun *Carica papaya* dapat menghambat pertumbuhan sel tumor secara signifikan. Mungkin karena ekstrak Carica Papaya bisa menginduksi kematian sel PBMC, mirip dengan efeknya pada sel tumor. Dalam hasil percobaan, ekstrak *Carica Papaya* mengurangi jumlah IL-2 dan IL-4, sedangkan produksi sitokin terkait antitumor, seperti IL-12p40, IL-12p70, IFN- dan TNF-, ditingkatkan tanpa hambatan pertumbuhan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak *Carica Papaya* tidak beracun pada sel normal dibandingkan dengan pengaruhnya pada garis sel tumor. Ekstrak *Carica Papaya* dapat mengubah tidak

hanya aktivasi APC, tetapi juga interaksi sel T-APC atau T-B, yaitu, ekstrak *Carica Papaya* mengubah kekebalan bawaan dan yang didapat. Dalam penelitian, ekstrak *Carica Papaya* memiliki beberapa efek biologis in vitro. Hasilnya anti-proliferasi efek pada sel tumor, meningkatkan produksi sitokin tipe Th1, meningkatkan sitotoksitas terhadap sel tumor, dan meningkatkan anti- gen terkait tumor di PBMC. Efek ekstrak *Carica pepaya* dapat meningkatkan produksi dari sitokin tipe Th1 dari limfosit manusia.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Ahmad *et al* (2011) diperoleh hasil meningkatnya sel darah merah, sel darah putih dan neutrophils. Getah, buah matang, buah mentah, biji-bijian, jus biji, akar, daun, bunga dan kulit batang *Carica pepaya* digunakan sebagai antimikroba, anthelmentik, antimalaria, antijamur, antiamebic, hepatoprotektif, antifertilitas pria dan wanita, imunomodulator dan melawan histaminergik. *Carica pepaya* mengandung dua aktif biologis penting senyawa misalnya chymopapain dan papain yang banyak digunakan untuk gangguan pencernaan. Hal ini menunjukkan papain mengandung papain, karikain, chymopapain, dan glisin endopeptidase yang dapat meningkatkan kondisi pH asam dan degradasi pepsin. Senyawa aktif lain dari *Carica pepaya* adalah lipase, atau CPL, hidrolase, yang terikat erat fraksi papain mentah yang tidak larut dalam air dan karenanya dianggap sebagai biokatalis "yang tidak dapat bergerak secara alami". Dua senyawa, 1-beta-D-ribofuranosyl-3-ethynyl- [1,2,4] triazole (ETAR) dan 1-beta-D-ribofuranosyl-4-ethynyl [1,3] imidazole (IM18), secara signifikan mengurangi replikasi virus dengue serotipe 2 (DENV-2) di budidaya Sel Vero dan menghambat tipe Kazal trypsin noval dari *Aedes aegypti* memiliki aktivitas penghambatan koagulan trombin.

Hasil penelitian Okeniyi *et al* (2007) menunjukkan bahwa *Carica papaya* efektif membersihkan parasite pada usus 71.4% dan 100%. Pepaya memiliki sifat anti- amuba. *Carica pepaya* mengandung antihelminik (Siddiqui *et al.*, 1987 dalam Okeniyi *et al.*, 2007), agen

kimia seperti benzyl isothiocyanate dan papain (Kumar *et al.*, 1991 dan Kermanshai *et al.*, 2001 dalam Okeniyi *et al.*, 2007). Menurut Mojica-Henshaw (2003) dalam Okeniyi *et al* (2007) *Carica pepaya* memiliki aktivitas imunomodulator lainnya. Cacing usus yang paling umum (nematoda), secara efektif dapat dibersihkan. Biji *Carica pepaya* dapat bermanfaat dalam pengobatan dan pencegahan parasit usus, mudah didapat, tidak berbahaya, dan murah (Okeniyi *et al.*, 2007).

Berdasarkan penelitian Doughari *et al* (2007) ekstrak memiliki aktivitas tinggi terhadap semua bakteri gram negatif daripada bakteri gram positif. Senyawa bioaktif dari ekstrak akar *Carica pepaya* L. diekstraksi menggunakan pelarut air dan organik. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak metanol mengandung saponin, alkaloid, tanin dan fenol, sedangkan ekstrak air panas mengandung saponin dan glikosida, sedangkan ekstrak air dingin hanya mengandung glikosida. Kehadiran zat bioaktif memberikan ketahanan tanaman terhadap bakteri, jamur dan hama dan oleh karena itu menjelaskan demonstrasi aktivitas antibakteri oleh ekstrak tanaman yang digunakan dalam penelitian ini (Srinivasan *et al.*, 2001). Aktivitas ekstrak sebanding dengan aktivitas antibiotik.

