

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK N-HEKSAN, ETIL ASETAT DAN
ETANOL 70% DAUN SIRIH (*Piper betle* L.) TERHADAP BOBOT TESTIS,
VESIKULA SEMINALIS DAN ABNORMALITAS SPERMATOZOA
PADA TIKUS PUTIH JANTAN**

Skripsi

Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

Annisa Ermalita Virdianti

1504015040




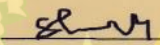

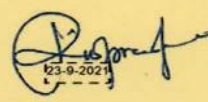


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2021**

Skripsi dengan Judul

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK N-HEKSAN, ETIL ASETAT DAN
ETANOL 70% DAUN SIRIH (*Piper betle* L.) TERHADAP BOBOT TESTIS,
VESIKULA SEMINALIS DAN ABNORMALITAS SPERMATOZOA
PADA TIKUS PUTIH JANTAN**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Annisa Ermalita Virdianti, NIM 1504015040

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> apt. Drs. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>7/10/21</u>
<u>Penguji I</u> apt. Dwitiyanti, M.Farm.		<u>8-09-2021</u>
<u>Penguji II</u> Dra. Hayati, M.Farm.		<u>24-08-2021</u>
<u>Pembimbing I</u> Dr. apt. Sherley, M.Si.		<u>23-08-2021</u>
<u>Pembimbing II</u> apt. Maifitrianti, M.Farm.		<u>13-09-2021</u>
Mengetahui:		
 <u>Ketua Program Studi Farmasi</u> Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.		<u>23-09-2021</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: **14 Agustus 2021**

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK N-HEKSAN, ETIL ASETAT DAN ETANOL 70% DAUN SIRIH (*Piper betle* L.) TERHADAP BOBOT TESTIS, VESIKULA SEMINALIS DAN ABNORMALITAS SPERMATOZOA PADA TIKUS PUTIH JANTAN

Annisa Ermalita Virdianti
1504015040

Daun sirih (*Piper betle* L.) merupakan salah satu tumbuhan di Indonesia yang diketahui memiliki efek antifertilitas. Daun sirih mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, triterpenoid dan steroid yang berpotensi sebagai antifertilitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pemberian ekstrak manakah yang memiliki pengaruh aktivitas paling baik sebagai antifertilitas terhadap bobot testis, vesikula seminalis dan abnormalitas spermatozoa pada tikus putih jantan. Hewan percobaan pada penelitian ini dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok I (kontrol normal), kelompok II (diberikan ekstrak *n*-heksan 800 mg/kgBB), kelompok III (diberikan ekstrak etil asetat 800 mg/kgBB), dan kelompok IV (diberikan ekstrak etanol 70% 800 mg/kgBB). Ekstrak diberikan secara oral setiap hari selama 20 hari. Pada hari ke-21 tikus dianestesi dan dibedah kemudian dilakukan pengamatan parameter bobot testis, bobot vesikula seminalis dan abnormalitas spermatozoa. Data yang diperoleh dianalisa secara statistik menggunakan uji ANOVA satu arah dan dilanjutkan dengan uji tukey HSD. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak *n*-heksan, etil asetat dan etanol 70% daun sirih pada dosis 800 mg/kgBB dapat menurunkan bobot testis, bobot vesikula seminalis dan meningkatkan abnormalitas spermatozoa secara bermakna ($p < 0,05$) dan ekstrak etanol 70% daun sirih memiliki aktivitas antifertilitas paling baik terhadap bobot testis, bobot vesikula seminalis dan abnormalitas spermatozoa.

Kata kunci: Antifertilitas, Abnormalitas spermatozoa, Bobot testis, *Piper betle* L., Vesikula seminalis.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul **“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK N-HEKSAN, ETIL ASETAT DAN ETANOL 70% DAUN SIRIH (*Piper betle L.*) TERHADAP BOBOT TESTIS, VESIKULA SEMINALIS DAN ABNORMALITAS SPERMATOZOA PADA TIKUS PUTIH JANTAN”**.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta. Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si, selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA.
2. Bapak apt. Drs. Inding Gusmayadi, M.Si, selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA.
3. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm, selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA.
4. Bapak apt. Kriana Efendi, M.Farm, selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag, selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA.
6. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si, selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka dan sekaligus pembimbing akademik Angkatan 2015.
7. Ibu Dr. apt. Sherley, M.Si, selaku dosen pembimbing I dan Ibu apt. Maifitrianti, M.Farm, selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, arahan, motivasi dan dukungan dalam penyusunan skripsi, sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
8. Kedua orang tua tercinta papa Ir. Errie Koesdianto dan mama Mariyam atas doa, dukungan dan semangat yang tiada henti diberikan selama ini, serta adik saya Muhammad Hafizh, eyang saya Soeharjanto dan teman terdekat saya Ervan Setyanto yang telah banyak memberikan semangat kepada penulis.
9. Pimpinan dan seluruh staff Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA yang telah membantu segala administrasi yang berkaitan dengan skripsi ini.
10. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang membacanya.

