



## UJI ANTIFERTILITAS EKSTRAK LIDAH BUAYA (*Aloe Vera* L.) TERHADAP KUANTITAS SPERMATOZOA DAN EKSPRESI *CYCLOOXYGENASE-2* PADA TESTIS MENCIT (*Mus musculus* L.)

Rica Vera Br. Tarigan<sup>1\*</sup>, Dedy Sambahtra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Teknologi Laboratorium Medik, STIKES Santa Elisabeth Medan, Sumatera Utara, Indonesia

<sup>2</sup>Keperawatan, AKPER Wirahusada Medan, Sumatera Utara, Indonesia

e-Mail: ricavera3n@gmail.com

### Abstract

The family planning program needs to be carried out as an effort to reduce the rate of population growth. In this case the participation of men is very important and need research about natural ingredients that can be used as antifertility drugs. Aloe vera leaf (*Aloe vera* L.) is one of the plants that have an antifertility effect so that it can be used as a contraceptive for men. The purpose of this study was to determine the effect of ethanol extract aloe vera leaves of the quantity of spermatozoa and the expression of Cyclooxygenase-2 (COX-2) in the testes of mice (*Mus musculus* L.). The research used four treatment groups, namely P0 as a control was given aquadest 0,5 mL, P1 was given extract 15 mg/25g body weight by oral, P2 was given extract 20 mg/25g body weight by oral, and P3 was given extract 25 mg/25g body weight by oral given for 4 weeks. The research used completely randomized sampling method and data were analyzed using One Way ANOVA followed by Bonferroni Post Hoc test 5%. Administration of ethanol extract aloe vera leaves resulted in a decreased sperm quantity and increase expression of COX-2 in the testes of mice so that aloe vera leaves had the opportunity as a herbal contraceptive for men.

**Keywords:** Aloe vera leaves, antifertilitas, COX-2

### Abstrak

Program keluarga berencana perlu dilakukan sebagai salah satu upaya untuk menekan laju pertumbuhan penduduk. Dalam hal ini keikutsertaan pria sangat penting dan perlu penelitian tentang bahan-bahan alami yang dapat digunakan sebagai obat antifertilitas. Daun lidah buaya (*Aloe vera* L.) salah satu tumbuhan yang memiliki efek antifertilitas sehingga dapat dimanfaatkan sebagai bahan kontrasepsi untuk pria. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun lidah buaya terhadap kuantitas spermatozoa dan ekspresi *Cyclooxygenase-2* (COX-2) pada testis mencit (*Mus musculus* L.). Penelitian ini menggunakan empat kelompok perlakuan, P0 sebagai kontrol diberikan aquadest 0,5mL, P1 diberikan ekstrak 15mg/25g berat badan, P2 diberikan ekstrak 20mg/25g berat badan, dan P3 diberikan ekstrak 25mg/25g berat badan yang diberikan selama 4 minggu. Penelitian ini menggunakan metode rancangan acak lengkap (RAL) dan analisis data menggunakan *One Way Anova* dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Bonferroni* 5%. Pemberian ekstrak etanol daun lidah buaya memberikan hasil penurunan jumlah spermatozoa dan peningkatan ekspresi COX-2 pada testis mencit sehingga daun lidah buaya memiliki peluang sebagai bahan kontrasepsi bagi pria.  
**Kata Kunci :** Daun lidah buaya, antifertilitas, COX-2

### PENDAHULUAN

Jumlah penduduk di Indonesia masih meningkat setiap tahunnya. Hal ini

diketahui dari data hasil Sensus Penduduk tahun (SP2020) pada September 2020 yang menyatakan jumlah penduduk sebesar 270,20 juta jiwa. Berdasarkan data yang diperoleh hasil SP2020 bertambah 32,56 juta jiwa dibandingkan dengan hasil SP2010 (Bps.go.id, 2020). Penanggulangan masalah ini masih terus dilakukan oleh pemerintah.

Saat ini kontrasepsi yang banyak tersedia adalah untuk wanita, dan untuk kaum pria masih sangat terbatas. Sementara keberhasilan program keluarga berencana (KB) yang dikembangkan pemerintah juga harus melibatkan laki-laki untuk mengatur jarak kelahiran, sehingga penerapan KB dapat dilaksanakan dengan baik demi kesejahteraan keluarga.

Dalam beberapa tahun ini, pemerintah telah melakukan berbagai upaya untuk mengikutsertakan pria dalam program KB. Hal ini diharapkan agar kaum pria mendapatkan informasi tentang KB yang benar sehingga pria tidak hanya sebagai peserta pasif dalam KB, melainkan berperan aktif dalam kesehatan reproduksi, termasuk bersedia menggunakan kontrasepsi (Sutinah, 2017).

