

Kualitas Spermatozoa Mencit *Balb/C* Jantan Setelah Pemberian Ekstrak Buah Kepel (*Stelechocarpus Burahol*)

Dina Fatmawati, Israhanto Isradji, Iwang Yusuf, Suparmi
Bagian Biologi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung

Abstrak

Buah kepel (*Stelechocarpus burahol*) terbukti memiliki kandungan fitoestrogen yang diduga memiliki pengaruh terhadap kualitas sperma, namun sejauh ini kajian ilmiah mengenai efek buah kepel terhadap kualitas sperma belum banyak dilakukan. Penelitian ini bertujuan mengetahui efek ekstrak buah kepel terhadap motilitas, konsentrasi, viabilitas, dan morfologi spermatozoa mencit jantan (*Mus musculus*). Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design*. Ekstraksi buah kepel menggunakan metode sokletasi dengan pelarut etanol 96%. Sebanyak 24 ekor mencit yang dibagi ke dalam 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol yang diberi akuades, kelompok I, II, dan III yang disonde ekstrak buah kepel (EBK) dengan dosis 0,65; 1,3; dan 2,6 mg/ekor masing-masing selama 14 hari. Motilitas, konsentrasi, viabilitas, dan morfologi spermatozoa dianalisis dengan mengambil sampel sperma dari kauda epididimis pada hari ke-15. Berdasarkan hasil uji ANOVA menunjukkan bahwa viabilitas, morfologi, dan konsentrasi spermatozoa rata-rata antara kelompok kontrol dan perlakuan (I, II, III) tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$). Persentase motilitas spermatozoa mengalami penurunan secara signifikan pada kelompok III (2,6 mg/ekor) dibanding dengan kontrol, kelompok I, dan kelompok II ($p < 0,05$). Simpulan yang dapat ditarik dari penelitian ini adalah ekstrak buah kepel dengan dosis 2,6 mg/ekor/hari dapat menurunkan kualitas spermatozoa sehingga berpotensi sebagai senyawa antifertilitas pada pria. [MKB. 2016;48(3):155-9]

Kata kunci: Kepel (*Stelechocarpus burahol*), konsentrasi spermatozoa, kualitas spermatozoa,

Sperm Quality of Male *Balb/C* Mice after Kepel (*Stelechocarpus burahol*) Fruit Extract Administration

Abstract

Kepel (*Stelechocarpus burahol*) fruits contains phytoestrogen that have been shown to have a potential phytoestrogen that may affect sperm quality. However, few studies on this effect have been conducted. The aim of this study was to evaluate the effect *Stelechocarpus burahol* administration on sperm quality in mice. This experimental study used post-test only with control-group design. The sox-chlelation method was performed to obtain the ethanol extract from kepel fruit. Twenty four mice were randomly divided into 4 groups of kepel fruit extract dose: 0 mg/mice (control or group I), 0.65 mg/mice (group II), 1.3 mg/mice (group III), and 2.6 mg/mice (group IV). One milliliter of kepel fruit extract was administered orally every day for 14 days. On day 15 the sperm were collected and analyzed for motility, concentration, viability, and morphology. There was no effect of kepel fruit extract found among the treated groups (group I, II, III, IV) on the percentage of sperm concentration, morphology, and viability ($p > 0.05$). However, the percentage of motility in group IV (kepel fruit extract at a dose of 2.6 mg/mice) was decreased significantly compared to control and other treatment groups ($p < 0.05$). In conclusion, 2.6 mg/mice Kepel extract decreases sperm quality; hence, it is a potential candidate for antifertility in men. [MKB. 2016;48(3):155-9]

Key words: Kepel (*Stelechocarpus burahol*), sperm concentration, sperm quality

Korespondensi: Dina Fatmawati, S.Si., M.Sc, Bagian Biologi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, Jalan Raya Kaligawe Km.4, Semarang, Jawa Tengah, *mobile* 08157752883, *e-mail* dienafatma@unissula.ac.id