Jakarta, Juli 2021

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Landasan Teori	5
1. Tanaman Daun Sirih (<i>Piper betle L.</i>)	5
2. Simplisia dan Ekstraksi	6
3. Cairan Pelarut	7
4. Infertilitas	8
5. Hewan Percobaan Tikus Putih Jantan	9
B. Kerangka Berpikir	12
C. Hipotesis	13
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	14
A. Tempat dan Waktu Penelitian	14
1. Tempat Penelitian	14
2. Waktu Penelitian	14
B. Pola Penelitian	14
C. Alat dan Bahan	14
1. Alat Penelitian	14
2. Bahan Penelitian	15
D. Hewan Penelitian	15
E. Prosedur Penelitian	15
1. Determinasi Tumbuhan dan Pengumpulan Bahan	15
2. Pembuatan Simplisia dan Serbuk Simplisia	15
3. Pembuatan Ekstrak Bertingkat Daun Sirih	16
4. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	16
5. Penapisan Fitokimia Ekstrak	17
6. Persiapan Hewan Uji	18
7. Penetapan Dosis Ekstrak dan Dosis Ketamin	19
8. Pembuatan Sediaan Uji	19
9. Pengujian Aktivitas Antifertilitas	20
10. Pengamatan Parameter Antifertilitas	22
11. Analisa Data	23

BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	Hlm 24
	A. Determinasi Tanaman Daun Sirih	24
	B. Pembuatan Serbuk Simplisia dan Ekstraksi Daun Sirih	24
	C. Organoleptik Ekstrak Daun Sirih	25
	D. Susut Pengeringan dan Kadar Abu Ekstrak Daun Sirih	26
	E. Rendemen Ekstrak N-Heksan, Etil Asetat dan Etanol 70% Daun Sirih	27
	F. Penapisan Fitokimia Ekstrak Daun Sirih	28
	G. Hasil Uji Aktivitas Antifertilitas	30
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	40
	A. Simpulan	40
	B. Saran	40
DAFTAR PUSTAKA		41
LAMPIRAN		48



DAFTAR TABEL

	Hlm	
Tabel 1.	Pengelompokan Hewan Uji	20
Tabel 2.	Hasil Ekstraksi Daun Sirih	25
Tabel 3.	Hasil Uji Organoleptik Ekstrak Daun Sirih	26
Tabel 4.	Hasil Susut Pengeringan dan Kadar Abu Ekstrak Daun Sirih	26
Tabel 5.	Hasil Rendemen Ekstrak Daun Sirih	27
Tabel 6.	Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Daun Sirih	28
Tabel 7.	Rata-rata Persentase Bobot Testis	32
Tabel 8.	Rata-rata Persentase Bobot Vesikula Seminalis	34
Tabel 9.	Rata-rata Persentase Abnormalitas Spermatozoa	36



DAFTAR GAMBAR

	Hlm
Gambar 1. Tumbuhan Daun Sirih	5
Gambar 2. Anatomi Sistem Reproduksi Jantan	11
Gambar 3. Histogram Rata-rata Persentase Bobot Testis	32
Gambar 4. Histogram Rata-rata Persentase Bobot Vesikula Seminalis	34
Gambar 5. Histogram Rata- rata Persentase Abnormalitas Spermatozoa	36