Pada penelitian Agada *et al* (2020) dilakukan uji In vitro dan in vivo efek penghambatan benih *Carica pepaya* di α -amilase dan α -enzim glukosidase, diperoleh hasil Ekstrak biji *Carica papaya* dapat menghambat α -amilase dan α enzim glukosidase. Ekstrak tumbuhan ini memiliki aplikasi terapeutik melalui saponin, flavonoid, alkaloid, terpenoid, flavonoid, steroid dan fenol (Nair *et al.*, 2013). Ekstrak biji *Carica pepaya* memiliki potensi antioksidan yang luar biasa. secara in vitro, dilakukan uji antioksidan diketahui mekanisme yang digunakan ekstrak biji *Carica pepaya* bekerja dengan menghambat stres oksidatif yang terkait dengan diabetes tipe 2. Temuan menunjukkan bahwa mungkin senyawa bioaktif yang ada di ekstrak biji *Carica pepaya* memberikan efek antidiabetik dengan menunda pencernaan karbohidrat menjadi unit yang dapat diserap. Penurunan kadar

glukosa darah ini dapat dikaitkan dengan beberapa tingkat *in vivo* penghambatan melawan α -amilase dan α -glukosidase menghasilkan penekanan hiperglikemia (Ahmed *et al.*, 2015).

Hasil penelitian Rojop *et al* (2012) menunjukkan bahwa ekstrak air daun *Carica pepaya* secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah ($p < 0,05$) pada tikus diabetes. Efek tersebut dapat terjadi karena penurunan laju penyerapan glukosa usus atau peningkatan pemanfaatan glukosa perifer. Peningkatan katabolisme glukosa terjadi karena translokasi GLUT4 ke membran plasma di otot dan sel adiposa coklat, dengan peningkatan regulasi protein-1 yang tidak berpasangan di jaringan adiposa coklat dan glukoneogenesis hati, menyebabkan hiperinsulinemia atau peningkatan perifer pemanfaatan glukosa. Selain itu, hasil menunjukkan bahwa aqueous ekstrak daun *Carica pepaya* dapat bekerja dengan merangsang sedikit sel- β yang tersisa dengan pelepasan lebih banyak insulin, bukan mengarah ke regenerasi sel-sel- β yang bertanggung jawab atas peningkatan insulin. Kerusakan pulau pada tikus diabetes diobati dengan ekstrak *Carica pepaya* berkurang. Sel- β menunjukkan potensi luar biasa untuk regenerasi pada tahap praklinis diabetes yang merupakan kunci saat menangani diabetes tipe 1. Maka, efek antidiabetes dari ekstrak *Carica pepaya* dapat disebabkan oleh kandungan konstituen kimiawi yang bertanggung jawab atas tindakan antioksidan. Pemberian ekstrak daun *Carica pepaya* menginduksi penurunan yang signifikan dalam konsentrasi plasma glukosa dan triasilgliserol (0,75 dan 1,5 g / 100 mL). Selain itu, ekstrak ini menunjukkan aksi antioksidan dan tidak hepatotoksik pada dosis rendah (0,75 dan 1,5 g / 100 mL). Mekanisme untuk *Carica pepaya* mirip dengan beberapa sterol yang menurunkan aktivitas enzim penghidrolisis lipid dan karbohidrat di usus kecil, sehingga mengurangi konversi disakarida dan trigliserida menjadi monosakarida yang dapat diserap dan asam lemak bebas.