Tersedianya sarana KB yang aman dan nyaman sangat mendukung keikutsertaan pria dalam menjalankan program KB, sehingga perlu dilakukan penelitian obat antifertilitas yang dapat digunakan oleh pria. Banyak tanaman yang dapat memberikan efek antifertilitas dan diharapkan obat-obat tersebut aman dikonsumsi tanpa memberikan efek samping yang membahayakan. Salah satu tanaman yang diduga dapat memberikan efek antifertilitas adalah lidah buaya (*Aloe vera*).

Tanaman Lidah buaya (*Aloe vera*) diketahui sebagai tanaman yang memiliki banyak manfaat, yaitu sebagai antibakteri, mencegah konstipasi, mencegah naik asam lambung dan sebagainya. Kandungan senyawa aktif pada daun lidah buaya diduga dapat mempengaruhi proses spermatogenesis dan maturasi sperma. Senyawa aktif tersebut antara lain tanin, saponin dan flavonoid, sehingga diharapkan tanaman ini dapat menjadi salah satu alternatif bahan kontrasepsi pria (Tjiphanata et al., 2017).

Hasil penelitian (Lestari et al., 2015) tentang ekstrak lidah buaya yang menurunkan kualitas dan kuantitas spermatozoa dan meningkatkan aktivitas *caspase 3* aktif. Berdasarkan penelitian (Gupta et al., 2013) terhadap

---

sekelompok tikus betina diketahui bahwa lidah buaya dapat dijadikan sebagai agen antifertiliti dikarenakan tidak terbentuknya implant pada saluran rahim yang diakibatkan kandungan polisakarida yang ada pada lidah buaya.

Spermatogenesis merupakan suatu proses pembentukan spermatozoa dan pematangan menjadi sperma melalui tahapan mitosis dan miosis dan yang akan disimpan sementara di epididymis vas deferens. Jika pada proses spermatogenesis terjadi kerusakan DNA sperma maka akan terjadi peningkatan aktivitas enzim pada sel germinal sebagai biomarker, yaitu enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2). Enzim COX-2 merupakan isoenzim dari enzim COX, yang terinduksi jika sel mengalami inflamasi. Sementara enzim COX-1 berfungsi untuk memelihara fisiologi normal dan homeostatis sel (Zukhrullah et al., 2012).

Oleh karena enzim COX-2 meningkat saat terjadi inflamasi dan kerusakan DNA sperma, sehingga diagnosis gangguan infertilitas pada pria dapat diketahui melalui ekspresi enzim COX-2 (Perrotta et al., 2012). Dan hal ini dapat menjelaskan lidah buaya memiliki efek antifertilitas. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah ekstrak lidah buaya memiliki efek antifertilitas terhadap mencit (*Mus musculus* L.) jantan.

## BAHAN DAN METODE

### Bahan

Bahan yang digunakan adalah Mencit jantan dewasa (*Mus musculus* L.) strain DDW fertile berumur  $\pm$  12 minggu sebanyak 25 ekor dengan berat badan 25- 30g yang diperoleh dari Fakultas Farmasi USU Medan, daun lidah buaya, *aquadest*, alkohol, *xylol*, *normal horse serum* (NHS), DAB + *Substrat chromogen solution* dengan pengenceran 20  $\mu$ L, Litium karbonat (5% dalam aqua), *Tris Buffered Saline* (TBS), NaCl 0,9%, larutan *Tween*, *Anti-cyclooxygenase-2 antibody* (ab15191).

### Pemeliharaan Hewan Percobaan

Hewan yang digunakan pada penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus* L.) jantan berumur  $\pm$  12 minggu yang memiliki berat 25 - 30g, dan diperoleh dari Fakultas Farmasi USU dan dibagi dalam kelompok perlakuan dan kontrol.

Dikelompokkan ke dalam empat kelompok, yaitu P0 (kontrol) diberi aquadest 0,5mL, P1, P2, P3 berturut-turut diberikan ekstrak lidah buaya 15mg/25g bb, 20mg/25g bb, 25mg/25g bb) selama 4 minggu berturut-turut. Pemberian makan dan minum dilakukan secara *ad-libitum* dan mengajukan permohonan untuk mendapatkan *ethical clearance* ke Komisi Etik Penelitian Hewan di Wilayah Sumatera Utara Medan sebelum penelitian dilakukan. Pemeliharaan hewan uji dilakukan sesuai metode Sitasiwi dan Djaelani (Janika & Djaelani, 2011).

