



PERJANJIAN PELAKSANAAN KERJA SAMA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
DENGAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA



Nomor: 2818/UN5.2.1.11/KPM/2023

Nomor:

Pada hari Senin, tanggal Delapan bulan Mei tahun Dua Ribu Dua Puluh Tiga (08-05-2023), yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Khairunnisa, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt.
Jabatan : Dekan
Satuan kerja : Fakultas Farmasi
Alamat : Jl. Tri Dharma No.5 Pintu 4, Kampus USU Medan 20155

Selanjutnya disebut PIHAK KESATU

Nama : Dr. Apt. Shaum Shiyan, M.Sc
Jabatan : Dosen
Instansi : Universitas Sriwijaya
Alamat : Jl. Raya Palembang - Prabumulih No.Km. 32, Indralaya Indah, Kec. Indralaya, Kabupaten Ogan Ilir, Sumatera Selatan 30862

Selanjutnya disebut PIHAK KEDUA

PIHAK KESATU dan PIHAK KEDUA secara bersama-sama disebut PARA PIHAK.

Staf pengajar Program Studi Sarjana Farmasi dari PIHAK KESATU atas nama Sony Eka Nugraha, S.Farm, M.Si, Apt. melaksanakan kolaborasi penelitian dengan staf pengajar Program Studi Farmasi PIHAK KEDUA atas nama Dr. Apt. Shaum Shiyan, M.Sc pada bulan Januari 2023 s/d Desember 2023 dengan judul penelitian **“Pengembangan Ekstrak Terstandar Daun Pepaya (Carica Papaya L.) Sebagai Anti Anemia dan Anti Trombositopenia: Optimasi Ekstraksi Kaya Polifenol dan Kajian Farmakodinamik”**. Penelitian ini merupakan pendanaan penelitian World Class University (WCU) Universitas Sumatera Utara tahun 2023.

Demikian perjanjian pelaksanaan kerja sama ini dibuat dan ditandatangani oleh PARA PIHAK untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.



PIHAK KESATU,
Khairunnisa, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt.

PIHAK KEDUA,

Dr. Apt. Shaum Shiyan, M.Sc

LAPORAN AKHIR PROGRAM PENELITIAN *WORLD CLASS UNIVERSITY*
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
SKEMA PENELITIAN KOLABORASI NON PTN-BH



Pengembangan Ekstrak Terstandar Daun Pepaya (*Carica Papaya L.*) Sebagai Anti Anemia Dan Anti Trombositopenia: Optimasi Ekstraksi Kaya Polifenol dan Kajian Farmakodinamik

Development of Standardized Papaya Leaf Extracts (*Carica Papaya L.*) as Anti-Anemia and Anti-Thrombocytopenia: Optimization of Polyphenol-Rich Extractions and Pharmacodynamic Study

Tim Peneliti:

- Ketua** : Sony Eka Nugraha., S.Farm., M.Si., Apt (NIDN. 001107920)
Anggota : 1. Marianne, S.Si., M.Si, Apt (NIDN. 0020058001)
Mitra : Aji Najihudin, *M.Farm.Apt (Universitas Garut)*
: Nikmatul Ikhrom E. J. S.Farm., M.Farm-Klin., Apt.
(Universitas Surabaya)
Dr. Shaum Shiyon, S.Farm, M.Sc., Apt. (Universitas Sriwijaya)

Jumlah dana yang diusulkan : Rp. 60.000.000,-
Jumlah dana yang disetujui : Rp. 42.000.000,-

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
30 JUNI 2023**

RINGKASAN

Laporan akhir penelitian World Class University tahun anggaran 2022 memuat laporan penelitian dan progres publikasi/ output yang dihasilkan.