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm
Lampiran 1. Hasil Determinasi	48
Lampiran 2. Hasil Determinasi Tikus Putih jantan <i>Sprague dawley</i>	49
Lampiran 3. Hasil Persetujuan Kode Etik Penelitian	50
Lampiran 4. Skema Pembuatan Ekstrak Daun Sirih	51
Lampiran 5. Perhitungan Hasil Rendemen Ekstrak, Susut Pengeringan dan Kadar Abu	52
Lampiran 6. Perhitungan Dosis Ekstrak N-Heksan, Etil Asetat, Etanol 70% dan Perhitungan Dosis Ketamin	57
Lampiran 7. Hasil Uji Penapisan Fitokimia Ekstrak Daun Sirih	59
Lampiran 8. Hasil Pengukuran Bobot Badan Tikus Putih jantan	67
Lampiran 9. Volume Pemberian Ekstrak N-Heksan, Etil Asetat Dan Etanol 70% Daun Sirih Terhadap Hewan Uji	70
Lampiran 10. Hasil Pengukuran Bobot Testis	71
Lampiran 11. Hasil Pengukuran Bobot Vesikula Seminalis	72
Lampiran 12. Hasil Pengukuran Abnormalitas Spermatozoa	73
Lampiran 13. Perhitungan Statistik Bobot Testis	74
Lampiran 14. Perhitungan Statistik Bobot Vesikula Seminalis	77
Lampiran 15. Perhitungan Statistik Abnormalitas Spermatozoa	80
Lampiran 16. Dokumentasi Hasil Penelitian	83
Lampiran 17. Hasil Pengukuran Bobot Testis dan Vesikula Seminalis	88
Lampiran 18. Hasil Pengamatan Abnormalitas Spermatozoa	90

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Indonesia merupakan negara keempat dengan jumlah penduduk terbesar di dunia setelah Cina, India, dan Amerika Serikat (Rozi dkk., 2017). Tercatat pada tahun 2019 jumlah penduduk Indonesia mencapai sekitar 268 juta jiwa (Badan Pusat Statistika 2019). Hal ini menunjukkan bahwa jumlah penduduk Indonesia mengalami peningkatan yang cukup pesat dengan persen rata-rata pertumbuhan 1,38% per tahun pada sensus yang dilakukan tahun 2018 yaitu mencapai 265 juta jiwa. Maka diperkirakan pada tahun 2020 mendatang jumlah penduduk Indonesia akan meningkat hingga 271 juta jiwa (Ali dkk., 2019).

Program Keluarga Berencana (KB) ditetapkan sebagai program pemerintah untuk mewujudkan keluarga yang bahagia dan sejahtera. Program Keluarga Berencana (KB) ini bertujuan untuk mengantisipasi timbulnya ledakan jumlah penduduk yang tidak terkendali. Apabila jumlah penduduk tidak terkendali maka akan menyebabkan program pembangunan yang tidak maksimal (Fahimah, 2017).

Pelayanan KB di Indonesia hampir semuanya ditunjukkan untuk perempuan yaitu sebesar 93,66%, sementara pada pria sebesar 6,34% yang menunjukkan bahwa partisipasi pria dalam menggunakan alat kontrasepsi masih sangat kecil, dengan demikian penggunaan kontrasepsi masih didominasi oleh perempuan (Hidayati, 2019). Faktor penyebab kurangnya kesertaan pria dalam kontrasepsi antara lain: (1) Kondisi lingkungan sosial, budaya, masyarakat, dan dalam keluarga yang masih menganggap partisipasi pria belum atau tidak penting dilakukan; (2) pengetahuan dan kesadaran pria dalam berKB rendah; (3) keterbatasan dalam penerimaan dan aksesibilitas (keterjangkauan) pelayanan kontrasepsi pria; (4) adanya anggapan, kebiasaan serta pemikiran yang salah dan masih cenderung menyerahkan tanggung jawab KB sepenuhnya kepada para istri atau perempuan (Wibawa dkk., 2019).

Metode kontrasepsi pria yang ada saat ini antara lain adalah kondom, senggama terputus, dan juga vasektomi. Beberapa pilihan kontrasepsi bagi pria tersebut memiliki efek samping dan tingkat kenyamanan yang rendah, seperti metode vasektomi yang bersifat permanen hal ini menyebabkan tingkat penggunaan

kontrasepsi bagi pria masih sangat rendah (Muslichah dkk., 2015). Sedangkan pada metode kondom dan senggama terputus memiliki tingkat kegagalan yang tinggi dan adanya ketidaknya nyamanan dalam penggunaannya (Ratri, 2020). Adapun Kontrasepsi yang ideal harus memenuhi persyaratan sebagai berikut: (1) dapat dipercaya; (2) tidak menimbulkan efek yang mengganggu kesehatan; (3) daya kerjanya dapat diatur menurut kebutuhan (*reversibel*); (4) tidak dapat menimbulkan gangguan sewaktu coitus; (5) tidak memerlukan motivasi terus menerus; (6) mudah pelaksanaannya; (7) murah harganya sehingga dapat dijangkau oleh seluruh lapisan masyarakat (Albar, 2000).