Menurut penelitian Peter *et al* (2014) terungkap bahwa ekstrak air dan metanol biji *Carica papaya* efektif untuk menghambat bakteri patogen sedangkan ekstrak kloroform daun *Carica papaya* tidak menunjukkan penghambatan terhadap bakteri dan ekstrak daun encer berpotensi untuk menghambatnya. Ekstrak encer, n-heksana dan etanol dari Daun *Carica pepaya* diteliti oleh Chandra *et al.*, 2011 untuk aktivitas antibakteri *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, dan *Pseudomonas auruginosa*, diperoleh bahwa ketiga ekstrak tersebut mampu menghambat semua bakteri yang diuji. Ekstrak menunjukkan aktivitas yang lebih tinggi terhadap semua bakteri Gram negatif daripada bakteri Gram positif yang diuji, dengan aktivitas tertinggi (zona penghambatan 16 mm) ditunjukkan terhadap *Salmonella typhi*. Ogunjobi dan Ogunjobi (2011) menyatakan ekstrak etanol daun dan akar cukup untuk membunuh semua bakteri patogen dibandingkan ekstrak air daun dan akar. Hema *et al* (2013) menunjukkan bahwa ekstrak propanolic *Carica pepaya* lebih efektif daripada ekstrak etanol yang menunjukkan aktivitas tertinggi. Di antara bakteri Gram positif dan Gram-negatif yang diuji terhadap ekstrak daun *Carica pepaya*, bakteri Gram-negatif lebih rentan khususnya *Proteus vulgaris* untuk ekstrak. Hasil ini, berbeda dengan laporan sebelumnya yang menunjukkan bahwa ekstrak tumbuhan lebih aktif melawan bakteri Gram-positif daripada Gram-negatif. Romasi *et al* (2011) menyatakan bahwa ekstrak daun pepaya dapat, menghambat pertumbuhan Rhizopus stolonifer.

Nanokapsul

Menurut penelitian Mappasing *et al* (2015), kombinasi surfaktan lebih efektif bekerja menstabilkan SLN bila dibandingkan penggunaan surfaktan tunggal. Oleh karena itu, pada penelitian ini ditambahkan kombinasi dua surfaktan yaitu fosfatidilkolin dan tween 80 kedalam formula SLN. Resveratrol didispersikan didalam fase lemak GMS membentuk emulsi air dalam minyak (a/m), kemudian ditambahkan tween 80 untuk membentuk emulsi a/m/a dengan globul yang lebih kecil. Semakin besar jumlah lemak dalam formula SLN, ukuran dan

11 indeks polidispersitasnya semakin besar. Demikian pula penelitian yang dilakukan oleh Shah *et al.*, diperoleh 10 adanya peningkatan ukuran diameter partikel dan peningkatan indeks polidispersitas seiring dengan peningkatan jumlah GMS dengan jumlah surfaktan yang konstan.

Dari hasil pengukuran diameter partikel SLN dan indeks polidispersitasnya, 13 diketahui bahwa semakin besar jumlah GMS dalam formula SLN, maka diameter partikel dan indeks polidispersitasnya cenderung membesar. Hal ini dikarenakan bertambahnya komposisi lemak dan jumlah surfaktan yang tetap akan membentuk 16 ukuran partikel yang lebih besar, karena luas permukaan yang dapat tertutupi oleh surfaktan tidak meningkat. Sementara itu, jumlah lemak yang bertambah mengakibatkan adanya permukaan lemak yang tidak dapat tertutupi oleh surfaktan sehingga lemak akan beraglomerasi dan menghasilkan ukuran partikel yang lebih besar. SLN resveratrol yang diperoleh dari penelitian ini memiliki 8 ukuran 334,4 nm. Dengan ukuran tersebut, lapisan oklusif dapat terbentuk setelah diaplikasikan pada kulit.

9 Berdasarkan penelitian dari Julianawati (2020) tentang nanopartikel ekstrak etanol daun kelor dengan menggunakan kitosan, 17 diperoleh ukuran partikel sebesar $\pm 134,78$ nm. Pada penelitian ini menggunakan metode gelasi ionik. Metode gelasi ionik merupakan metode yang mudah dibandingkan dengan metode yang lainnya. 12

Mekanisme terbentuknya nanopartikel dengan bahan kitosan dengan cara adanya interaksi elektostatic antara gugus amina dan gugus negatif dari polianion seperti tripolifosfat. Pengadukan kitosan yang larut dalam asam asetat dan penambahan anionik polimer dengan magnetic stirrer bertujuan untuk memecah partikel-partikel agar mendapatkan ukuran nano. Pada ukuran partikel nanopartikel ekstrak daun kelor didapatkan ukuran yang baik dalam sistem penghantar obat karena ukuran tersebut < 300nm. Bentuk ukuran partikel banyak 15 dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya

konsentrasi TPP, konsentrasi larutan kitosan, rasio volume larutan kitosan dan TPP, lama pengadukan, kecepatan pengadukan, dan lamanya waktu penyimpanan.