#### **Pembuatan Ekstrak Daun Lidah Buaya (*Aloe vera*) dengan Metode Maserasi**

Sebelum lidah buaya digunakan terlebih dahulu dibersihkan dari kotoran dan menimbanginya dalam keadaan kering. Kemudian menghancurkan lidah buaya dengan blender setelah dipotong kecil-kecil terlebih dahulu. Lalu volumenya diukur dengan gelas ukur. Proses maserasi : melarutkan lidah buaya dengan pelarut etanol dan air dengan perbandingan 1:1. Kemudian larutan tersebut dihomogenkan dan dibiarkan beberapa saat sampai terbentuk 2 lapisan. Selanjutnya memisahkan larutan yang terbentuk dua lapisan, pada bagian atas pelarut dan bagian bawah air ke dalam 2 tabung yang berbeda. Dilakukan pengulangan hingga 2 kali berturut-turut. Ekstrak yang diperoleh selanjutnya diuapkan dengan evaporator kemudian dikeringkan dan ditimbang.

#### **Perhitungan Jumlah Spermatozoa**

Untuk menghitung jumlah spermatozoa mencit, terlebih dahulu membedah mencit dan memotong bagian *cauda epididimis* dan *distal vas deferens*, lalu meletakkan pada gelas arloji yang telah diisi NaCl 0,9% terlebih dahulu dan diiris-iris. Mengambil dengan pipet tetes sekitar 50µL suspensi sperma yang telah homogen dan memasukkan ke hemositometer *Improved Neubauer*, dan mengamati di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400 kali (Cao et al., 2011).

#### **Pembuatan parafin block jaringan**

Terlebih dahulu mencuci jaringan testis sebanyak 3-5 x dengan *Phosphate Buffer Saline* (PBS) sehingga jaringan bersih dari kontaminan. Setelah itu memfiksasi jaringan dengan formalin 10%. Kemudian dengan alkohol bertingkat (30%, 50%, 70%, 80%, 96% dan absolut) jaringan didehidrasi masing-masing selama 60 menit. Lalu dengan menggunakan xilol dilakukan

---

*clearing* sebanyak 2 kali masing-masing selama 60 menit. Melakukan infiltrasi menggunakan parafin lunak selama 60 menit dengan mengatur suhu 48°C. Ke dalam parafin keras pada cetakan jaringan diblock, yang kemudian didiamkan selama sehari. Setelah didiamkan selama sehari diletakkan pada holder, kemudian dipotong setebal 4-6  $\mu\text{m}$  dengan *rotary microtome*. Lalu dengan gelatin 5% melakukan *mounting* pada gelas objek.

### **Proses deparafinisasi**

Dengan menggunakan xilol, hasil parafin *block* yang diletakkan pada gelas objek direndam 2 kali yang masing-masing selama 5 menit. Kemudian dengan alkohol berseri (absolut, 96%, 80%, 70%, 50% dan 30%) dilakukan rehidrasi yang masing-masing tiap konsentrasi selama 4 menit. Setelah proses rehidrasi, membilas selama 5 menit gelas objek dengan H<sub>2</sub>O.

### **Metode pewarnaan imunohistokimia (IHC) COX-2 abcam (ab15191)**

Selama 5 menit mencuci slide dengan menggunakan *Tris Buffered Saline* (TBS) pH 7,4, kemudian selama 15 menit melakukan *blocking* dengan *Dako Flex*, setelah itu mencuci slide selama 5 menit ke dalam larutan TBS pH 7,4. Setelah itu diinkubasi menggunakan (*Anti-cyclooxygenase-2 antibody (ab15191)*, *Rabbit polyclonal to cyclooxygenase-2*) masing-masing selama 1 jam. Cuci kembali dalam TBS pH 7,4 selama 5 menit, tetesi dengan antibodi sekunder merk *Dako Flex HRP* selama 30 menit. Lalu mencuci kembali slide selama 5-10 menit ke dalam larutan TBS pH 7,4 atau *Tween*. Setelah slide dicuci, slide siap ditetesi dengan *DAB + Dako flex* dengan pengenceran 20  $\mu\text{L}$  DAB : 1000  $\mu\text{L}$  substrat (tahan 5 hari di suhu 2-8<sup>0</sup> C setelah dicampur), mencuci kembali slide dengan air yang mengalir dan melakukan *counterstain* dengan *hematoxylin* yang masing-masing dilakukan selama 10 menit. Kemudian mencuci kembali selama 5 menit dengan air mengalir, lalu ke dalam *lithium carbonat* (5% dalam aqua) slide preparat dicelupkan selama 2 menit, mencuci kembali slide dengan air mengalir dan dengan menggunakan alkohol 80%, 96%, absolut masing-masing tiap konsentrasi selama 5 menit melakukan kembali proses pengeringan cairan sebelumnya dengan proses dehidrasi, kemudian dengan larutan *xylol* 1,2,3 dilakukan *clearing* selama 5 menit, yang dilanjutkan dengan *mounting* dan menutup slide preparat dengan cover glass dan preparat siap untuk diamati.

