

## EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA CALINA TERHADAP PROFIL DARAH TIKUS WISTAR

Haris Setiawan<sup>1\*</sup>, Nur Rifka Istiqomah<sup>1</sup>, Sri Wijayanti Wulandari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorium Struktur dan Fisiologi Hewan, Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi Terapan, Universitas Ahmad Dahlan  
<sup>2</sup>Laboratorium Bioteknologi, Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi Terapan, Universitas Ahmad Dahlan

\*e-mail korespondensi:  
[haris.setiawan@bio.uad.ac.id](mailto:haris.setiawan@bio.uad.ac.id)

**Abstrak.** Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun Pepaya Calina (*Carica papaya L.*) terhadap profil darah Tikus Wistar. Penelitian menggunakan 20 ekor Tikus Wistar betina (*Rattus norvegicus Berkenhout, 1769*), dibagi menjadi 4 kelompok yang terdiri dari Kontrol (pemberian akuades), ekstrak etanol daun pepaya Calina dosis 200 mg/Kg BB, 300 mg/Kg BB, dan 400 mg/Kg BB selama 30 hari menggunakan sonda lambung 1ml. Pada hari ke-31 sampel darah diambil pada sinus orbitalis menggunakan pipet hematokrit sebanyak 2ml. Parameter profil darah meliputi kadar eritrosit, hemoglobin, hematokrit, total leukosit, diferensial leukosit, rasio N/L, dan trombosit. Sampel darah dianalisis menggunakan hematology analyzer untuk mengamati kadar eritrosit, hemoglobin, hematokrit, total leukosit, neutrofil, dan limfosit serta pembuatan apusan darah (pewarnaan giemsa) untuk mengamati eosinofil, basofil, dan monosit. Seluruh parameter dianalisis menggunakan uji ANOVA dan uji lanjut Duncan dengan taraf signifikan  $P < 0,05$ . Hasil menunjukkan kadar eritrosit, hemoglobin dan hematokrit terdapat perbedaan secara signifikan antar kelompok dengan perlakuan paling optimum pada dosis 300 mg/Kg BB. Terdapat penurunan secara signifikan ( $P < 0,05$ ) kadar leukosit total pada dosis 400 mg/Kg BB dibandingkan dengan kontrol, namun tidak terdapat perbedaan signifikan pada seluruh jenis-jenis leukosit (diferensial leukosit). Dosis 400 mg/Kg BB menaikkan rasio N/L secara signifikan dibandingkan dengan kontrol ( $P < 0,05$ ). Jumlah trombosit tidak menunjukkan perbedaan secara signifikan antar kelompok ( $P > 0,05$ ). Kesimpulan menunjukkan ekstrak etanol daun pepaya Calina dosis 300 mg/Kg BB dapat meningkatkan jumlah eritrosit, hemoglobin, dan hematokrit darah tikus Wistar. Ekstrak etanol daun pepaya dosis 400 mg/Kg BB mempengaruhi penurunan total leukosit dan kenaikan rasio N/L, namun masih dalam batas normal.

**Kata Kunci:** daun pepaya Calina, profil darah, tikus wistar.

**Abstract** This study aims to determine the effect of Papaya Calina (*Carica papaya L.*) leaves ethanol extract on the blood profile of Wistar rats. The study used 20 female Wistar rats (*Rattus norvegicus Berkenhout, 1769*), divided into 4 groups consisting of control (aquades), Calina papaya leaves ethanol extract at a dose of 200 mg/Kg BW, 300 mg/Kg BW, and 400 mg/Kg BW for 30 days using a 1ml gastric probe. On the 31st day, blood samples were taken from the orbital sinus using a 2 ml hematocrit pipette. Blood profile parameters include erythrocyte levels, hemoglobin, hematocrit, total leukocytes, leukocyte differential, N/L ratio, and platelets. Blood samples were analyzed using a hematology