Uji partikel dengan PSA cenderung menghasilkan 14 ukuran lebih besar dibandingkan dengan metode lain. Hal ini terjadi karena adanya agregasi dan swelling dari partikel kitosan. Agregasi dapat terjadi seiring dengan meningkatnya nilai pH karena gugus positif NH_3^+ dari kitosan terikat dengan gugus OH menarik H^+ berlebih dari NH_3^+ membentuk NH_2 . Kehilangan muatan partikel mengakibatkan antar partikel bertumbuhan mengalami agregasi. Sedangkan swelling terjadi akibat adanya penolakan elektrostatis antar gugus ion yang memiliki muatan. Meningkatnya pH membuat kelarutan kitosan menurun sehingga ukuran partikel meningkat. Swelling menyebabkan ukuran partikel membesar akibat penyerapan air. Oleh karena itu, penambahan NaTPP pada pembuatan nanopartikel ekstrak daun kelor bertujuan untuk meningkatkan biokompabilitas dan menurunkan derajat swelling pada kitosan.

Hasil penelitian Ilhami (2016) pada nanopartikel magnetik (MnFe_2O_4) berlapis HSA, diperoleh ukuran partikel rata-rata 181.3 nm dan 227.3 nm. Menurut Fahmi (2014) dalam Ilhami (2016) dijelaskan, semakin besar konsentrasi BSA yang digunakan dalam pencampuran, maka nanopartikel yang terbentuk akan semakin kecil.

Berdasarkan penelitian Suryani (2014) tentang formulasi nanopartikel kurkumin dengan teknik gelasi ionik menggunakan kitosan, tripolifosfat dan natrium alginat diperoleh ukuran partikel berkisar 693.8 nm. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi kitosan dan TPP, maka semakin banyak endapan yang terbentuk. Hal ini mungkin disebabkan karena pada konsentrasi kitosan yang tinggi, partikel-partikel yang terbentuk dari interaksi ionik antara kitosan dan TPP sangat banyak dan padat sehingga bergerombol membentuk agregat menjadi partikel berukuran besar. Peningkatan jumlah TPP maka

kelebihan TPP akan menghasilkan interaksi ionik antar nanopartikel sehingga membentuk nanopartikel berukuran besar. Peningkatan konsentrasi natrium alginat juga menunjukkan peningkatan jumlah endapan. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh You *et al* (2006), bahwa nanopartikel yang mengandung kitosan dan natrium alginat akan saling berinteraksi melalui gerak Brown untuk membentuk gumpalan.

Menurut penelitian Trinanda (2019) proses pembuatan NPP (nanopartikel-perak) dengan metode bioreduksi telah terbentuk jika terjadi perubahan warna pada larutan dari hijau menjadi kuning hingga kecoklatan, dimana larutan AgNO_3 yang berwarna bening berubah menjadi warna coklat, yang terjadi dikarenakan tereduksinya ion Ag^+ menjadi Ag^0 . Gugus fungsi dari senyawa metabolit sekunder daun *Ipomoea batatas* L. mendonorkan elektron ke ion Ag^+ dan mereduksinya menjadi Ag^0 . Adanya gugus -OH pada suatu senyawa fenolik jika direaksikan dengan AgNO_3 akan memungkinkan terjadinya ikatan rangkap terkonjugasi yang menyebabkan terjadinya perubahan warna larutan. Pada awalnya gugus hidroksil (-OH) akan berubah menjadi karboksil (=O) setelah bereaksi dengan AgNO_3 dan akibat karena sifat keelektronegatifan yang dimiliki O akan mengalami gaya tarik-menarik dengan atom Ag^0 yang memiliki ukuran yang sangat kecil serta masih memiliki proton dan elektron yang terus bergerak (dislokasi), sehingga proton bermuatan + yang ada akan lebih tertarik kearah atom O yang bersifat elektronegatif.