Salah satu upaya dalam mensukseskan program Keluarga Berencana (KB) adalah dengan menggunakan bahan alam sebagai kontrasepsi. Masyarakat akhir-akhir ini lebih memilih alternatif menggunakan bahan alam karena dianggap lebih murah, efisien, dan efek samping lebih aman. Beberapa pustaka tercatat 74 tanaman yang secara empiris digunakan oleh masyarakat di beberapa daerah sebagai kontrasepsi alami. Tanaman tersebut di antaranya mengandung senyawa aktif seperti alkaloid, flavonoid, steroid, triterpenoid, tanin, dan minyak atsiri (Winarno dkk., 1997).

Tanaman yang diharapkan dapat berpotensi sebagai antifertilitas adalah daun sirih (*Piper betle* L.) yang termasuk suku Piperaceae. Daun sirih adalah tanaman yang tumbuh subur di daerah tropis dan telah digunakan sejak zaman dahulu sebagai tanaman obat. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengeksplorasi potensi tanaman ini. Dari beberapa penelitian dilaporkan bahwa tanaman ini bermanfaat sebagai antifungi, antibakteri, antioksidan, antiinflamasi dan dapat sebagai antifertilitas yang disebabkan adanya kandungan senyawa yang mengandung senyawa minyak atsiri didalam komponen utamanya yaitu fenol dan sebagian besar adalah kavikol (Moeljanto dkk., 2003).

Hasil penelitian yang dilakukan Jofter dkk (2017) menyimpulkan bahwa ekstrak etanol 96% daun sirih dengan dosis 800 mg/kgBB dapat menurunkan atau mengganggu proses spermatozoa tikus putih jantan galur wistar sehingga dapat digunakan sebagai antifertilitas pada parameter histologi dan morfologi spermatogenesis. Sedangkan hasil penelitian Cynthia dkk (2017) menyimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol 96% daun sirih selama 50 hari pada tikus dengan

dosis 800 mg kgBB/Hari memiliki pengaruh terhadap kualitas spermatozoa berdasarkan parameter motilitas spermatozoa, jumlah spermatozoa dan morfologi spermatozoa yang menunjukkan bahwa hasil pemberian ekstrak etanol 96% daun sirih menyebabkan penurunan kualitas spermatozoa.

Dibandingkan dengan penelitian sebelumnya, penelitian ini menggunakan 3 pelarut berbeda diantaranya dengan pemberian pelarut *n*-heksan, etil asetat dan etanol 70%. Perbedaan polaritas dari pelarut ini berfungsi untuk menghasilkan perbedaan jumlah dan jenis metabolit sekunder yang didapatkan (Huliselan dkk., 2015). Sehingga bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *n*-heksan, etil asetat dan etanol 70% daun sirih dan mengetahui manakah pemberian ekstrak *n*-heksan, etil asetat dan etanol 70% daun sirih (*Piper betle* L.) yang memiliki paling baik aktivitasnya sebagai antifertilitas sehingga dapat dilihat pengaruhnya terhadap bobot testis, bobot vesikula seminalis dan abnormalitas spermatozoa pada tikus putih jantan dengan membedakan penelitian sebelumnya yaitu terhadap pengaruh pemberian ekstrak etanol 96% daun sirih terhadap spermatogenesis pada tikus putih jantan galur wistar.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap pengaruh pemberian daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap bobot testis, vesikula seminalis dan abnormalitas spermatozoa pada tikus putih jantan. Pada penelitian ini proses ekstraksi yang digunakan adalah metode maserasi bertingkat. Metode ini memiliki keunggulan diantaranya menggunakan dua atau lebih pelarut yang terekstrak secara spesifik disetiap pelarut yang digunakan.

B. Permasalahan Penelitian

Apakah pemberian ekstrak *n*-heksan, etil asetat dan etanol 70% daun sirih memiliki pengaruh sebagai antifertilitas dan pemberian ekstrak apakah yang memiliki pengaruh paling baik aktivitasnya terhadap bobot testis, vesikula seminalis dan abnormalitas spermatozoa pada tikus putih jantan galur *Sprague dawley*?

C. Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *n*-heksan, ekstrak etil asetat dan ekstrak etanol 70% daun sirih dan mengetahui pemberian ekstrak manakah yang memiliki pengaruh aktivitas paling baik sebagai antifertilitas terhadap bobot testis, vesikula seminalis dan abnormalitas spermatozoa pada tikus putih jantan galur *Sprague dawley*.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan pengetahuan kepada masyarakat mengenai manfaat daun sirih sebagai antifertilitas pada pria.