Pendahuluan

Kontrasepsi adalah salah satu upaya untuk mencegah kehamilan yang bersifat sementara atau permanen. Beragam alat dan juga metode kontrasepsi telah ditemukan, tetapi sebagian besar hanya diperuntukkan bagi wanita. Pria seharusnya lebih dilibatkan terhadap program keluarga berencana, yaitu sebagai akseptor KB karena pria juga mempunyai setengah tanggung jawab terhadap reproduksi.¹ Penelitian terkait upaya pengembangan metode kontrasepsi pria perlu dilakukan karena akan memberikan kontribusi yang besar terhadap pengendalian laju pertumbuhan penduduk dan penanganan kesehatan reproduksi, termasuk pada penurunan angka kematian ibu melahirkan dan juga angka kematian bayi serta secara tidak langsung meningkatkan kualitas sumber daya hidup.¹

Data Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional (BKKBN) bahwa lebih dari 60 persen pasangan usia subur sudah mengikuti program KB. Secara nasional kesertaan KB pria kurang dari 3% dengan rincian menggunakan kondom sebesar 1,2% dan vasektomi sebesar 0,3%. Penyebab kurangnya partisipasi pria sebagai akseptor KB disebabkan oleh potensi kontrasepsi pria yang masih meragukan dan produk kontrasepsi pria saat ini belum ada yang memenuhi persyaratan, yaitu efektif, aman, nyaman, reversibel, murah, dan dapat diterima.²

Berbagai upaya dari pengembangan metode kontrasepsi pada pria telah banyak dilakukan salah satunya memakai tanaman obat yang diduga memiliki potensi antifertilitas yang ditentukan berdasarkan indikator kualitas spermatozoa.^{3,4} Mekanisme kerja sebagian besar tanaman obat yang memiliki aktivitas antifertilitas berkaitan dengan penurunan produksi sperma, gangguan maturasi maupun fungsi sperma, gangguan transpor sperma, dan gangguan hormon yang berkaitan dengan produksi sperma.⁵ Senyawa antifertilitas yang ideal harus dapat memenuhi persyaratan, yaitu mudah digunakan, murah, dapat diterima oleh masyarakat, tidak toksik, tidak menimbulkan efek samping, dan bersifat reversibel atau sementara, yaitu apabila obat tidak digunakan lagi maka sistem reproduksi normal kembali sehingga tidak menyebabkan kemandulan. Banyak tanaman yang digunakan sebagai senyawa antifertilitas karena memiliki keunggulan, yaitu mudah diperoleh, lebih murah, toksisitasnya rendah, dan tidak menimbulkan efek samping jika digunakan secara tepat.⁶

Kepel (*Stelechocarpus burahol*) merupakan jenis tanaman buah-buahan Indonesia, dengan

nama lain kepel, simpel, burahol, dan kecindul (Jawa).⁷ Buah kepel secara empiris digunakan putri keraton untuk mencegah kehamilan, tetapi belum banyak dipublikasikan. Hasil skrining terhadap buah kepel ditemukan kandungan alkaloid, flavonoid, polifenol, saponin, kuinon, fitoestrogen, tanin, dan juga steroid-triterpenoid yang diduga memiliki peran terhadap kualitas sperma.^{8,9} Fitoestrogen mampu mengakibatkan peningkatan konsentrasi estradiol (E_2) yang mengakibatkan mekanisme umpan balik negatif sekresi LH dan berdampak terhadap penurunan kadar testosteron oleh sel Leydig.¹⁰ Kandungan alkaloid pada sejumlah tanaman terbukti dapat menurunkan berat epididimis, persentase motilitas, konsentrasi sperma, serta viabilitas spermatozoa secara signifikan.⁵ Penelitian ini bertujuan mengetahui efek ekstrak buah kepel terhadap kualitas spermatozoa yang telah diukur dari konsentrasi sperma, persentase motilitas, persentase viabilitas, dan persentase morfologi spermatozoa normal.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design*. Buah kepel (*Stelechocarpus burahol*) diperoleh dari daerah Ambarawa. Mencit (*Mus musculus*) jantan usia 3 bulan dengan bobot badan ± 20 g yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta. Adaptasi mencit dilakukan selama 7 hari di Laboratorium Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung (FK UNISSULA). Pemeliharaan hewan coba meliputi masa adaptasi dan perlakuan. Selama pemeliharaan mencit ditempatkan pada kandang individual serta diberikan pakan standar CP12 dan minum secara *ad libitum*. Persetujuan etik penelitian diperoleh dari Komite Bioetik FK UNISSULA.