Berdasarkan penelitian Rahmat (2019) pembuatan nanopartikel berbasis HPC-Sisteamin dilakukan dengan metode gelasi ionik dengan natrium alginat sebagai penggelasi, metode gelasi ionik digunakan karena polimer yang digunakan merupakan polimer kationik, sehingga dapat disilangkan menggunakan crosslinker bermuatan negative, selain itu proses yang digunakan sederhana. Polimer HPC dimodifikasi menjadi tiomer HPC-sisteamin dengan menambahkan ligan sisteamin untuk menambahkan gugus sulfhidril pada polimer HPC

dengan reaksi reduksi aminasi. Pembuatan nanopartikel dilakukan dengan cara menambahkan crosslinker yang memiliki polianion seperti natrium tripolifosfat (NaTPP) dengan polianion tripolifosfat, natrium alginat dengan polianion karboksilat dan dapar fosfat dengan anion fosfat kedalam larutan tiomer HPC-sisteamin. Hasil uji pemeriksaan ukuran partikel dengan crosslinker natrium alginat memiliki ukuran partikel 76,47 nm dengan indeks polidispersitas 0,351. Sedangkan dengan crosslinker dapat fosfat memiliki ukuran partikel sebesar 48,56 nm dengan pdl 0,402.

Menurut penelitian Napsah (2014) mekanisme terbentuknya formulasi nanopartikel kitosan-TPP dengan metode gelasi ionik ini berdasarkan pada interaksi elektrostatis antara gugus amina kitosan dengan gugus muatan negatif dari suatu polianion (Tiyaboonchai *et al.*, 2003). Gugus amina pada kitosan yang dilarutkan dalam dapar pH 4 akan terprotonasi membentuk amina+kationik ($-\text{NH}^+$). TPP mempunyai muatan 3 negatif sehingga dapat berfungsi sebagai polianion. Reaksi dengan komponen bermuatan negatif baik ion ataupun molekul dapat menyebabkan pembentukan jaringan antara rantai polimer melalui jembatan ionik (Kumar, 2006). Pada penelitian ini, hasil pengukur formula P dan R, diperoleh rata-rata 190,9 dan 162,87 nm. Penggunaan kitosan yang berlebih menyebabkan ukuran partikel semakin besar, seperti terjadi pada formula P, jumlah ekstrak yang digunakan lebih sedikit dibanding dengan kitosan sehingga zat aktif yang bereaksi dengan kitosan sedikit, sehingga sisa kitosan yang tidak bereaksi akan mengikat kembali zat aktif sehingga menyebabkan ukuran partikel semakin besar.

Berdasarkan penelitian Tambunan (2019), hasil uji pemeriksaan ukuran partikel pada larutan nanopartikel ekstrak daun pulai menunjukkan ukuran partikel yang memenuhi syarat ukuran nanopartikel yaitu 186,93 nm. Semakin besar kekuatan tolak menolak antara partikel maka semakin kecil kemungkinan partikel bergabung dan membentuk agregat. Efek ini berhubungan dengan

pengikatan gugus anionik oleh gugus amin yang panjang dari kitosan untuk menjada nilai elektrik yang tinggi sehingga dapat mencegah terjadinya agregasi.

Hasil penelitian Hecq (2015) menunjukkan bawa kitosan dan turunan kitosan terbukti berperan sebagai peningkat permeasi. Nanopartikel yang diselidiki dibentuk berdasarkan interaksi cepat antara kitosan atau HTCC (yang bertanda positif) dan polianion seperti TPP dan insulin (yang dibebankan secara negatif pada kondisi tertentu). Hasil yang disajikan menunjukkan bahwa penggunaan turunan kitosan seperti HTCC bersama dengan TPP memungkinkan untuk mempertahankan pelepasan insulin yang dienkapsulasi. Penambahan TPP mempengaruhi baik pelarutan matriks serta pelepasan obat dari nanopartikel.

Berdasarkan penelitian Kailaku (2013) diperoleh nanoenkapsulasi katekin dengan kitosan sebagai bahan enkapsulasi dengan formula terbaik yaitu dengan ukuran partikel 137.6 nm.

Hasil analisis ukuran partikel menunjukkan bahwa ukuran partikel sangat dipengaruhi oleh konsentrasi konsentrasi pelarutan kitosan. Produk dengan konsentrasi larutan kitosan 0,2% memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan produk dengan konsentrasi larutan kitosan 0,4%. Semakin tinggi konsentrasi Na-TPP (0,2%) dengan konsentrasi kitosan 0,2% menghasilkan ukuran partikel katekin nanoenkapsulasi yang lebih kecil dibandingkan dengan konsentrasi Na-TPP 0,1%. Namun pada produk dengan konsentrasi kitosan 0,4%, semakin tinggi konsentrasi Na-TPP menghasilkan ukuran partikel yang semakin besar, hal ini sejalan dengan temuan (Dhudani *et al.*, 2010). Peningkatan konsentrasi padatan terlarut dan konsentrasi kitosan dan Na-TPP menghasilkan aglomerasi dan ukuran partikel yang lebih besar.