Penelitian mengenai optimasi ekstraksi kaya polifenol dan pengujian farmakodinamik daun pepaya terhadap kondisi anemia dan trombositopenia. Prosedur pengujian efek anti anemia diawali dengan induksi tikus menggunakan Fenilhidrazin (60 mg/kgBB) secara intra peritoneal selama 3 hari, setelah dilakukan induksi penurunan jumlah eritrosit, tikus diberi ekstrak kaya polifenol daun pepaya selama 20 hari peroral. Pada hari ke 21 darah tikus diambil melalui vena cava inferior, kemudian diukur profil hematologi, Hemoglobin, Eritropoetin, trombopoetin, Malondialdehyde. Pengujian in vivo menunjukkan bahwa ekstrak kaya polifenol pepaya berpotensi sebagai antianemia dan antitrombositopenia. Dosis uji pada konsentrasi 100 dan 200 mg/kgBB perlakuan menunjukkan peningkatan profil hematologi yang berbeda nyata dengan kontrol negatif ($p < 0,05$). Dosis 100 mg dan 200 mg/kg BB berpotensi menjadi kandidat agen antitrombositopenik dan antianemia.

Penelitian ini masih berupa draft (Q2) yang akan di publikasi di jurnal Pharmacia Q2 dengan bukti pada link berikut: <https://drive.google.com/drive/folders/1EF-v9qFuGkUe5P51liZ6Z8sfdhFyOP9?usp=sharing>

Luaran tambahan yang diperoleh adalah penandatanganan IA antara peneliti dan mitra yang asih dalam proses pengajuan ke pimpinan fakultas drat terlampir:

Kata kunci: Anemia, Daun Pepaya, Ekstrak Kaya Polifenol tromositopenia,
Luaran/ output: article jurnal (Scopus Q2 Pharmacia); dan IA,

PENDAHULUAN

Anemia dan Trombositopenia merupakan kondisi kelainan pada darah yang banyak terjadi. Kondisi anemia dan trombositopenia dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti infeksi, defisiensi vitamin dan mineral ataupun kondisi penyakit autoimun. Anemia merupakan keadaan menurunnya kadar hemoglobin, hematokrit, dan jumlah sel darah merah di bawah nilai normal (1). Trombositopenia atau defisiensi trombosit, didefinisikan sebagai keadaan dimana trombosit dalam sistem sirkulasi jumlahnya dibawah normal (150.000-350.000/ μ l darah) (2). Pada pasien trombositopenia terdapat perdarahan baik kulit seperti patekia atau perdarahan mukosa mulut. Hal ini mengakibatkan hilangnya kemampuan tubuh untuk melakukan mekanisme homeostatis secara normal (3).

Dalam upaya pengobatan anemia dan trombositopenia, masyarakat Indonesia seringkali menggunakan tanaman yang dipercaya dapat menyembuhkan anemia dan trombositopenia salah satunya yaitu daun pepaya. Tumbuhan ini selain memiliki manfaat yang banyak juga mudah ditemukan dan relatif murah. Di Sumatera Utara sendiri pohon pepaya memiliki angka produksi yang cukup tinggi (4). Menurut Milind dan Gurditta pada 2011 tanaman pepaya (*Carica papaya*) termasuk dalam famili Caricaceae telah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional. Daun pepaya mengandung alkaloid, karpainin, karpain, pseudokarpain, vitamin C dan E, dan karposid. Daun pepaya juga mengandung mineral seperti kalium, kalsium, magnesium, tembaga, zat besi, zink, dan mangan (5). Beberapa penelitian telah mengidentifikasi aktivitas daun pepaya sebagai anti anemia, dan diketahui senyawa polifenol berperan dalam aktivitas hematopoiesis, namun belum ada diuji aktivitas dari ekstrak yang telah dioptimasi proses ekstraksi sehingga menghasilkan ekstrak yang kaya akan polifenol (*polyphenol rich extract*).

Berdasarkan uraian diatas maka tujuan khusus dari penelitian ini ditujukan untuk menggali potensi manfaat dari daun pepaya sebagai agen antianemia dan anti trombositopenia, dimana ekstrak kaya polifenol daun pepaya akan diujikan aktivitasnya. Pada penelitian ini pengujian dilakukan secara *invivo* menggunakan tikus sebagai hewan uji. Tikus yang diuji diinduksi menggunakan heparin untuk model trombositopenia, sedangkan untuk model anemi menggunakan penginduksi fenilhidrazin.