DAFTAR PUSTAKA

- Abbiramy VS dan Shanthi Dr. 2010. Spermatozoa Segmentation and Morphological Parameter Analysis Based Detection of Teratozoospermia. Dalam: *International Journal of Computer Application*, India. Hlm 19-23.
- Akbar B. 2010. *Tumbuhan Dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi Sebagai Bahan Antifertilitas*. Edisi 1. Adabia Press. Jakarta. Hlm. 4, 5, 15.
- Albar E, Winkjosastro H, Saifuddin AB. 2000. *Ilmu Kandungan*. Edisi kedua. Cetakan ke empat. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta.
- Ali M, Junaidi M, Hafizh A. 2019. Implementasi Program Desa Keluarga Berencana Bagi Kesejahteraan Masyarakat Studi Kasus Geguntur. Dalam: *Jurnal Ulul Albab*. Mataram. Hlm. 96.
- Auta T & AT Hasan. 2016. Reproductive toxicity of aqueous wood-ash extract of *Azadirachta indica* (neem) on male albino mice. Dalam: *Asian Pasific Journal of Reproduction*, Nigeria. Hlm. 111-115.
- Badan Pusat Statistika Tahun 2019. Direktorat Statistik Kependudukan Dan Ketenagakerjaan. [Http://www.BPS.Go.Id/statistikaindonesia2019.html/04/07/2019](http://www.BPS.Go.Id/statistikaindonesia2019.html/04/07/2019). Diakses: Bekasi, 8 April 2020 Pukul: 09.51 WIB.
- Cahyadi TRT, Christiyanto M, Setiatin ET. 2016. Persentase Hidup dan Abnormalitas Sel Spermatozoa Kambing Peranakan Etawah (PE) Dengan Pakan Yang disuplementasi Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis). Fakultas Peternakan dan Pertanian Universitas Diponegoro. Dalam: *Animal Agriculture Journal*, Semarang. Hlm 26, 27.
- Cynthia W, Edwin DQ, Defny SW. 2017. Kualitas Spermatozoa Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus* L.) Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle* L.). Dalam: *Jurnal Ilmiah Farmasi*, Manado. Hlm. 324-331.
- Delfita R. 2014. Potensi Antifertilitas Ekstrak Teh Hitam Pada Mencit (*Mus Musculus* L.) Jantan. Dalam: *Jurnal Sainstek*, Batusangkar. Hlm.181-188.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1989. *Materia Medika Indonesia*. Jilid V. Jakarta; Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Materia Medika Indonesia*. Jilid III. Jakarta; Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 324, 333-337.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta; Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 3,5,9.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2002. *Buku Panduan Teknologi Ekstrak*. Jakarta; Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 1-2,13-14, 17.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi 1. Jakarta; Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm. 162-165.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2017. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi II. Jakarta; Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm. 447, 528.
- Dewi KH. 2010. Ekstraksi Teripang pasir sebagai Sumber Testosteron pada Berbagai Kecepatan dan Lama Pengadukan. Dalam: *Pengembangan Teknologi Kimia untuk Pengolahan Sumber Daya Alam Indonesia*. Hlm. 1-7.
- Ely S, Tien S, Dwi K, Dian RN. 2017. Potensi Ekstrak Metanol Daun Mangga Bacang (*Mangifera foetida* L.) Sebagai Antibakteri Terhadap *Enterobacter aerogenes* Dan Identifikasi Golongan Senyawa Aktifnya. Universitas Jenderal Soedirman. Dalam: *Jurnal Kimia Riset*, Volume 2 No 2. ISSN: 2528-0422.
- Elya B, Kusmana D, dan Krinalawaty N. 2010. Kualitas Spermatozoa dari Tanaman *Polyscias guilfoeley*. Dalam: *Jurnal Makara Sains*, Depok. Vol 14, No 1. Hlm. 51-56.
- Ermayanti NGA, Manik, dan Rai SNM. 2010. Kualitas Spermatozoa Mencit (*Mus musculus* L.) Setelah Perlakuan Infus Kayu Amargo (*Quassia amara* Linn) dan Pemulihannya. Dalam: *Jurnal Biologi* 14 (1), Bali. Hlm. 45 – 49.
- Eva SS. 2014. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Gatal (*Laportea decumana* (Roxb.) Wedd). Program Studi Farmasi. Jurusan Biologi. Fakultas MIPA. Universitas Cendrawasih Jayapura. Dalam: *Journal Pharmacy*. Volume 11 Nomer 1 Juli 2014. ISSN 1593-3591.
- Fahimah Iim. 2017. Analisis Kontra Indikasi dan Manfaat Kontrasepsi Vasektomi di Kota Bengkulu. Dalam: *Jurnal manhaj*, Bengkulu. Hlm. 34 – 42.
- Fitria L, Mulyati, Tiraya CM, Dudi AS. 2015. Profil Reproduksi Jantan Tikus (*Rattus Norvegicus* Berkenhout 1769) Galur Wistar Stadia Muda, Pradewasa, dan Dewasa. Dalam: *Jurnal Biologi Papua*. 7(1). Hlm 29 – 36.
- Ganong. 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Jakarta: EGC. Hlm. 441.
- Harbone JB. 1996. *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Cetakan kedua. Penerbit ITB, Bandung.