*analyzer to observe the levels of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, total leukocytes, neutrophils, and lymphocytes as well as making a blood smear (Giemsa stain) to observe eosinophils, basophils, and monocytes. All parameters were analyzed using ANOVA test and Duncan's follow-up test with a significant level of  $P < 0.05$ . The results showed that the levels of erythrocytes, hemoglobin and hematocrit were significantly different between groups with the most optimum treatment at a dose of 300 mg/Kg BW. There was a significant decrease ( $P < 0.05$ ) in total leukocyte levels at a dose of 400 mg/Kg BW compared to the control, but there was no significant difference in all types of leukocytes. The dose of 400 mg/Kg BW increased the N/L ratio significantly compared to the control ( $P < 0.05$ ). Platelet counts showed no significant difference between groups ( $P > 0.05$ ). The conclusion shows that the Calina papaya leaves ethanol extract at a dose of 300 mg/Kg BW can increase the number of erythrocytes, hemoglobin, and blood hematocrit of Wistar rats. The extract at a dose of 400 mg/Kg BW affected the decrease in total leukocytes and an increase in the N/L ratio, but was still in normal condition.*

**Keywords:** blood profile, Calina papaya, wistar rats.

## PENDAHULUAN

Anemia merupakan kondisi jumlah kadar eritrosit dan hemoglobin dalam tubuh dibawah kadar normal (Mayang *et al.*, 2020). Data penderita anemia dinegara berkembang akibat defisiensi besi sekitar 41 % yang diantaranya adalah wanita tidak hamil (Fakidah & Putri, 2016). Di Indonesia angka anemia masih berada di angka prevalensi yang cukup tinggi yakni 21, 7 % dengan penderita perempuan relatif lebih banyak dibanding laki-laki (Kemenkes, 2013). Dan kondisi anemia pada perempuan dapat berpengaruh terhadap keteraturan siklus menstruasi (Kristianti & Wibowo, 2014). Selain itu, anemia mengakibatkan kadar hemoglobin rendah sehingga suplai oksigen ke dalam sel-sel menjadi terganggu dan menimbulkan ber-bagai komplikasi lainnya terutama pada perempuan (Hidayati *et al.*, 2019). Penanganan anemia dilakukan baik secara farmakologi menggunakan tablet (Fe) maupun non farmakologi (Rahmayanti *et al.*, 2019). Penggunaan tablet (Fe) dimasyarakat cenderung kurang diminati akibat efek mual dan memiliki aroma amis besi (Ningsih &

Lestari, 2020). Berdasarkan hal tersebut banyak dilakukan penelitian untuk mengetahui potensi tanaman yang aman guna menanggulangi anemia, salah satunya adalah tanaman pepaya.

Tanaman pepaya diketahui memiliki banyak manfaat dan sering digunakan oleh masyarakat sebagai obat tradisonal dan banyak dibudidayakan. Salah satu tanaman pepaya yang dibudidayakan adalah Pepaya Calina (Pepaya California). Pepaya Calina merupakan hasil pemuliaan pusat kajian tropika IPB (Usmayani *et al.*, 2015). Karakteristik morfologi dari tanaman ini yaitu memiliki memiliki tinggi yang relatif pendek (tidak lebih dari 2 meter) dan berdaun menjari dan terdapat kuncung di permukaan pangkalnya (Yuhanna & Dewi, 2016). Daun pepaya sendiri diketahui mengandung senyawa meliputi flavonol, steroid, saponin, tanin, triterpenoid alkaloid, enzim papain, karpanin, vitamin C dan vitamin E (Naggayi *et al.*, 2015; Anindhita & Oktaviani, 2016). Senyawa tersebut diduga berperan sebagai antioksidan (Febrianti *et al.*, 2016).

Senyawa flavovoid saponin dan tannin mempunyai fungsi sebagai imunostimulator

(Rosnizar *et al.*, 2015). Kandungan flavonoid diduga memiliki peran dalam meningkatkan pembentukan eritrosit dan hemoglobin (Da Costa Rocha *et al.*, 2014). Pada penelitian lain, juga mengatakan bahwa peran flavonoid sebagai antioksidan pada ekstrak daun *Carica pubescens* dapat menurunkan jumlah leukosit karena memiliki efek menghambat sintesis eicosanoid melalui penurunan asam arakidonat pada jaringan membran fosfolipid sel yang berakibat pada terhambatnya pelepasan beberapa mediator inflamasi (prostaglandin, leukotrin, dan tromboksan) (Sugeng *et al.*, 2019). Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek ekstrak etanol daun pepaya Calina (*Carica papaya* L.) terhadap profil darah tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) galur Wistar.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian dimulai Pada bulan Maret sampai April 2021 di laboratorium Struktur dan Fisiologi Hewan, Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi terapan, Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta. Penelitian telah mendapatkan kelayakan etik oleh Komite Etik UAD dengan nomor 012102008.

### Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Pepaya Calina

Daun pepaya Calina dilakukan determinasi di Laboratorium Sistematika Tumbuhan, Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada dengan nama ilmiah *Carica papaya* L. (No: 014900/S.Tb./x/2020). Daun pepaya sebanyak 10 kg diperoleh dari Perkebunan Sewon, Bantul, Daerah Istimewa Yogyakarta Daun pepaya memiliki pertulangan daun yang besar sehingga harus dipisahkan terlebih dahulu agar ekstrak yang didapatkan benar murni daun pepaya. Setelah dihilangkan pertulangan daunnya, dikeringkan dan dijadikan serbuk didapatkan 770 gr berat serbuk. Serbuk dimaserasi menggunakan

2.310 ml etanol 96% hingga diperoleh ekstrak kental semi-padat sebanyak 193 gr dengan warna hijau kehitaman.

### Pemeliharaan dan Perlakuan Hewan Coba

Penelitian menggunakan 20 ekor tikus betina usia 2-3 bulan dengan berat badan  $\pm$  200 gram. Tikus dibagi secara acak menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol (akuades) dan kelompok perlakuan yang masing-masing diberi ekstrak etanol daun Pepaya Calina dengan dosis 200 mg/kg BB, 300 mg/kg BB, dan 400 mg/kg BB selama 30 hari menggunakan sonde lambung 1 mL.

### Pengamatan Profil Darah

Pada hari ke-31 tikus dibius menggunakan eter 10% kemudian sampel darah diambil sebanyak 2 mL melalui *sinus orbitalis* menggunakan pipa hematokrit dan ditampung menggunakan *tube vacutainer*. Sampel yang diperoleh selanjutnya dianalisis menggunakan *hematology analyzer* (Mindray Bc-2800) untuk mengamati kadar eritrosit, hemoglobin, hematokrit, leukosit total, neutrofil, dan limfosit. Sedangkan, untuk mengamati jumlah eosinofil, basofil, dan monosit dibuat preparat apusan darah dengan pewarna giemsa 10% dan diamati melalui mikroskop. Untuk mengetahui nilai rasio N/L (Neutrofil/Limfosit) digunakan rumus persentase neutrofil dibagi persentase limfosit (Prabowo & Nurudhin, 2021).

### Analisis Data

Seluruh parameter perlakuan dilakukan analisis data dengan uji *one way ANOVA*, dan dilanjutkan uji *Duncan* untuk mengetahui perbedaan signifikan antar perlakuan ( $P < 0,05$ ).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstrak etanol daun pepaya memiliki berbagai macam metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan triterpenoid. Senyawa-senyawa tersebut diduga memiliki fungsi dalam

mempengaruhi profil darah tikus. Kandungan lain daun pepaya yaitu protein sekitar 5 hingga 10%, serat (11-13%), karbohidrat (72-78%), kalsium (267-366 mg/100g), magnesium (29-37 mg/100g), zat besi (5,9-6,3 mg/100mg) dan potassium (Nwofia *et al.*, 2012). Daun pepaya yang tumbuh di daerah semi kering seperti Gujarat diketahui juga mengandung lithium, kalium, dan clorin (Vyas *et al.*, 2014). Daun pepaya diketahui juga mengandung vitamin C, vitamin E, alkaloid, karpinin, dan karpanin (Aravind *et al.*, 2013).

Hasil pengamatan profil eritrosit yang terdiri dari jumlah eritrosit, hemoglobin, dan hematokrit (Tabel 1) menunjukkan bahwa efek ekstrak etanol daun Pepaya Calina

berpengaruh signifikan terhadap seluruh kelompok ( $P < 0,05$ ). Jumlah eritrosit belum mengalami perbedaan secara signifikan pada dosis 200 mg/kg BB dibandingkan dengan kontrol, namun jumlah eritrosit terlihat lebih tinggi pada dosis 300 mg/kg BB dibandingkan dengan kontrol ( $P < 0,05$ ) (Tabel 1). Pada dosis 400 mg/Kg BB tidak berbeda nyata dengan kontrol. Kadar Hemoglobin dan hematocrit darah tikus juga memperlihatkan bahwa pada dosis 300 mg/Kg BB lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol ( $P < 0,05$ ). Hasil data tersebut memperlihatkan bahwa terdapat pengaruh terhadap kenaikan jumlah eritrosit, kadar hemoglobin dan hematokrit pada dosis 300 mg/kg BB.