Slide diamati di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x, ekspresi COX-2 ditandai dengan warna coklat pada tubulus seminiferus. Rata-rata jumlah sel germinal positif COX-2 diekspresikan dari rata-rata jumlah sel germinal positif COX-2 per 200 tubulus seminiferus.

Metode yang digunakan untuk menganalisa data yang diperoleh adalah *Anova One-Way* dan kemudian dilanjutkan dengan *Post Hoc Test Bonferroni* 5% (signifikan jika  $p < 0,05$ ). Pelaksanaan penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasi dan Patologi Anatomi Universitas Sumatera Utara.

## HASIL

Pada percobaan diberikan ekstrak lidah buaya pada hewan percobaan *Mus musculus* L. Sebelum ekstrak lidah buaya diberikan kepada hewan percobaan harus diketahui terlebih dahulu kandungan senyawa yang ada pada ekstrak lidah buaya. Pada Tabel 1 adalah hasil dari skrining fitokimia ekstrak lidah buaya.

Tabel 1. Hasil dari skrining fitokimia ekstrak lidah buaya

Golongan senyawa	Ekstrak Lidah Buaya
Alkaloid	+
Flavonoid	+
Tanin	+
Saponin	+
Steroid	+
Minyak Atsiri	-

Pada percobaan P0 sebagai kontrol yang diberi aquadest sebanyak 0,5mL, kelompok P1 diberikan ekstrak lidah buaya dengan dosis 15 mg/25 g bb, kelompok P2 diberikan ekstrak lidah buaya dengan dosis 20mg/25g bb, Kelompok P3 diberikan ekstrak lidah buaya dengan dosis 25mg/25g bb selama 4 minggu berturut-turut.

Pemberian ekstrak lidah buaya pada hewan percobaan *Mus musculus* L. menunjukkan hasil yang ditampilkan pada tabel 2 dan 3.

Tabel 2. Jumlah spermatozoa mencit setelah diberi perlakuan (juta/mL)

Kelompok Perlakuan	n (Ulangan)	Konsentrasi Sperma ( $\bar{x} \pm SD$ )
P0	6	101,06 $\pm$ 6,33
P1	6	21,80 $\pm$ 5,61
P2	6	18,25 $\pm$ 1,90
P3	6	14,89 $\pm$ 2,21

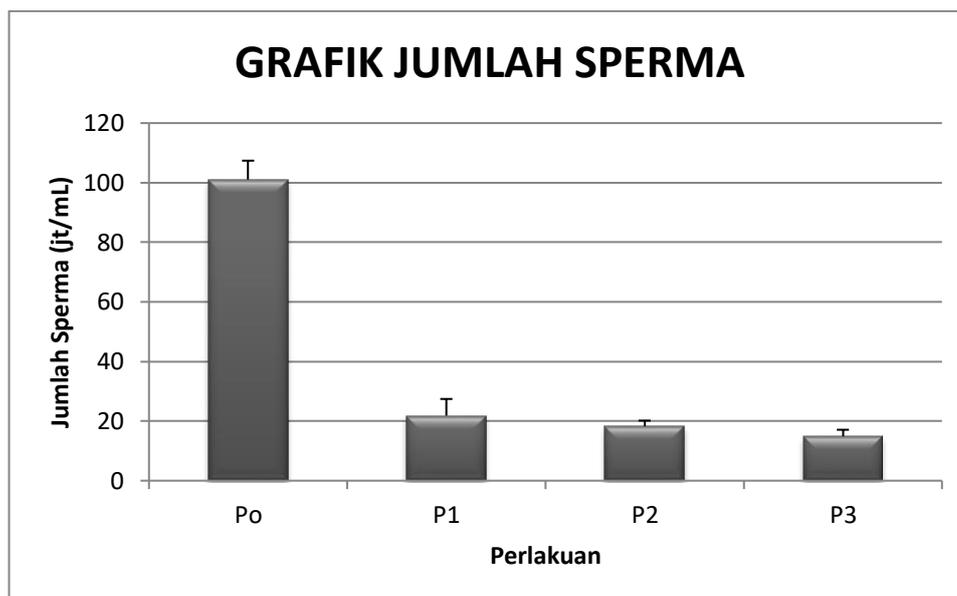
P = 0,000

Tabel 3. Uji statistik dengan multiple comparison bonferroni jumlah spermatozoa

Perlakuan	P0	P1	P2	P3
P0	-	0,000*	0,000*	0,000*
P1	-	-	1,000	0,087
P2	-	-	-	1,000
P3	-	-	-	-