Antifertilitas

Berdasarkan pada tabel II terdapat perbedaan mekanisme antifertilitas dari ekstrak daun dan biji *Carica papaya*. Pada penelitian Agustine *et al* (2019)

antifertilitas ditargetkan untuk tikus jantan sehingga dapat menurunkan jumlah sperma motilitas sperma dan pH mani sedangkan kematian sperma dan kelainan spermatozoa meningkat secara signifikan. Pada penelitian Rajab *et al* (2015) antifertilitas terhadap spermatogenesis pada tikus jantan dengan parameter menurunkan proses spermatogenesis tetapi bersifat reversible. Penelitian Udoh *et al* (2015) antifertilitasnya pada morfologi hipofisis gonad tikus jantan dengan parameter dapat mengganggu aksi hipofisis gonad tikus jantan. Penelitian Puspitasari (2014) antifertilitasnya terhadap jumlah dan kualitas sel telur pada tikus betina dengan parameter penurunan jumlah dan kualitas sel telur. Alfian (2018) antifertilitasnya terhadap jumlah folikel de Graaf pada mencit betina. Antifertilitas dari tumbuhan obat dapat bekerja dengan 2 cara yaitu dengan melalui efek sitotoksik dan efek hormonal yang dapat mengganggu keseimbangan hormonal.

Perbedaan mekanisme target tersebut berdasarkan senyawa aktif dari bagian yang diambil untuk penelitian, perbandingan dosis pemberian, dan cara pembuatan ekstrak.

Penelitian Agustine *et al* (2019) menggunakan bagian daun atau dari ekstrak daun *Carica papaya*. Daun *Carica papaya* telah terbukti mengandung banyak komponen aktif seperti papain, hymopapain, cystatin, à-tocopherol, asam askorbat, flavonoid cyanogenicglucosides dan glukosinolat yang dapat meningkatkan daya antioksidan total dalam darah dan menurunkan tingkat peroksidasi lipid (Seigler dkk., 2002). Daun ekstrak *Carica papaya* memiliki kemampuan untuk menurunkan aktivasi dari ATP yang dapat menekan laju motilitas sperma karena ATP merupakan sumber energi utama sperma sehingga ekstrak biji papaya dapat menghambat motilitas sperma pada tikus. Sedangkan pada kelainan sperma pada hewan disebabkan karena kerusakan sel sertoli yang berperan penting dalam menjaga lingkungan yang kondusif untuk spermatogenesis, akibat dari kerusakan sel sertoli maka menyebabkan peningkatan abnormalitas sperma. Selain itu ekstrak daun *Carica papaya* dapat menyebabkan

penurunan pH yang menyebabkan media plasma mani menjadi asam sehingga membuat sperma sangat rapuh sehingga dapat menyebabkan kematian.

Sedangkan pada penelitian Rajab *et al* (2015), Udoh *et al* (2015), Puspitasari (2014) , dan Alfian (2018) antifertilitas dari bagian biji *Carica Papaya*. Senyawa yang terkandung dalam biji pepaya seperti golongan saponin, tanin, flavonoid, terpenoid, alkaloid, sterol serta triterpene dapat menekan tingkat fertilitas dengan cara mengganggu fungsi ovarium, uterus atau vagina (Setyowati *et al.*, 2015). Rajab *et al* (2015) ekstrak biji *Carica papaya* bekerja secara hormonal yaitu dengan menghambat pengeluaran hormon reproduksi yang mengakibatkan proses spermatogenesis terhambat diduga karena adanya senyawa alkaloid, apabila hormon FSH menurun maka tidak dapat merangsang sel sertoli yang mengakibatkan terganggunya sel sertoli dan terjadi penurunan spermatogenesis. Udoh *et al* (2015) *Carica papaya* dapat merangsang produksi folikel hormon FSH berlebihan dan hormon LH yang dapat menyebabkan penekanan sel sertoli sehingga menghambat spermatogenesis. Puspitasari (2014) bahan aktif saponin dapat mengganggu jalur hipotalamus hipofise yang mengganggu sekresi GnRH sehingga berpengaruh pada pembentukan, perkembangan dan pematangan folikel. Saponin dapat menekan perkembangan sel granula yang mengatur hormon perangsang folikel dalam ovarium sehingga dapat sebagai antifertilitas. Alfian (2018) senyawa senyawa yang terkandung dalam biji papaya mengganggu sekresi FSH dan LH sehingga dapat mengganggu proses folikulogenesis.