Tabel 1. Profil eritrosit Tikus Wistar setelah pemberian ekstrak etanol daun Pepaya Calina

Perlakuan	Eritrosit ( $\times 10^6$ / $\mu$ L)	Hemoglobin (g/dL)	Hematokrit (%)
Kontrol (akuades)	7,72 $\pm$ 0,82 <sup>a</sup>	13,40 $\pm$ 2,39 <sup>a</sup>	41,60 $\pm$ 8,20 <sup>a</sup>
200 mg/kg BB	7,24 $\pm$ 0,33 <sup>a</sup>	13,88 $\pm$ 0,66 <sup>a</sup>	44,74 $\pm$ 2,98 <sup>ab</sup>
300 mg/kg BB	8,96 $\pm$ 0,85 <sup>b</sup>	16,68 $\pm$ 2,22 <sup>b</sup>	52,14 $\pm$ 5,77 <sup>b</sup>
400 mg/kg BB	7,97 $\pm$ 0,20 <sup>a</sup>	14,92 $\pm$ 1,07 <sup>ab</sup>	45,72 $\pm$ 2,49 <sup>ab</sup>
Sig. Anova	0,009	0,041	0,044

Keterangan: <sup>a-b</sup>Perbedaan pada angka yang diikuti huruf berbeda dalam kolom yang sama menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan. Mean  $\pm$  SD.

Terjadinya peningkatan jumlah eritrosit, kadar hemoglobin, dan hematokrit diduga akibat adanya kandungan senyawa flavonoid pada ekstrak etanol daun Pepaya Calina. Flavonoid mampu meningkatkan eritropoiesis (proses pembentukan eritrosit) pada sumsum tulang belakang dan juga memiliki efek immunostimulan (Restuti *et al.*, 2020). Kandungan zat besi dan vitamin C pada ekstrak etanol daun Pepaya Calina diduga memiliki peran dalam pembentukan dan pematangan eritrosit. Pada sumsum tulang, zat besi berperan dalam pembuatan hemoglobin (Sashmita *et al.*, 2020). Hemoglobin akan berikatan dengan zat besi yang diserap melalui sel mukosa usus dan diikat oleh apoferritin menjadi ferritin (Fe + apoferritin). Pada serum darah ikatan tersebut akan lepas kemudian zat besi ferro diangkut

dalam bentuk transferin (ikatan Fe dengan protein yang mengandung 3-4 mg Fe) yang akan disimpan pada sumsum tulang, hati, dan limfa (Kiriweno *et al.*, 2021). Selain itu, zat besi juga digunakan untuk sintesis hemoglobin dan perombakan eritrosit (Kiriweno *et al.*, 2020).

Kandungan vitamin C pada ekstrak etanol daun pepaya diduga berperan dalam penyerapan zat besi dan pembentukan darah. Vitamin C berperan dengan cara mereduksi ferri menjadi ferro dalam usus halus sehingga zat besi mudah diserap. Pada kondisi tertentu vitamin C akan menghambat pembentukan hemosiderin yang sulit dimobilisasi saat pelepasan zat besi. Absorpsi zat besi akan meningkat empat kali lipat dengan adanya vitamin C yang berfungsi pada pemindahan zat besi dari transferrin (plasma darah) ke



ferritin (hati) (Mahardika & Zuraida, 2016). Selain itu vitamin C dan vitamin E berperan dalam mengatasi radikal bebas dan berpengaruh terhadap kuantitas hemoglobin (Kiriweno *et al.*, 2021). Diduga bahwa ekstrak etanol daun Pepaya calina dosis 300

mg/Kg BB dapat meningkatkan jumlah profil eritrosit tikus wistar. Terdapat penurunan pada dosis 400 mg/Kg BB diduga akibat dosis tinggi yang tidak efektif dalam peranannya meningkatkan profil eritrosit tikus wistar.