Penelitian yang akan dilaksanakan ini sejalan dengan fokus dan tema penelitian yang mengacu kepada Rencana Induk Penelitian Universitas Sumatera Utara Tahun 2021-2025 dimana bidang unggulan penelitian dikemas dalam suatu program yang disebut TALENTA (Tropical Science and Medicine, Agroindustry, Local Wisdom, Energy (sustainable), Natural Resources (biodiversity, forest, marine, mine, tourism), Technology (appropriate) dan Arts (ethnic)). Fokus riset *Tropical Science and Medicine* yang dikembangkan ini menitikberatkan pada potensi Universitas Sumatera Utara itu sendiri dan wilayah Sumatera Utara. Tingkat kesiapan teknologi (TKT) penelitian ini adalah 2 dan yang akan di capai adalah 3.

Luaran penelitian ini berupa jurnal internasional terindeks **Scopus (Q2)**: Pharmacia. Sedangkan luaran jangka panjang adalah dapat dimanfaatkan untuk pengobatan anemia dan trombositopenia yang aman digunakan. Selain itu, hasil penelitian ini diharapkan juga dapat menambah kualitas dan kuantitas bahan kuliah dalam mata ajar Farmakologi dan Biologi.

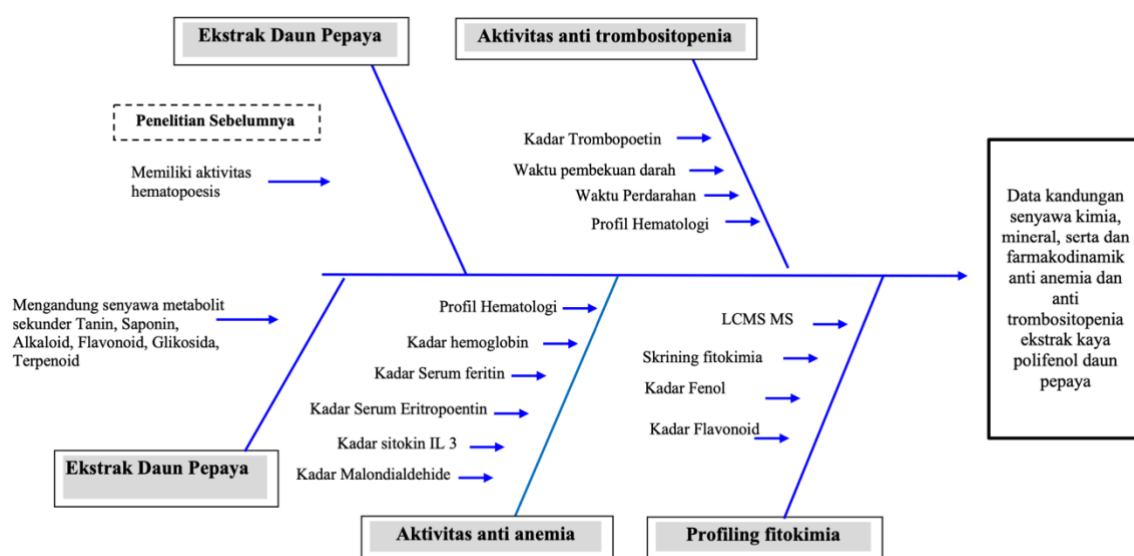
BAHAN DAN METODE

Lokasi Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi, Laboratorium Farmakologi, dan Laboratorium Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara dan Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara.

Rancangan Penelitian

Penelitian ini dirancang dalam jangka waktu 2 (dua) tahun anggaran. Diagram *fish bone* penelitian ini disajikan pada Gambar 1.