Keterangan:

\* = ada perbedaan yang signifikan



Gambar 1. Grafik Jumlah Spermatozoa Mencit Jantan Dewasa (juta/mL)

Tabel 4. Tampilan Imunohistokimia COX-2 pada Testis Mencit Jantan Dewasa

Kelompok Perlakuan	Ekspresi <i>Anti-cyclooxygenase-2</i> antibody (%)	SD
P0	2,06	0,49
P1	23,20	0,51

Kelompok Perlakuan	Ekspresi <i>Anti-cyclooxygenase-2 antibody</i> (%)	SD
P2	32,99	0,00
P3	41,75	0,45

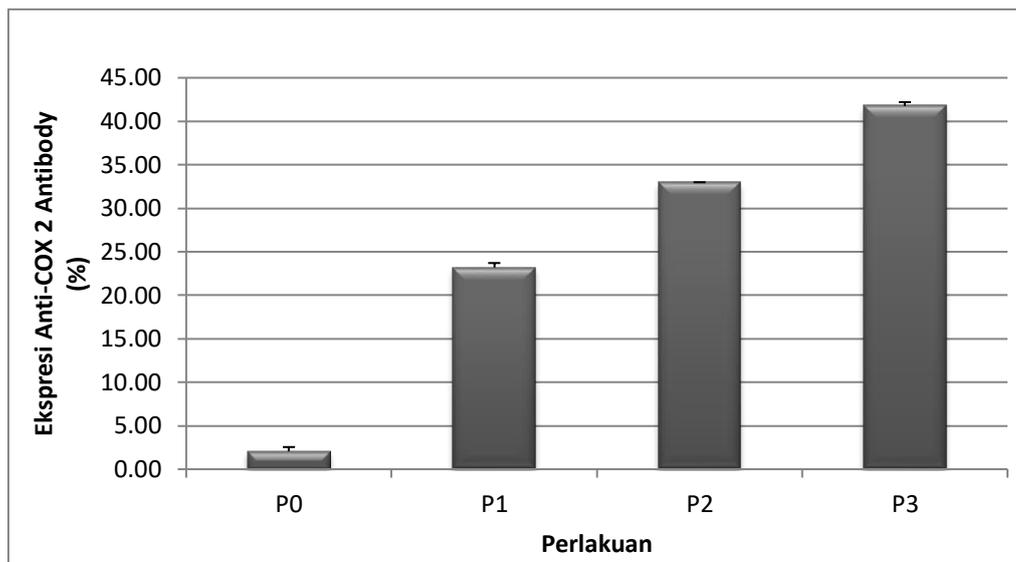
P= 0,000

**Tabel 5.** Uji statistik dengan multiple comparrison bonferroni tampilan imunohistokimia COX-2 pada testis mencit jantan dewasa