Tabel 2. Profil leukosit Tikus Wistar setelah pemberian ekstrak etanol daun Pepaya Calina

Perlakuan	Leukosit (10 <sup>3</sup> /μL)	Neutrofil (%)	Eosinofil (%)	Basofil (%)	Monosit (%)	Limfosit (%)	Rasio N/L
Kontrol	25,24±5,27 <sup>c</sup>	15,70±5,45	5,20±2,78	0,80±0,45	4,60±1,14	84,04±5,97	0,13±0,06 <sup>a</sup>
200 mg/kg BB	19,98±3,24 <sup>bc</sup>	21,04±5,55	4,60±0,89	0,60±0,55	5,80±2,17	79,06±5,76	0,29±0,05 <sup>ab</sup>
300 mg/kg BB	16,10±4,31 <sup>ab</sup>	18,74±10,03	3,40±0,55	0,80±0,45	4,60±1,14	80,68±10,98	0,25±0,16 <sup>ab</sup>
400 mg/kg BB	13,44±4,26 <sup>a</sup>	36,28±25,56	5,40±1,52	0,60±0,55	7,20±1,79	71,50±8,86	0,42±0,19 <sup>b</sup>
Sig. Anova	0,004	0,146	0,263	0,848	0,066	0,141	0,030

Keterangan: <sup>a-c</sup>Perbedaan pada angka yang diikuti huruf berbeda dalam kolom yang sama menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan. Mean ± SD.

Tabel 2 menunjukkan bahwa pada dosis 400 mg/Kg BB (13,44±4,26 x10<sup>3</sup>/μL) memiliki jumlah leukosit total yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol (P<0,05). Jumlah leukosit total pada penelitian masih tergolong dalam kisaran normal dengan kisaran 5-25×10<sup>3</sup>/μL (Zuraidawati *et al.*, 2018). Hasil prosentase neutrophil, eosinophil, basophil, monosit dan limfosit tidak memperlihatkan perbedaan secara signifikan antar perlakuan (P>0,05). Hasil data (tabel 2) menunjukkan bahwa terdapat pengaruh ekstrak etanol daun Pepaya Calina dalam menurunkan jumlah leukosit total tikus wistar. Terjadinya penurunan jumlah leukosit diduga pengaruh senyawa flavonoid pada ekstrak etanol daun Pepaya Calina.

Sudaryono, (2011) menjelaskan bahwa flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan penampung radikal hidroksil dan superoksida di dalam sel darah sehingga dapat melindungi lipid membrane. Flavonoid mampu menghambat pelepasan asam arakhidonat dan enzim lisosim dari neutrofil dan endotel serta menghambat proliferasi dan fase eksudasi dari proses inflamasi (Octasari & Ramayani, 2021). Senyawa ini juga dapat menghambat leukotrin dan hidroksi asam lemak, sehingga produksi LTB4 terhambat.

LTB4 berperan berperan sebagai kemotaksis dari leukosit, eosinofil, monosit dan polimorfonuklear, sehingga jumlah total leukosit pada perlakuan menurun (Miladiyah & Prabowo, 2012).

Diferensiasi leukosit yang terdiri dari neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, dan limfosit diketahui tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok (P > 0,05). Dapat diartikan bahwa ekstrak etanol daun Pepaya Calina tidak berpengaruh nyata terhadap jumlah diferensial leukosit. Jumlah normal neutrofil dan limfosit tikus wistar 12-37% dan 64-84%. Terjadinya peningkatan maupun penurunan jumlah neutrofil dan limfosit merupakan akibat adanya aktifitas respon imun. Pada tikus yang normal, jumlah eosinofil berkisar 1-3 %, basofil 0-1 %, dan monosit berkisar 2-8 % yang akan meningkat akibat adanya patogen (Fitria & Sarto, 2014). Diduga bahwa ekstrak etanol daun pepaya belum mempengaruhi seluruh jenis (diferensiasi) leukosit.