Gambar 2. *Fishbone* diagram penelitian

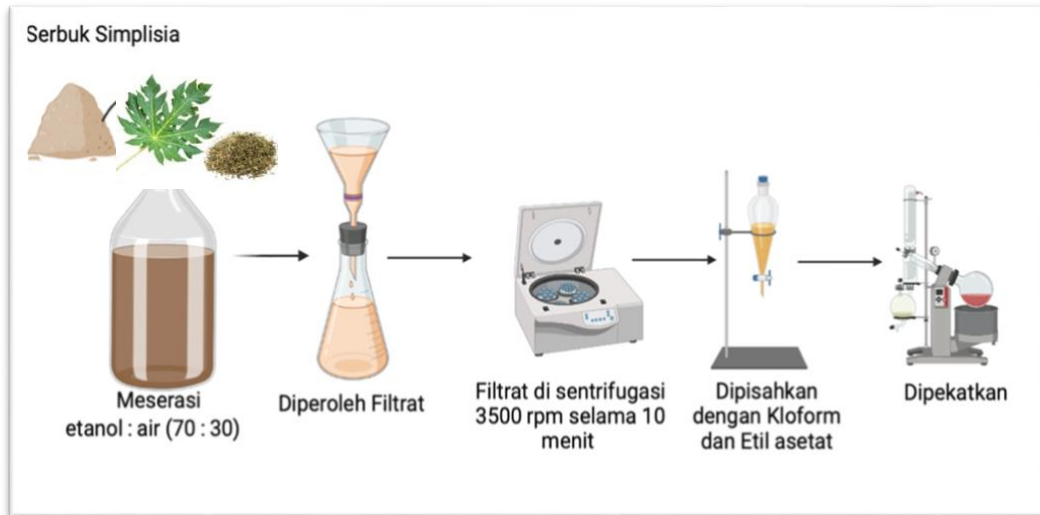
Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan adalah ekstrak kaya polifenol daun pepaya, Fenilhidrazin, Heparin (invcloct), Elisa kit IL-3, Elisa Kit Eritropoetin, Elisa Kit Trombopoetin, TCA-TBA Reagen, Alat yang digunakan adalah alat-alat gelas laboratorium, *microtiration plate* 96, microtube, mortir dan stamfer, neraca listrik, oral sonde, Atomic Absorption Spectrofotometer, Elisa Reader, Sysmex *Automated Hematology Analyzer* XN 450 dan Coatron® A4 *Fully Automated Hemostasis Analyzer*, Spektrofotomer UV-Vis. Hewan yang digunakan adalah tikus dengan berat 150-180 gram yang diperoleh dari Fakultas Farmasi USU.

Prosedur Penelitian

Pembuatan Ekstrak kaya polifenol Daun pepaya

Persiapan ekstrak kaya polifenol (EKP) dilakukan seperti yang dijelaskan sebelumnya dengan modifikasi (6). Secara singkat, 300 g bubuk daun kering diekstraksi dengan maserasi dengan etanol : air (70 : 30, v/v) dengan pengadukan konstan pada suhu 25°C dan disaring setelah 24 jam. Prosedur ini diulang dua kali, dengan total tiga ekstraksi. Filtrat kemudian digabungkan dan disentrifugasi pada 3500 rpm selama 10 menit pada suhu kamar. Supernatan dipekatkan dalam rotary evaporator pada suhu 38°C untuk mendapatkan ekstrak hidroetanol (EHE). EHE dipartisi dengan kloroform (1 : 1 v/v; 3x), dengan partisi berikutnya dari fase air dengan etil asetat (1 : 1 v/v; 3x). Fraksi etil asetat dipekatkan di bawah vakum dan diliofilisasi, menghasilkan ekstrak yang diperkaya polifenol.