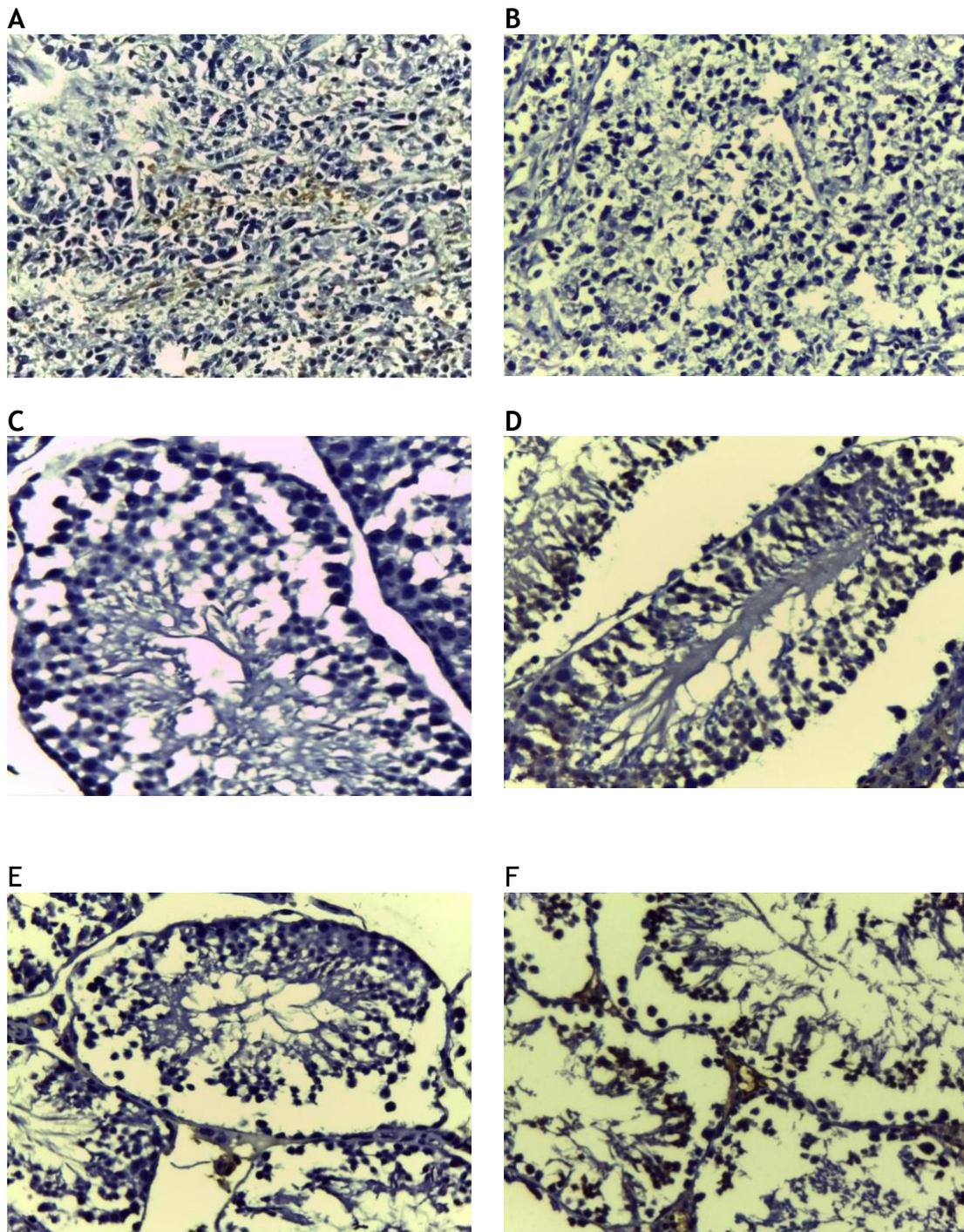
Perlakuan	P0	P1	P2	P3
P0	-	0,000*	0,000*	0,000*
P1	-	-	0,009*	0,000*
P2	-	-	-	0,923
P3	-	-	-	-

Keterangan:

\* = ada perbedaan yang signifikan



**Gambar 2.** Grafik Tampilan Imunohistokimia COX-2 Testis Mencit



**Gambar 3.** Hasil Pulasan IHC COX-2 pada Testis Mencit Jantan Dewasa; A. Kontrol positif Ca-kolon; B. Kontrol negatif ;C. P0; D. P1 dengan dosis 15mg/25 g bb ;E. P2 dengan dosis 20mg/25 g bb; F. P3 dengan dosis 25mg/25 g bb

## DISKUSI

Dari hasil yang diperoleh diketahui bahwa ekstrak lidah buaya dapat

menurunkan jumlah sperma dan meningkatkan tampilan COX-2 pada testis menciit. Kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan diketahui terdapat pengaruh yang bermakna berdasarkan hasil uji *Anova* terhadap penurunan jumlah sperma ( $p < 0,05$ ). Kemudian data dianalisa kembali dengan menggunakan uji *Post Hoc Test Bonferroni*, dan menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Sementara antara kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Adanya penghambatan yang terjadi selama proses spermatogenesis memungkinkan sebagai penyebab penurunan jumlah spermatozoa. Penghambatan ini terjadi karena kandungan senyawa yang terdapat pada lidah buaya (*Aloe vera* L.), yaitu tanin, saponin dan flavonoid. Berdasarkan hasil skrining fitokimia (Kurniawan et al., 2015), ekstrak etanol daun lidah buaya mengandung senyawa tanin, flavonoid, saponin, alkaloid, dan steroid.