Ekstraksi buah kepel dilakukan menggunakan metode sokletasi dengan pelarut etanol 96%. Sebanyak 1 kg buah kepel itu dicuci sampai bersih, lalu dipotong kecil-kecil dan dikeringanginkan dalam suhu ruangan. Setelah kering, potongan buah kepel itu diblender untuk dibuat serbuk. Selanjutnya, serbuk ditimbang sesuai dengan kapasitas alat dan dibungkus kertas saring. Lalu sebanyak 500 mL etanol 96% dimasukkan ke dalam labu *soxhlet* dan dilakukan $16\times$ flooding selama 24 jam. Ekstrak yang diperoleh kemudian diuapkan mempergunakan *rotary evaporator* sampai diperoleh ekstrak buah kepel (EBK) kental berwarna cokelat tua. Larutan ekstrak

buah kepel dengan berbagai dosis dibuat dengan menambahkan DMSO dan akuades. Persentase rendemen ekstrak buah kepel dari berat basah sebanyak 0,005%.

Penentuan dosis penggunaan EBK pada mencit mengacu pada Darusman dkk.¹¹ yang menyatakan bahwa dosis oral buah kepel manusia adalah sebanyak 100 g berat basah. Jika persentase rendemen dari berat basah sebesar 0,005% maka dosis untuk manusia sesudah menjadi ekstrak diasumsikan 0,5 g. Dosis pada manusia diubah menjadi dosis pada mencit berdasarkan tabel konversi konversi sehingga diperoleh dosis mencit sebesar 1,3 mg/ekor.

Sebanyak 24 ekor mencit yang dibagi ke dalam 4 kelompok sesuai dengan dosis EBK, yaitu 0 mg/mencit sebagai kelompok kontrol (yang diberi akuades saja), dosis 0,65 mg/mencit (kelompok I), dosis 1,3 mg/mencit (kelompok II), dan dosis 2,6 mg/mencit (kelompok III). Dosis EBK masing-masing diberikan setiap hari selama 14 hari menggunakan sonde untuk mencit.^{11,10}

Pada hari ke-15, sampel sperma mencit jantan diambil dari bagian kauda epididimis dengan cara menyayat dan menekan secara perlahan. Satu tetes sperma ditempatkan pada gelas objek, lalu ditambahkan satu tetes larutan NaCl fisiologis 0,9%, kemudian dicampur merata menggunakan satu batang gelas steril, lalu ditutup dengan gelas penutup. Pemeriksaan motilitas spermatozoa dilakukan menggunakan mikroskop perbesaran 400×. Motilitas spermatozoa dikelompokkan ke dalam kategori sel spermatozoa progresif, cepat (A), progresif, lambat (B), nonprogresif (C), dan imotil (D), kemudian dihitung secara bersamaan.¹² Persentase motilitas itu dihitung berdasarkan rumus perhitungan sebagai berikut:

$$\frac{A+B}{A+B+C+D} \times 100\%$$

Konsentrasi spermatozoa dihitung pada bilik hitung eritrosit (penghitungan dilakukan pada 5 kotak sedang bilik eritrosit). Pipet eritrosit diisi dengan sperma yang belum diencerkan sampai tanda 0,5, kemudian ditambahkan larutan eosin 0,2% dengan cara menghisap sampai tanda 101. Konsentrasi spermatozoa (juta/mL) dihitung dengan rumus:

$$\frac{n \times p}{v}$$

Keterangan:

n: jumlah spermatozoa

p: pengenceran

v: volume bilik hitung eritrosit

Satu tetes suspensi sperma diteteskan pada kaca objek, lalu dibuat sediaan oles dengan menggeserkan kaca objek lain di atasnya. Kaca objek yang digeser membentuk sudut 45° dan digeserkan hanya sekali geser. Sediaan oles spermatozoa setelah itu dikeringanginkan, lalu difiksasi dengan metanol 96% selama 5 menit dan diwarnai dengan larutan giemsa selama 30 menit dan dibilas dengan air mengalir. Sediaan preparat itu kemudian dikeringanginkan pada suhu ruang. Penghitungan dilakukan di bawah mikroskop dengan pembesaran 1.000 kali ditambah minyak emersi. Morfologi spermatozoa abnormal dapat diketahui dengan menghitung 100 spermatozoa. Spermatozoa mencit normal terdiri atas bagian kepala (*caput*) yang bentuknya bengkok seperti kait, bagian tengah (*middle piece*) yang pendek, dan bagian ekor (*cauda*) yang sangat panjang.¹² Persentase morfologi spermatozoa:

$$\frac{A}{(A+B)} \times 100\%$$

Keterangan:

A: jumlah morfologi normal

B: jumlah morfologi abnormal

Pengamatan viabilitas spermatozoa tersebut dilakukan dengan mengambil 1 tetes suspensi sperma, kemudian diteteskan pada gelas objek kemudian dicampurkan larutan eosin negrosin. Apusan tipis dibuat secara merata, kemudian dikeringanginkan. Viabilitas sperma itu dihitung mempergunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x berdasarkan jumlah sperma utuh yang tidak menyerap warna (jernih) dibagi total sperma utuh baik yang menyerap warna (mati) maupun yang tidak menyerap warna (hidup) lalu dikali 100%.¹²

Data hasil pengamatan diuji normalitas menggunakan Shapiro-wilk dan homogenitasnya dengan tes Levene. Hasil analisis menunjukkan bahwa sebaran data normal dan juga homogen sehingga data pengamatan diuji menggunakan uji *one way ANOVA* dilanjutkan dengan uji *post hoc LSD (least significant different)* dengan nilai signifikasi $p < 0,05$. Semua uji dilakukan menggunakan program SPSS ver.16.0.

Hasil

Ekstrak buah kepel dosis 0,65 mg/ekor dapat meningkatkan persentase motilitas, viabilitas, dan konsentrasi spermatozoa rata-rata apabila dibanding dengan kelompok kontrol. Pemberian

ekstrak buah kepel dosis 2,6 mg/ekor selama 14 hari menurunkan kualitas spermatozoa, di antaranya motilitas, konsentrasi, morfologi, dan viabilitas spermatozoa apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol (Tabel 1).

Tikus yang diberi ekstrak buah kepel dosis 2,6 mg/ekor selama 14 hari tersebut mempunyai spermatozoa dengan morfologi yang tidak normal lebih banyak bila dibanding dengan tikus yang diberi dosis 0,65 mg/ekor dan 1,3 mg/ekor. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa spermatozoa dengan bentuk morfologi abnormal sebagian besar memiliki ekor bengkok dan ekor menggulung, selain itu juga ditemukan kepala bulat dan kepala pipih (Gambar 1a). Demikian juga dengan viabilitas spermatozoa. Banyak ditemukan spermatozoa yang mati pada mencit yang diberikan ekstrak buah kepel dengan dosis 2,6 mg/ekor selama 14 hari.

Pembahasan

Kepel memiliki kandungan flavonoid khususnya fitoestrogen yang diduga berpengaruh terhadap sistem reproduksi pria.¹³ Fitoestrogen memiliki stuktur yang hampir serupa dengan estradiol-17 β (E2) serta bersifat estrogenik antagonis saat konsentrasi E2 endogen tinggi.^{14,10} Peningkatan konsentrasi E2 menyebabkan mekanisme umpan balik negatif terhadap sekresi LH diaktifkan dan juga berdampak terhadap penurunan kadar testosteron oleh sel Leydig.¹⁰ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian kepel pada berbagai dosis tidak mempunyai efek terhadap jumlah sperma, morfologi, dan juga viabilitas