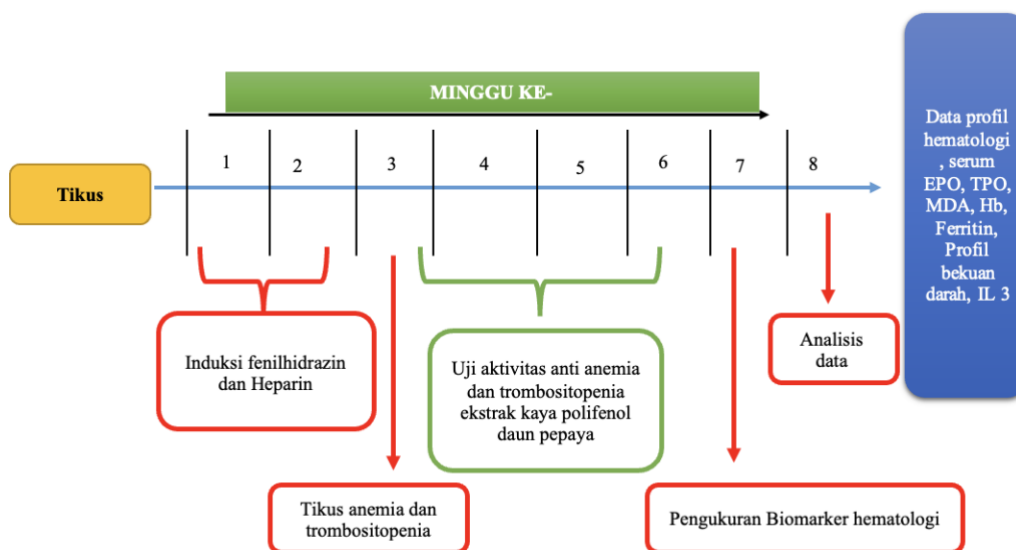


Gambar 3. Proses Pembuatan Ekstrak Kaya Polifenol

Pengujian Aktivitas Farmakodinamik Anti Anemia dan Anti trombositopenia

Prosedur pengujian efek anti anemia diawali dengan induksi tikus menggunakan Fenilhidrazin (60 mg/kgBB) secara intra peritoneal selama 3 hari (7). Setelah dilakukan induksi penurunan jumlah eritrosit, kemudian dilanjutkan dengan pemberian ekstrak kaya polifenol daun pepaya pada dosis 50, 100 dan 200 mg/kg BB selama 20 hari peroral. Pada hari ke 21 setelah pemberian ekstrak kaya polifenol daun pepaya, darah tikus melalui vena cava inferior, kemudian diukur profil hematologi, Hemoglobin, serum ferritin, Eritropoetin, IL3, Malondialdehyde dan Gambaran morfologi sel darah merah.

Prosedur pengujian anti trombositopenia diawali dengan induksi tikus menggunakan heparin dengan dosis 2000 IU/KgBB secara subkutan selama 10 hari (8). Setelah dilakukan induksi penurunan jumlah trombosit, tikus diberi ekstrak kaya polifenol daun pepaya pada dosis 50, 100 dan 200 mg/kg BB selama 20 hari. Pada hari ke 21 setelah pemberian ekstrak kaya polifenol daun pepaya, dilakukan pengukuran waktu perdarahan menggunakan metode Duke dan pengukuran waktu pembekuan darah menggunakan metode Lee and White, selanjutnya dilakukan pengukuran profil hematologi, Trombopoetin, IL 3, Prothrombine Time, dan Active Partial Thromboplastin Time. Adapun rancangan uji dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Desain Uji

Standarisasi Ekstrak

Standarisasi ekstrak meliputi pengukuran kandungan Asam Folat, Zat Besi, Kalsium, Betanin, dan Vitamin K. serta dilakukan standarisasi parameter non spesifik yang di persyaratkan oleh BPOM Republik Indonesia(9)

Analisis Data

Data hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan program Graphpad Prism dengan uji ANAVA satu arah dan untuk mengetahui perbedaan rata-rata diantara perlakuan. Jika terdapat perbedaan, dilanjutkan dengan menggunakan uji *Tukey HSD* untuk mengetahui variabel mana yang memiliki perbedaan. Berdasarkan nilai signifikansi ($p < 0,05$) dianggap signifikan