- Harbone JB. 1987. *Metode Fitokimia*. Edisi kedua, Penerjemah. Bandung: ITB. Terjemahan: Phytochemical Methods.
- Hardiyono, Soekanto A. 2013. Pengaruh Pemberian Royal Jelly Peroral Terhadap Bobot Tikus dan Proporsi Berat Testis Terhadap Berat Badan Tikus Putih (*Rattus norvegicus* Strain Wistar) Jantan. Dalam: *Jurnal Ilmiah Kedokteran*. Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma, Surabaya.
- Haryanti NA, CS Erwin. 2015. Uji Toksisitas dan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Merah (*Syzygium mytifolium* wolf) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia Coli*. Dalam: *Jurnal Kimia Mulawarman*, 13 (1): 35-39.
- Herliawati. 2007. Uji Berbagai Dosis Ekstrak Buah Cabe Jawa (*Piper retrofactum* Vahl.) Pada Kelenjar Prostat dan Vesikula Seminalis Mencit Jantan Albino (*Mus Musculus*). Program Studi Ilmu Biomedik. Program Pascasarjana Universitas Sriwijaya,
- Hidayati N. 2019. Karakteristik Pria yang menggunakan Kontrasepsi Vasektomi di Kota Metro Tahun 2017. Dalam: *Jurnal Kesehatan Akbid Wira Buana* Vol. 6 Nomer 3 September 2019, Lampung.
- Hijriyanto M. 2017. Pengaruh Frekuensi Penampungan Semen Terhadap Kualitas Spermatozoa Pada Ayam Bangkok. Dalam: *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner* (1). Hlm 56-60.
- Jofter J, Edwin DQ, Adithya Y. 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap Spermatogenesis Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). Dalam: *Jurnal Ilmiah Farmasi*, Manado. Hlm. 120 – 127.
- Krinke G. 2000. *The Laboratory Rat*. San Diego, CA: Academic Press. California Hlm. 150-152.
- Kumalasari E, Sulistyani N. 2011. Aktivitas Antifungi Etanol Batang Binahong (*Anredera cordifolia* (Terore) Steen.) terhadap *Candida albicans* serta Skrining Fitokimia. Dalam: *Jurnal kefarmasian*. Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta. Hlm. 51-62.
- Lacy CF, Goldman MP, Armstrong LL. 2009 *Drug Information Handbook* 17 th Edition. American Pharmacist Association New York.
- Latief A. 2012. *Obat Tradisional*. Jakarta: Penerbit EGC. Hlm. 240.
- Linda J, Heffner, Danny J. Schust. 2008. *At a glance Sistem Reproduksi*. Edisi kedua. Penerbit Erlangga, Jakarta. Hlm. 34.