sperma. Hal tersebut diduga disebabkan oleh kandungan fitoestrogen pada kepel yang rendah sehingga produksi testosteron tidak mengalami perubahan. Testosteron merupakan hormon yang penting untuk spermatogenesis dan maturasi sperma sehingga perubahan kadar testosteron akan berdampak langsung terhadap jumlah, morfologi, dan viabilitas sperma.¹⁰ Pemberian ekstrak buah kepel yang kurang lama dapat menyebabkan efek umpan balik negatif LH di hipofisis belum bekerja sehingga belum berhasil menurunkan sintesis testosteron. Kondisi ini yang dapat memengaruhi spermatogenesis dan maturasi spermatozoa di epididimis sehingga mengakibatkan tidak berpengaruhnya ekstrak buah kepel pada berbagai kelompok perlakuan pada motilitas spermatozoa mencit jantan *Balb/C*. Keadaan ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa pemberian ekstrak pegagan dari kelas *Magnoliopsida* yang mengandung flavonoid selama 28 dan 49 hari dapat memengaruhi motilitas spermatozoa.¹⁵

Pada hasil pengamatan persentase motilitas sperma telah menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kontrol dan pemberian ekstrak kepel dosis 2,6 mg/ekor. Hal tersebut diduga disebabkan oleh kandungan alkaloid dan tanin pada ekstrak kepel telah mampu memengaruhi produksi ATP yang mengakibatkan penurunan motilitas sperma secara signifikan. Alkaloid memiliki sifat toksik bagi sel terutama sel yang membutuhkan energi lebih tinggi seperti sel spermatozoa dikarenakan mampu meningkatkan produksi radikal bebas.¹⁶ Peningkatan ROS diduga mengganggu keseimbangan osmotik yang dapat mengakibatkan kerusakan pada daerah ekor

Tabel Kualitas Spermatozoa Rata-rata (Motilitas, Konsentrasi, Morfologi, dan Viabilitas) pada Mencit Jantan *Balb/C* Setelah Pemberian Ekstrak Buah Kepel Selama 14 Hari

Kelompok Perlakuan	Motilitas Spermatozoa (%)	Konsentrasi Spermatozoa (juta/mL)	Morfologi Spermatozoa (%)	Viabilitas spermatozoa (%)
	(Rata-rata \pm SD)	(Rata-rata \pm SD)	(Rata-rata \pm SD)	(Rata-rata \pm SD)
Kontrol	42,67 \pm 30,89 ^a	5,00 \pm 0,75 ^a	43,67 \pm 1,52 ^a	70,00 \pm 7,81 ^a
EBK dosis 0,65 mg/ ekor mencit)	46,33 \pm 17,38 ^a	6,00 \pm 2,31 ^a	39,00 \pm 3,00 ^a	74,67 \pm 17,03 ^a
EBK dosis (1,3 mg/ ekor mencit)	47,33 \pm 13,58 ^a	4,90 \pm 2,08 ^a	32,33 \pm 5,13 ^b	64,00 \pm 24,02 ^a
EBK dosis (2,6 mg/ ekor mencit)	21,66 \pm 18,82 ^a	3,10 \pm 2,16 ^a	31,33 \pm 1,52 ^c	60,00 \pm 21,00 ^a

Keterangan: Angka yang diikuti *superscript* dengan huruf berbeda menunjukkan berbeda signifikan berdasarkan uji *post hoc* LSD

seperti yang banyak dijumpai pada kelompok pemberian kepel dosis 2,5 mg/ekor. Hal tersebut mengakibatkan penurunan persentase motilitas spermatozoa. Alkaloid bersifat toksik bagi sel terutama sel yang membutuhkan energi lebih tinggi seperti sel spermatozoa karena mampu meningkatkan produksi radikal bebas.

Penelitian ini memiliki keterbatasan, yaitu tidak mengukur kadar hormon testosteronnya dan kandungan ekstrak buah kepel sehingga belum diketahui secara pasti senyawa aktif yang berperan menurunkan kualitas spermatozoa. Kepel memiliki kandungan *fiphytoestrogen* yang diduga berpengaruh terhadap sistem reproduksi pria. Fitoestrogen memiliki stuktur yang mirip dengan estradiol-17 β (E₂) dan bersifat estrogenik antagonis pada kondisi fisiologis saat konsentrasi E₂ endogen tinggi. Peningkatan konsentrasi E₂ menyebabkan mekanisme umpan balik negatif terhadap sekresi LH diaktifkan dan berdampak terhadap penurunan kadar testosteron oleh sel Leydig. Fitoestrogen dan berakibat terhadap penurunan kualitas spermatozoa pada penelitian ini memiliki keterbatasan, yaitu tidak mengukur kadar hormon testosteron dan juga kandungan ekstrak buah kepel sehingga belum diketahui secara pasti senyawa aktif yang berperan dalam menurunkan kualitas spermatozoa.