Rasio Neutrofil/Limfosit (N/L) digunakan sebagai parameter untuk mengetahui kondisi stres fisiologis sistem imun (Fitria & Marwayana, 2015). Hasil data (Tabel 2) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun Pepaya Calina (Pepaya

California) berpengaruh terhadap rasio N/L ( $P < 0,05$ ). Diketahui bahwa nilai rasio N/L mengalami peningkatan pada perlakuan jika dibandingkan dengan kontrol, namun masih dalam batas normal (rasio  $N/L < 5$ ; kondisi

fisiologis normal, nilai rasio N/L yang mencapai  $>6$  dapat diindikasikan adanya infeksi serius atau *Systemic Inflammatory Respon Syndrom* (SIRS) (Kartika & Jaludamascena, 2019).

Tabel 3. Profil trombosit Tikus Wistar paska pemberian ekstrak etanol daun Pepaya Calina

Perlakuan	Trombosit ( $10^5/\mu\text{L}$ )
Kontrol	8,22 $\pm$ 2,70
200 mg/kg BB	10,80 $\pm$ 1,14
300 mg/kg BB	11,25 $\pm$ 2,77
400 mg/kg BB	10,25 $\pm$ 2,73
Sig. Anova	0,249

Keterangan: Tidak terdapat perbedaan secara signifikan antar perlakuan ( $P > 0,05$ ). Mean  $\pm$  SD.

Hasil berdasarkan tabel 3 diketahui bahwa jumlah trombosit pada tikus yang telah diberikan ekstrak etanol daun Pepaya Calina pada perlakuan mempunyai jumlah yang lebih tinggi jika dibanding dengan kelompok kontrol tetapi tidak berpengaruh signifikan ( $P > 0,05$ ). Kenaikan kadar trombosit dibandingkan dengan kelompok kontrol diindikasikan karena adanya kandungan senyawa tanin dan flavonoid pada ekstrak etanol daun Pepaya Calina. Kandungan tanin dan flavonoid diduga dapat meningkatkan jumlah megakariosit dalam sumsum tulang sehingga jumlah trombosit dalam meningkat (Muharni *et al.*, 2013).

### SIMPULAN

Kesimpulan penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun Pepaya Calina dapat meningkatkan jumlah eritrosit, hemoglobin dan hematocrit tikus wistar pada dosis 300 mg/Kg BB. Ekstrak etanol daun Pepaya Calina dapat menurunkan jumlah leukosit total dan menaikkan rasio Neutrofil/Limfosit pada dosis 400 mg Kg BB, namun masih dalam batas normal. Ekstrak Etanol daun Pepaya Calina berpotensi sebagai kandidat obat herbal antianemia.

### UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih peneliti sampaikan kepada seluruh pihak yang telah membantu dan atau berkontribusi dalam pelaksanaan dan penyelesaian penelitian ini hingga terbit laporan dan artikel penelitian ini.

### DAFTAR PUSTAKA

- Anindhita, M. A., & Oktaviani, N. (2016). Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan Virgin Coconut Oil (VCO) Sebagai Minyak Pembawa. *Jurnal Pena Medika*, 103-111.
- Aravind, G., Debjit, B., Duraiavel, S., & Harish, G. (2013). Traditional and Medicinal Uses of *Carica papaya*. *Journal Of Medicinal Plants Studies*, 7-15.
- Csom, G., Reiss, T., Feher, S., & Czifrus, S. (2012). Thorium as an Alternative Fuel of SCWRs. *Annals of Nuclear Energy*, 41, 67-78.
- Da-Costa-Rocha, I., Bonlaender, B., Sievers, H., Pischel, I., & Heirich, M. (2014). *Hibiscus sabdariffa* L. a Phytochemical