Dosis pemberian juga mempengaruhi dalam keberhasilan antifertilitas. Dosis atau konsentrasi ekstrak tercantum pada gambar 2. Pada penelitian Agustine *et al* (2019) dosis yang digunakan sebesar 500mg/kgBB , Rajab *et al* (2015) sebesar 50mg/kgBB, Udoh *et al* (2015) dosis sebesar 200mg/kgBB, Puspitasari (2014) dosis sebesar 300mg/kgBB dan Alfian (2018) 7mg/0,5ml/ekor/hari. Perbedaan dosis tersebut

berdasarkan dosil hasil konversi terhadap hewan uji, ataupun konsentrasi dari masing masing ekstrak.

Selain itu dipengaruhi dari sediaan ekstrak yang dibuat. Dari kelima jurnal ekstrak diperoleh dari pencucian, pengeringan daun/biji, lalu dilakukan penggilingan dan di ekstraksi dengan pelarut yang sesuai.

KESIMPULAN

Secara keseluruhan dapat disimpulkan bahwa 1) Dosis optimum sebagai antifertilitas dari ekstrak biji *Carica papaya* adalah 5mg/0,5 ml/ekor/hari, jumlah folikel de Graaf ovarium menciit mengalami penurunan dengan $\bar{x} \pm SD$ sebesar $4,33 \pm 2,31$. 2) Nanokapsul dengan basis HPC-Sisteamin memiliki ukuran partikel terkecil 76,47 nm sedangkan nanokapsul dengan basis kitosan-NaTPP memiliki ukuran partikel terkecil 86,0 nm, nanopartikel atau nanokapsul dengan polimer digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas, pelepasan obat terkendali atau melarutkan obat untuk penghantaran sistemik. 3) Ekstrak biji *Carica papaya* berguna sebagai antifertilitas dengan mekanisme menurunkan proses spermatogenesis, mengganggu hipofisis gonad dan mempengaruhi fungsi reproduksi, menurunkan kualitas telur dan meningkatkan infertility, dan menurunkan jumlah folikel de Graaf.

UCAPAN TERIMA KASIH

Berisi Informasi ucapan terima kasih serta penghargaan kepada pihak-pihak yang telah berpartisipasi dalam kegiatan penelitian yang dilakukan. Bisa kepada institusi penyedia anggaran maupun hibah (mencantumkan sumber dan skema hibah yang digunakan), pihak institusi tempat kegiatan penelitian dilakukan, narasumber, organisasi dan unsur masyarakat, serta sivitas akademika yang telah membantu pelaksanaan kegiatan penelitian.