- Marliana SD, Suryanti V, dan Suyono. 2005. Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam (*Sechium edule* Jacq. Swartz.) Dalam Ekstrak Etanol. FMIPA Universitas Sebelas Maret (UNS) Surakarta. Dalam: *Jurnal Biofarmasi* 3 (1). Hlm. 26 – 31.
- Moeljanto. RD, Mulyono. 2003. *Khasiat & Manfaat Daun Sirih (obat mujarab dari masa ke masa)*. Agromedia Pustaka, Jakarta. Hlm. 12.
- Muslichah S, Wiratmo. 2015. Efek Antifertilitas Fraksi *n*-heksan, Fraksi Kloroform, dan Fraksi Methanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Tikus Jantan Galur Wistar. Dalam: *Jurnal farmasi Universitas Jember*. Jember. Hlm. 4,5.
- Muthmainnah B. 2017. Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder dari Ekstrak Etanol Buah Delima (*Punica granatum* L.) Dengan Metode Uji Warna. Dalam: *Jurnal Media Farmasi*. XIII (2). Hlm. 23-28.
- Ningsih, DR, Zufahair, Dwi K. 2016. Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Serta Uji Aktivitas Ekstrak Daun Sirsak Sebagai Antibakteri. FMIPA. Universitas Jenderal Soedirman. Dalam: *Jurnal Molekul*, Purwokerto. Hlm. 101 – 111.
- Ni Wayan ATD, Anom S, Ryan SM. 2019. Faktor Penyebab Infertilitas Pasien Program IVF (In Vitro Fertilization) di Klinik Graha Tunjung RSUP Sanglah. Dalam: *Jurnal Intisari Sains Medis*. Volume 10, Nomer 3. Hlm. 741-745. P-ISSN: 2503-3638. E-ISSN: 2089-9084.
- Nur Laila DH, Tita N. 2014. Pengaruh Infusa Buah Terong Cepoka Terhadap Konsentrasi Spermatozoa Tikus Putih Jantan STIKes Bakti Tunas Husada. Dalam: *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada* Vol. 12 Nomer 1 Agustus 2014, Tasikmalaya. Hlm. 206, 207.
- Pearce EC. 2015. *Anatomi dan Fisiologi Untuk Paramedis*. Penerbit Gramedia Pustaka Utama. Jakarta. Hlm. 327.
- Restiko MF, Sutyarso, Hendri B, Soraya R. 2015. Efek Kuratif Pemberian Jus Buah Naga Putih (*Hylocereus undatus*) Terhadap Motilitas, Jumlah dan Morfologi Spermatozoa Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Sprague dawley yang diinduksi Siproteron Asetat. Universitas Lampung. Dalam: *Jurnal Majority*. Volume 4. Nomor 9, Lampung. Hlm. 42.
- Ratri PR, Andriani M. 2020. Prospek Kontrasepsi Pria Dalam Pengendalian Penduduk Melalui Pendekatan Molekuler. Politeknik Negri Jember. Dalam: *Jurnal Ilmu Kesehatan* Vol. 1 Nomer 2 Febuari 2020, Jember. Hlm. 147, 148.
- Rowe R. C, Paul J, S dan marian E Q. 2003. *Handbook of Pharmaceutical Exipient 4th edition*. Hlm. 97.

- Raymond C. R & Paul, S. 2003. *Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fourth Edition*, New York: Pharmaceutical Press.
- Rionaldy W, Janette MR, Lydia T. 2016. Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Kualitas Spermatozoa Tikus Wistar (Ratus norvegicus). Dalam: *Jurnal Biomedik* (eBm). Volume 4. Nomor 1. Universitas Sam Ratulangi.
- Rozi, Ngesti WU, Lasri. 2017. Hubungan Antara Tingkat Pengetahuan Terhadap Motivasi Penggunaan Alat Kontrasepsi Pria di Desa Mulyorejo. Kecamatan Ngantang Kabupaten Malang. Universitas Tribhuwana Tungga dewi. Dalam: *Jurnal Nursing News*, Malang. Hlm. 408.
- Saba AB, Oridupa OA, Oyeyemi MO, Sanyigbe OD, 2009. Spermatozoa Morphology and Characteristics of Male Wistar Rats Administered with Ethanolic Extract of *Lagenaria breviflora* Roberts. University of Ibadan. Dalam: *African Journal of Biotechnology*. 8 (7), Nigeria. Hlm 1170 – 1175.
- Sangi M, MRJ Runtuwene, HEI Simbala dan VMA Makang. 2008. Analisis Fitokimia Tumbuhan Obat di Kabupaten Minahasa Utara. *Chem. Prag.*, 1 (1): 47-53.
- Sastroamidjojo, Seno A. 2001. *Obat Asli Indonesia*. PT. Dian Rakyat, Jakarta. Hlm.113.
- Setiadi. 2007. *Anatomi dan Fisiologi Manusia*. Edisi 1. Penerbit: Graha Ilmu. Yogyakarta. Hlm. 93 – 95.
- Setyowati, WAE, Ariani, SRDA, Mulyani B, & Rahmawati CP. 2014. Skrining Fitokimia dan Identifikasi Komponen Utama Ekstrak Metanol Kulit Durian (*Durio zibethinus* Murr.) Varietas Petruk. Dalam: *Jurnal Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia VI*.
- Septiana TA, Asnani A. 2012. Kajian Sifat Fisiko Kimia Ekstrak Rumput Laut Coklat *Sargassum Duplicatum* Menggunakan Berbagai Pelarut dan Metode Ekstraksi. Dalam: *Jurnal Agrotek* Vol.6 No.1. Fakultas Pertanian, Fakultas Sains dan Teknik Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto. Hlm. 23.
- Saifudin. 2011. *Standarisasi Bahan Obat Alam*. Graha Ilmu. Yogyakarta.
- Sari, Ika P, Siti R, Dicky MR. 2013. Infusa Daun Pacing *Costus Seciosus* (Koen.) J.E Smith Sebagai Penghambat Jumlah dan Kualitas Spermatozoa Pada Mencit Jantan Balb/c. Dalam: *Jurnal Tred Med J*. Yogyakarta. Universitas Gadjah Mada. Hlm. 59 – 66.