- and Pharmacological Review. *Journal of Food Chemistry*, 424-443.
- Darmadi, & Permatasari, D. (2018). Perbedaan Jumlah Leukosit Darah EDTA Diperiksa Segera dan Ditunda 2 Jam. *Jurnal Analisis Kesehatan Klinik Sains*, 30-36.
- Fajrina, A., Juniarti, & Stevani, S. (2016). Penetapan Kadar Tanin pada Teh Celup yang Beredar Dipasaran Secara Spektrofotometri UV-Vis. *Jurnal Farmasi Higea*, 133-142.
- Fakidah, N. L., & Putri, K. S. (2016). Faktor-Faktor yang Berhubungan Dengan Status Hemoglobin pada Remaja Putri. *Maternal*, 60-61.
- Febrianti, N., Rohmana, M., Yuniarto, I., & Dhaniaputri, R. (2016). Perbandingan Aktivitas Antioksidan Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) dan Buah Jambu Biji Merah (*Psidium guajava* L.). *Prosiding Seminar Nasional II* (pp. 1217-1224). Prodi Pendidikan Biologi FKIP dengan Pusat Studi Lingkungan dan Kependudukan (PSLK) Universitas Muhammadiyah Malang.
- Fitria, L., & Marwayana, O. N. (2015). Potensi Propolis Sebagai Imunodulator pada Tikus (*Rattus novergicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar yang Diinduksi Penisilin-G. *Jurnal Biogenesis*, 124-131.
- Hidayati, S., Kusumawati, e., Lusiana, N., & Mustika, I. (2019). Anemia Defisiensi Besi dan Indeks Masa Tubuh Terhadap Siklus Menstruasi Remaja. *Jurnal Kesehatan*, 30-40.
- Kartika, A., & Jaludamascena, A. (2019). Pengaruh Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L), Merr) terhadap Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) pada Mencit Balb/C yang Diinfeksi Salmonella Typhimurium. *Jurnal Medica Arteriana*, 22-28.
- Kemenkes. (2013). *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS)*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kiriweno, G. W., Unitly, A. J., & Maniharapo, M. (2021). Efek Pemberian Ekstrak Etanol Rumput Kebar (*Biopythum petersianum* Klotzsch) Terhadap Kadar Hemoglobin dan Nilai Hematokrit (PCV) Tikus *Rattus novergicus* Terpapar Asap Rokok. *Jurnal Kalwedo Sains (KASA)*, 24-33.
- Kristianti, S., & Wibowo, A. (2014). Hubungan Anemia dengan Siklus Mestrusi pada Remaja Putri di SMA Negeri I Imogiri Bantul Yogyakarta.
- Mahardika, N. P., & Zuraida, R. (2016). Vitamin C pada Pisang Ambon (*Musa parasidiaca* S.) dan Anemia Defisiensi Besi. *Jurnal Majority*, 124-127.
- Mathews, J. H. (1992). *Numerical Methods for Mathematics, Science and Engineering*. New Jersey: Prentice Hall.
- Mayang, A., Liliawati, & Kurnia, W. (2020). Pengaruh Pemberian Ekstrak Rumput Laut Coklat (*Sargassum duplicatum*) Terhadap Peningkatan Kadar Hematokrit pada Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus novergicus*) Anemia yang Diinduksi NaNO<sub>2</sub>. *Oceana Biomedical Journal*, 103-115.
- Miladiyah, I., & Prabowo, B. R. (2012). Ethanolic Extract of *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis Leaves Improved Wound Healing in Guinea Pigs. *Journal universa Medicina*, 4-11.
- Muharni, S., Almahti, & Martini, R. S. (2013). Efek Penggunaan Suplemen Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn.) dan Angkak (*Monascus purpureus*) dalam Meningkatkan Trombosit pada Demam Berdarah Dengue (DBD) di Instalasi Rawat Inap Ilmu Penyakit Dalam RSUP. DR. M. Djamil Padang. *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 57-61.