Tanin terbukti mempunyai aktivitas antioksidan, yang dapat menghambat pertumbuhan tumor dan menghambat enzim seperti “reverse” transkriptase dan DNA *topoisomerase*. Tanin bersifat sebagai *chelator* yang dapat mempengaruhi kualitas spermatozoa. Hal ini karena tanin mampu mengikat partikel ion, seperti enzim-enzim pada sintesis protein, dapat menggumpalkan protein dan mengakibatkan fosfat dalam tubuh menjadi tidak aktif karena tanin dapat membentuk senyawa kompleks dengan fosfat energi tinggi (Susetyarini, 2015). Permeabilitas membran sel sperma juga dapat dipengaruhi oleh tanin, yang dapat menyebabkan membran sel mengkerut sehingga metabolisme sel terganggu akibat pengangkutan nutrisi terganggu. Hal ini terjadi karena tanin juga memiliki sifat sebagai *astringent*.

Proses spermatogenesis juga dapat dihambat oleh senyawa flavonoid, yang termasuk dalam golongan senyawa estrogenik, yang meningkatkan kadar estrogen melalui rangsangan yang diberikan untuk membentuk estrogen. Enzim yang berfungsi mengkatalis konversi androgen menjadi estrogen dan meningkatkan hormon testosterone, yaitu enzim aromatase yang oleh senyawa flavonoid dihambat kerjanya (Lefaan et al., 2014). Pembentukan estrogen yang berlebih atau terlalu tinggi oleh flavonoid dapat menyebabkan produksi sperma menurun dan pria memiliki masalah kesuburan. Hal ini terjadi karena adanya

---

umpan balik negative yang diberikan estrogen ke hipofisa anterior, sehingga produksi *Follicle-stimulating hormone* (FSH) dan *Luteinizing hormone* (LH) menurun. LH berfungsi untuk merangsang sel leydig menghasilkan testosteron, jika kadar LH rendah maka kadar testosteron juga menurun sehingga akan menghambat spermatogenesis (Aulanni'am & Akmal, 2011).

Kemampuan saponin dalam membentuk pori-pori pada membrane dapat memudahkan zat atau bahan terapi masuk ke dalam sel. Steroid saponin juga mengganggu proses steroidogenesis dengan berikatan pada reseptor steroid karena saponin memiliki struktur kimia yang sama dengan hormon steroid. *Ginsenoside Rg3* memperlihatkan aktivitas penghambatan tergantung dosis pada ekspresi dari gen marker yang mengkode reseptor androgen dan *5 $\alpha$ -reductase*. Hal ini mengakibatkan reseptor androgen tidak terbentuk, sehingga produksi testostosterone terganggu (Nita et al., 2019).

Terdapat pengaruh yang bermakna pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan berdasarkan hasil uji *Anova* terhadap tampilan imunohistokimia *COX-2* ( $p < 0,05$ ). Analisa dilanjutkan dengan *Post Hoc Test Bonferroni*, diperoleh hasil bahwa P1, P2, dan P3 menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap kontrol. P2 dan P3 menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap P1, dan P3 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap P2.

Berdasarkan hasil penelitian tampilan imunohistokimia *COX-2* terhadap testis diketahui bahwa *COX-2* terekspresi pada sel *leydig*. Hal ini menunjukkan ekstrak lidah buaya bekerja pada sel leydig yang berfungsi menghasilkan testoteron pada testis. Proses pembentukan dan perkembangan sperma dipengaruhi oleh kadar testosteron, jika produksi testosteron terganggu maka akan berakibat pada kesuburan pria. LH berfungsi untuk merangsang perkembangan sel Leydig dan produksi sekresi testosteron dan estrogen. Pengaturan sekresi LH dari hipofisis dilakukan oleh umpan balik negatif testosteron. *COX-2* memiliki fungsi untuk melindungi testis dari gangguan, sehingga pada saat proses spermatogenesis terganggu *COX-2* hadir berusaha melindungi testis (Kubota et al., 2011).

## KESIMPULAN

Pemberian ekstrak lidah buaya dapat menurunkan kuantitas spermatozoa mencit secara nyata dan meningkatkan ekspresi dari COX-2 secara nyata sehingga dapat dijadikan sebagai salah satu bahan alternatif kontrasepsi pada pria.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis menyampaikan terimakasih kepada STIKes Santa Elisabeth Medan yang telah mendukung untuk meneruskan penelitian ini.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Pada penelitian ini antara ketua dan anggota tidak ada konflik kepentingan.