- Shaikh JR, & Patil M. 2020. Qualitative Tests for Preliminary Phytochemical Screening: an overview. Dalam: *International Journal of Chemical Studies*. 8(2). Hlm.603– 608.
- Sherwood L. 2014. *Fisiologi Manusia*. Edisi Pertama. Penerbit: Graha Ilmu. Yogyakarta. Hlm. 96 – 98.
- Siadi K. 2012. Ekstrak Bungkil Biji Jarak Pagar (*Jatropha curcas*) sebagai Biopestisida yang Efektif dengan Penambahan Larutan NaCl. Dalam: *Jurnal Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam*. Universitas Negeri Semarang, Semarang. Hlm 77-83.
- Sirait. 2007. *Penuntun Fitokimia Dalam Farmasi*. Bandung: Penerbit ITB.
- Smith, Mangkoewijoyo S. 1998. *Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Edisi I. Jakarta: UI Press.
- Suckow. MA, Steven. HW, Craig LF. 2006. *The Laboratory Rat Second Edition*. USA: American College of Laboratory Animal Medicine Series.
- Sukriani K, Julianri S, Burhannudin T, Asril B. 2016. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etil Asetat Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus epidermis*. Dalam: *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. volume 3 nomer 2, Makasar. Hlm. 72 – 77.
- Solihati, *et. al.*, 2013. Perkembangan Sel-sel Spermatogenik dan Kualitas Sperma Pasca Pemberian Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*). Dalam: *Jurnal JITV*. Volume 18 Nomer 3. Hlm. 192 – 201.
- Suhartinah. 2011. Efek Spermatogenesis dan Aprodisiaka Herba Purwoceng (*Pimpinella alpine K.D.S*) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar. Dalam: *Jurnal Farmasi Indonesia*. Volume 8. Nomer 2. Fakultas Farmasi. Universitas Setia Budi. Hlm. 23.
- Sutanta. NS. 2019. *Anatomi Fisiologi Manusia*. Cetakan I. Penerbit: Thema Publishing. Hlm. 254.
- Syaifuddin H. 2011. *Anatomi Fisiologi: Kurikulum Berbasis Kompetensi Untuk Keperawatan & Kebidanan*. Edisi 4. Jakarta. Penerbit EGC. ISBN 978-979-044-219-1. Hlm. 576.
- Tri Musika S, Mawardi ES, Devi W. 2017. Identifikasi Morfologi dan Anatomi Tipe Stomata Famili *Piperacea*. Di Kota Langsa. Dalam: *Jurnal IPA dan Pembelajaran IPA*. Hlm. 185.
- Tropicos. 2021. Missouri Botanical Garden. *Piper betle* Linn. <http://www.tropicos.org/home>. Diakses: Bekasi, 7 Mei 2021 pukul: 10.02 WIB.

- Wibawa K, Baehaki I. 2019. Implementasi Kebijakan Program Keluarga Berencana Dalam Rangka Peningkatan Kesertaan KB Pria di Kecamatan Kepanjenkidul Kota Blitar. Universitas Islam Kadiri. Dalam: *Jurnal Ilmu Manajemen*. Volume 8 nomer 1, Blitar.
- Willem O, Ian C, Silke D, Gamal S, Paul D. *Human Reproduction of Infertility and The Provision of Infertility Medical Services in Developing Countries*. 2008; 14 (6). Hlm. 605 – 621.
- Winarno MW, Sundari D. 1997. *Informasi Tanaman Obat Untuk Kontrasepsi Tradisional*. Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI. Jakarta. Hlm. 26, 27.
- Yosina M. Huliselan, Max RJ. Runtuwenen, Defny SW. 2015. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol, Etil Asetat Dan N-Heksan Dari Daun Sesewanua (*Clerodendron aquamatum* Vahl.). Dalam: *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi*. Program Studi Farmasi Fakultas MIPA UNSRAT, Manado.
- Zaenal F, Tyas PN, Vivin R. 2020. Pengaruh Fertigasi Pupuk Kandang Terhadap Produksi Triterpenoid (*Achyranthes aspera*). Universitas Muhammadiyah Kudus. Dalam: *Jurnal URECOL*.