- Naggayi, M., Nozmo, & Ezekiel, I. (2015). The Protective Effect of Aqueous Extract on *Carica papaya* Seeds in Paracetamol Induced Nephrotoxicity in Male Wistar Rats. *African Health Sciences*, 598-605.
- Ningsih, D. A., & Lestari, F. A. (2020). Hubungan Konsumsi Tablet Fe dengan Kadar Hb pada Remaja Putri SMP N 19 Kota Bengkulu. *CHMK Midwifery Scientific Journals*, 134-140.
- Nwofia, G. E., Ojmelukwe, P., & Eji, C. (2012). Chemical Composition Of Leaves, Fruit Pulp, and Seed in Some *Carica papaya* L. Morphotypes. *International Journal of Medicine Arom Plants*, 200-206.
- Octasari, P. M., & Ramayani, S. L. (2021). Potensi Hidrogel Ekstrak Etanol Daun Kuda (*Stachytarpheta jamaicensis* L. Terhadap Proses Penyembuhan Ulkus Diabetikum pada Rattus novergicus Galur Wistar. *Jurnal Wiyata*, 23-34.
- Prabowo, N. A., & Nurudhin, A. (2021). Pengaruh Ekstrak Daun *Moringa oleifera* Terhadap Mean Platelet Volume dan Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio pada Pasien Autoimun. *Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia*, 355-364.
- Rahmayanti, R., Mariati, U., & Susilawati, N. (2019). Perbedaan Efektifitas Pemberian Tablet Fe Plus Jambu Biji Merah Dibandingkan dengan Tablet Fe Terhadap Kadar Hemoglobin Ibu Hamil Anemia. *Jurnal Kesehatan Mercusuar*, 29-36.
- Restuti, A. N., Yulianti, A., & Lindawati, D. (2020). Efek Minuman Coklat (*Theobroma cacao* L.) Terhadap Peningkatan Jumlah Eritrosit dan Kadar Hemoglobin Tikus Putih Anemia. *Jurnal Gizi Indonesia (The Indonesian Journal of Nutrition)*, 79-84.
- Rosnizar, Eriani, K., Ramli, I. M., & Muliani, F. (2015). Uji Efek Immunostimulan Buah Kurma (*Phoenix dactylifera*) pada Mencit Jantan (*Mus musculus*) Galur Balb/C. *Prosiding Seminar Nasional Biotik*, (pp. 293-297).
- Sashmita, G., Putra, I. G., & Widyawati, N. (2020). Pengaruh Ekstrak Batang dan Daun Pakis SAYUR (*Diplazium esculentum*) Terhadap Kadar Hemoglobin, Hematokrit, dan Jumlah Eritrosit pada Tikus Putih Jantan yang Disuntikan Natrium Nitrit (NaNO<sub>2</sub>). *Bali International Scientific Forum*, 65-69.
- Sudaryono, A. (2011). Uji Aktivitas Senyawa Flavonoid Total dari *Gyura Segetum* (LOUR) Terhadap Peningkatan Eritrosit dan Penurunan Leukosit pada Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Exacta*, 8-16.
- Sudjarwo, T. (2014). *Fitoremediasi Air Limbah Domestik*. Bandung, Jawa Barat, Indonesia: International Journal of Environmental Biology.
- Sugeng, M. E., Gumay, R., & Bakri, S. (2019). Efek Pemberian Ekstrak Daun *Carica pubescens* Terhadap Jumlah Leukosit pada Tikus Sprague Dawley yang Diinduksi Azozymetahne: Studi di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu 4 Universitas Gadjah Mada. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 171-177.
- Usmayani, S. N., Basuki, E., & Yasa, W. S. (2015). Penggunaan Kalium Permanganat (KMnO<sub>4</sub>) pada Penyimpanan Buah Pepaya California (*Carica papaya* L.). *Pro Food (Jurnal Ilmu dan Teknologi Pangan)*, 49-55.
- Vyas, J. S., Khatri, T. T., Ram, V., Dave, P. N., & Joshi, S. (2014). Biochemical Constituents in Leaf of *Carica papaya* Ethnomedicinal Plant of Kachchh Region. *International Letters of Natural Sciences*, 16-20.





- Wahdaniah, & Tumpuk, S. (2018). perbedaan Penggunaan Antikoagulan K2EDTA dan K3EDTA Terhadap Hasil Pemeriksaan Indeks Eritrosit. *Jurnal Laboratorium Khatulistiwa*, 114-118.
- Yuhanna, W. L., & Dewi, N. K. (2016). Optimalisasi Produktifitas Lahan Kritis Melalui Pembudidayaan Pepaya *Calina* di Desa Sentono Kecamatan Ngrambe. *Jurnal Terapan ABDIMAS*, 18-22.
- Zemansky, M. W., & Dittman, R. H. (1986). *Kalor dan Termodinamika*. Bandung: Penerbit ITB.
- Zuraidawati, Darmawi, & Sugito. (2018). Jumlah Leukosit dan Eritrosit Tokus Putih (*Rattus novergicus*) yang Diberi Ekstrak Etanol Bunga Sirsak (*Annona muricata* L.). *Prosiding Seminar Nasional Biotik*, (pp. 588-593).