## REFRENSI

- Aulanni'am, & Akmal, M. (2011). *Inhibin B: Struktur dan Karakter Biokimiawi sebagai Kandidat Kontrasepsi Pria* (Cetakan Pe). Pusat Penerbitan dan Pencetakan Unair (AUP).
- Bps.go.id. (2020). Hasil Sensus Penduduk 2020. *Berita Resmi Statistik*, 27, 1-52. <https://papua.bps.go.id/pressrelease/2018/05/07/336/indeks-pembangunan-manusia-provinsi-papua-tahun-2017.html>
- Cao, X. W., Lin, K., Li, C. Y., & Yuan, C. W. (2011). [A review of WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen (5th edition)]. *Zhonghua Nan Ke Xue = National Journal of Andrology*, 17(12), 1059-1063.
- Gupta, S., Larissa Pereira, Rohit, D., & Patil, R. (2013). Polysaccharides From Aloe Leaf Mucilage As Potential Immunological-Based Anti-Fertility Agents. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 4(1), 440-444.
- Janika, A., & Djaelani, M. A. (2011). Studi Awal Upaya Eksplorasi Agensia Imunokontrasepsi Untuk Regulasi Fertilitas Hewan Liar : Pofil Protein Selama Proses Implantasi Embrio Mencit (Mus musculus L.) BALB/c. *Studi Awal Upaya Eksplorasi Agensia Imunokontrasepsi Untuk Regulasi Fertilitas Hewan Liar : Pofil Protein Selama Proses Implantasi Embrio Mencit (Mus Musculus L.) BALB/C.*, 13(1), 39-45.

<https://doi.org/10.14710/bioma.13.1.39-45>

- Kubota, H., Sasaki, S., Kubota, Y., Umemoto, Y., Yanai, Y., Tozawa, K., Hayashi, Y., & Kohri, K. (2011). Cyclooxygenase-2 protects germ cells against spermatogenesis disturbance in experimental cryptorchidism model mice. *Journal of Andrology*, 32(1), 77-85. <https://doi.org/10.2164/jandrol.109.008888>.
- Kurniawan, J., Bangsawan, P. I., & Andriani. (2015). Uji Efek Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Daun Lidah Buaya (Aloe vera L.) Terhadap Kadar Malondialdehid Plasma Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Parasetamol. *Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura*, 3, No 1, 1-18.
- Lefaan, P. N., Bioteknologi, F., Kristen, U., & Wacana, D. (2014). Pengaruh Infusa Rumput Kebar ( *Biophytum petersianum* ) terhadap Spermatogenesis Mencit ( *Mus musculus* ) The Influence of Kebar Grass Infuse to Mice ( *Mus musculus* ) Spermatogenesis. 32(1), 55-67.
- Lestari, M., Pandapotan, M., & Suryani, D. S. (2015). Potensi Ekstrak Etanol Daun Lidah Buaya (Aloe vera L.) Sebagai Antifertilitas Melalui Tampilan Imunohistokimia Caspase 3 Aktif Pada Testis Serta Penilaian Kuantitas dan Kualitas Spermatozoa Mencit (*Mus musculus* L.). *Jurnal Pendidikan Kimia (JPKim)*, 7(2), 21-30. <http://jurnal.unimed.ac.id/2012/index.php/jpk>.
- Nita, S., Hayati, L., & Subandrate, S. (2019). Mekanisme Antifertilitas Fraksi Biji Pepaya pada Tikus Jantan. *Sriwijaya Journal of Medicine*, 2(1), 268-274. <https://doi.org/10.32539/sjm.v2i1.54>.
- Perrotta, I., Santoro, M., Guido, C., Avena, P., Tripepi, S., De Amicis, F., Gervasi, M. C., & Aquila, S. (2012). Expression of cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-2 in human male gametes from normal patients, and those with varicocele and diabetes: A potential molecular marker for diagnosing male infertility disorders. *Journal of Anatomy*, 221(3), 209-220. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2012.01534.x>
- Susetyarini, E. (2015). Aktivitas dan Keamanan Senyawa Aktif Daun Beluntas Sebagai Antifertilitas Tikus Putih Jantan serta Pemanfaatannya untuk Penyusunan Buku Antifertilitas. [Pasca UM, Malang]. In *Gamma*. <http://ejournal.umm.ac.id/index.php/gamma/article/view/2404>.
- Sutinah, S. (2017). Partisipasi laki-laki dalam program Keluarga Berencana di era masyarakat postmodern. *Masyarakat, Kebudayaan Dan Politik*, 30(3), 290. <https://doi.org/10.20473/mkp.v30i32017.290-299>.
- Tjiphanata, S., Queljoe, E. De, & Sudewi, S. (2017). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Dadap Ayam (*Erythrina Variegata* L.) Terhadap Kualitas Spermatozoa Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*). *Pharmacon*, 6(3), 91-98. <https://doi.org/10.35799/pha.6.2017.16596>.

Zukhrullah, M., Aswad, M., & Subehan. (2012). Kajian Beberapa Senyawa Antiinflamasi: Docking Terhadap Siklooksigenase-2 Secara in Silico. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 16(1), 37-44.

---