Simpulan, ekstrak buah kepel 2 kali dosis empiris (2,6 mg/ekor/hari) dapat menurunkan kualitas spermatozoa terutama pada persentase motilitas spermatozoa sehingga memiliki potensi sebagai kandidat senyawa antifertilitas pada pengembangan alternatif metode kontrasepsi pria.

Daftar Pustaka

1. Hendra R. Pemantapan partisipasi pria dalam program keluarga berencana. *J Paralela*. 2014;1(1):71-88.
2. Matthiesson KL, McLachlan RI. Male hormonal contraception: concept proven, product in sight?. *Hum Reprod Update*. 2006;12(4):463-82.
3. Rusmiati. Pengaruh ekstrak kayu secang (*Caesalpinia sappan* L) terhadap viabilitas spermatozoa mencit jantan (*Mus musculus* L). *Bioscientia*. 2007;4(2):63-70.
4. Ermiza. Pengaruh paparan suhu terhadap kualitas spermatozoa mencit jantan (*Mus musculus*) strain Jepang. *Sainstis*. 2012;1(2): 19-28.
5. Joshi SC, Sharma A, Chaturvedi M. Antifertility potential of some medicinal plants in males: an overview. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2011;1(Suppl 5):204-17.
6. Sari LORK, Pemanfaatan Obat tradisional dengan pertimbangan manfaat dan keamanannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. 2006;3(1):1-7.
7. Solikin. Ecology of kepel (*Stelechocarpus burahol* (Blume) Hook F & Thomson) in Purwodadi Botanical Garden. *Proceeding of International Conference on Medicinal Plant*; 2010 Juli 21; Surabaya. Indonesia. Pokjanas and UKWMS; 2011
8. Sunardi C, Sumiwi SA, Hartati A. Penelitian antiplantasi ekstrak etanol daging buah burahol (*Stelechocarpus burahol* Hook F. & Thomson) pada tikus putih. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. 2010;7(1):1-8.
9. Batubara I, Darusman LK, Djauhari E, Mitsunaga T. Potency of Kepel (*Stelechocarpus burahol*) as cyclooxygenase-2 inhibitor. *J Indonesian Med Plant*. 2010;3(2):110-4.
10. Sunita P, Jha S, Pattanayak SP. Health benefits of phytoestrogens—a consensus review. *Phcog Rev*. 2008;2(3):35-42
11. Darusman HS, Rahminiwati M, Sadiyah S, Bartubara I, Darusman LK, Mitsunaga T. Indonesia kepel fruit (*Stelechocarpus burahol*) as oral deodorant. *Res J Med Plants*. 2012;6(2):180-8.
12. Astuti S. Kualitas spermatozoa tikus jantan yang diberi tepung kedelai kaya isoflavan. *MKB*. 2009;41(4):180-6.
13. Purwatiningsih, Purwantini I, Santoso D. Identification of standard parameters of kepel leaves (*Stelechocarpus burahol* (Bl.) Hook. F. & Th.) and the extract as raw material for anti-hyperuricemic medicaments. *Asian J Pharm Clin Res*. 2011;4(Suppl 1):149-53.
14. Potocka IW, Mannelli C, Boruszewska D, Zieba IK, Wasniewski T, Skarzynski DJ. Diverse effect of phytoestrogens on reproductive performance: cow as a model. *Internat J Endocrinol*. 2013;2013:1-5.
15. Solihati N, Purwantara B, Supriatna I, Winarto A. Perkembangan sel-sel spermatogenik dan kualitas sperma pasca pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*). *JITV*. 2013;18(3):192-201.
16. Louise MH, Griffith R, Carey A, Butler T, Donne SW, Beagley KW, Aitken RJ. The spermstatic and microbicidal actions of quinones and maleimides: toward a dual-purpose contraceptive agent. *MolPharm*. 2009;78(1):113-24.