REFERENSI

1. Fauziya, S., & Krishnamurthy, R. (2013). Papaya (*Carica papaya*): Source material for anticancer. *CIBTech Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 25-34.
2. Pavithra, C. S., Devi, S. S., Suneetha, W. J., & Rani, C. V. D. (2017). Nutritional properties of papaya peel. *The Pharma Innovation Journal*, 6(7), 170-173.
3. Peter, J. K., Kumar, Y., Pandey, P., & Masih, H. (2014). Antibacterial activity of seed and leaf extract of *Carica Papaya* var. Pusa dwarf Linn. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological sciences*, 9(2), 29-37.
4. Charan, J., Saxena, D., Goyal, J. P., & Yasobant, S. (2016). Efficacy and safety of *Carica papaya* leaf extract in the dengue: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 6(4), 249-254.
5. Satriyasa, B. K., Mahendra, A. N., Arijana, I. G. K., & Ruspawan, D. M. (2018). Unripe Papaya Seed Ethanol Extract (*Carica Papaya*, Linn.) Inhibits FSH and LH of Male Mice (*Mus Musculus*). *Biomedical and Pharmacology Journal*, 11(2), 979-984.
6. Rachmawati, A. L., & Surini, S. (2018). Formulasi dan Karakterisasi Nanopartikel Sambungsilang Gom Xantan dan Gom Akasia Untuk Penghantaran Insulin Oral. *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*, 5(3), 159-168.
7. Julianawati, T., Hendarto, H., & Widjiati. (2020). Penetapan Total Flavonoid, Aktivitas Antioksidan dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa pterygosperma* Gaertn.). *Jurnal Penelitian Kesehatan "SUARA FORIKES" (Journal of Health Research "Forikes Voice")*, 11(1), 49-54.
8. Martien, R., Adhyatmika, Irianto, I. D. K., Farida, V., & Sari, D. P. (2012). Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat. *Majalah Farmaseutik*, 8(1), 133-144.
9. Dai, T., Tanaka, M., Huang, Y. Y., & Hamblin, M. R. (2011). Chitosan preparations for wounds and burns: antimicrobial and wound-healing effects. *Expert review of anti-infective therapy*, 9(7), 857-879.
10. Li, J., Cai, C., Li, J., Li, J., Li, J., Sun, T., Wang, L., Wu, H., & Yu, G. (2018). Chitosan-based nanomaterials for drug delivery. *Molecules*, 23(10), 2661.
11. Gan, Q., Wang, T., Cochrane, C., & McCarron, P. (2005). Modulation of surface charge particle size and morphological properties of chitosan-TPP nanoparticles intended for gene delivery. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 44(2-3), 65-73.
12. Sreekumar, S., Goycoolea, F. M., Moerschbacher, B. M., & Rivera-Rodriguez, G. R. (2018). Parameters influencing the size of chitosan-TPP nano-and microparticles. *Scientific reports*, 8, 1-11.
13. Agada, R., Usman, W. A., Shehu, S., & Thagariki, D. (2020). In vitro and in vivo inhibitory effects of *Carica papaya* seed on α -amylase and α -glucosidase enzymes. *Heliyon*, 6(3).
14. Mappamasing, F., Anwar, E., & Mun'im, A. (2015). Formulasi, Karakterisasi dan Uji Penetrasi In Vitro Resveratrol Solid Lipid Nanopartikel dalam Krim Topikal. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 13(2), 137-144.
15. Ilhami, F. B. (2016). Efektifitas Nanopartikel Magnetik ($MnFe_2O_4$) Berlapis HSA Tertarget Reseptor Folat Terhadap Sel Kanker. *Jurnal Biosains Pascasarjana*, 18(2), 140-152.
16. Suryani., Musnina, W. O. S., & Anto, A. S. (2017). Optimasi Formula Matriks Patch Transdermal Nanopartikel Teofilin dengan Menggunakan Metode Simplex Lattice Design (SLD). *Pharmauho: Jurnal Farmasi, Sains, dan Kesehatan*, 3(1), 26-32.
17. Trinanda, R., Sundaryono, A., & Handayani, D. (2019). PEMBUATAN NANOPARTIKEL-PERAK EKSTRAK DAUN UBI JALAR ORANGE (*Ipomoea batatas* L.) DENGAN METODE BIOREDUKSI DAN UJ AKTIVITAS TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT *Mus musculus*. *Alotrop, Jurnal Pendidikan Dan Ilmu Kimia*, 3(1), 76-81.
18. Hecq, J., Siepmann, F., Siepmann, J., Amighi, K., & Goole, J. (2015). Development and evaluation of chitosan and chitosan derivative nanoparticles containing insulin for oral administration. *Drug development and industrial pharmacy*, 41(12), 2037-2044.
19. Kailaku, S. I., Mulyawanti, I., & Alamsyah, A. N. (2014). Formulation of nanoencapsulated catechin with chitosan as encapsulation material. *Procedia chemistry*, 9, 235-241.
20. Alfian, M. A. J., Sitasiwi, A. J., & Djaelani, M. A. (2018). Efek antifertilitas ekstrak air biji pepaya (*carica papaya* l.) terhadap jumlah dan diameter folikel de graaf mencit (*mus musculus*) betina. *Pro-Life*, 5(1), 476-486.

21. Rachmawati, H., Reker-Smit, C., Hooge, M.N.L., Loenen-Weemaes, A.M.V., Poelstra, K., Beljaars, L. 2007. Chemical Modification of Interleukin-10 with Mannose 6-Phosphate Groups Yield a Liver-Selective Cytokine. *DMD*, 35, 814-821.
22. Rahmat, D., & Salim, S. (2019). Uji Mukoadhesif Nanopartikel Crude Bromelin dari Perasan Bonggol Nanas Berbasis Hidroksi Propil Selulosa-Sisteamin. *Majalah Farmasetika*, 4, 113-118.