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakterisasi

Karakteristik makroskopis simplisia berupa daun, warna hijau, berbau khas, memiliki rasa pahit. Hasil pemeriksaan kadar air, kadar sari larut air, kadar sari larut etanol, kadar abu total dan kadar abu yang tidak larut asam simplisia dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Hasil pemeriksaan karakterisasi simplisia daun pepaya

No.	Pemeriksaan	Hasil (%)
1.	Kadar Air	7,5
2.	Kadar sari larut air	32,11
3.	Kadar sari larut etanol	20,12
4.	Kadar abu total	2,78
5.	Kadar abu tidak larut asam	0,92

Pemeriksaan karakterisasi simplisia bertujuan untuk melihat persyaratan karakteristik suatu bahan obat yang berasal dari bahan alam. Kadar air simplisia ditetapkan untuk menjaga kualitas simplisia karena kadar air berkaitan dengan kemungkinan pertumbuhan jamur atau kapang. Hasil yang diperoleh dari penetapan kadar air diperoleh kurang dari 10% adalah 7,5%. Kadar air yang melebihi 10% dapat menjadi media yang baik untuk pertumbuhan mikroba, keberadaan jamur atau serangga, sehingga mutu simplisia menurun (10). Penetapan kadar sari simplisia daun pepaya dilakukan menggunakan dua pelarut, yaitu air dan etanol. Penetapan kadar sari larut air adalah untuk mengetahui kadar senyawa kimia bersifat polar yang terkandung di dalam simplisia, sedangkan kadar sari larut dalam etanol dilakukan untuk mengetahui kadar senyawa larut dalam etanol, baik senyawa polar maupun senyawa non polar. Hasil penetapan kadar sari daun pepaya menunjukkan kadar sari yang larut dalam air sebesar 32,11%, sedangkan kadar sari yang larut dalam etanol sebesar 20,12%. Penetapan kadar abu total dilakukan untuk mengetahui kadar senyawa anorganik dalam simplisia seperti Mg, Ca, Na dan Pb, sedangkan penetapan kadar abu tidak larut dalam asam untuk mengetahui kadar senyawa yang tidak larut dalam asam misalnya silika (11). Penetapan kadar abu pada simplisia daun pepaya menunjukkan kadar abu total sebesar 2,78% dan kadar abu tidak larut dalam asam sebesar 0,92%. Monografi simplisia daun pepaya tidak terdaftar di buku *Materia Medica Indonesia* (MMI), sehingga perlu dilakukan pembakuan secara nasional mengenai parameter karakterisasi simplisia daun pepaya.

Ekstraksi kaya polifenol

Hasil ekstraksi 500 g simplisia daun pepaya dengan cara meserasi etanol: air (70:30) dan dilanjutkan dengan modifikasi proses seperti pada gambar 1. Ekstrak kaya polifenol daun pepaya yang diperoleh sebanyak 78,32 g.

Skrining Fitokimia

Hasil skrining fitokimia terhadap simplisia dan ekstrak daun pepaya dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil skrining fitokimia serbuk simplisia dan ekstrak daun pepaya

No.	Pemeriksaan	Simplisia	Ekstrak
1.	Flavonoid	+	+
2.	Alkaloid	+	+
3.	Saponin	+	+
4.	Tanin	+	+
5.	Glikosida	+	+
6.	Steroid/triterpenoid	+	-

Keterangan :

(+) : mengandung golongan senyawa

(-) : tidak mengandung golongan senyawa

Pada Tabel 2 di atas menyatakan bahwa serbuk simplisia dan ekstrak etanol daun pepaya mengandung golongan senyawa kimia yaitu flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, glikosida, namun pada ekstrak tidak ditemukan senyawa steroid/triterpenoid.

Determinasi Senyawa fitokimia menggunakan LCMS-MS

Hasil identifikasi kandungan senyawa fitokimia ekstrak etanol daun pepaya menggunakan LCMS- MS (Waters Acquity TQD LC/MS/MS)-- * Data akan tersedia kemudian (*masih dalam proses antrian pengujian*)

Determinasi Total Fenol

Kadar total fenol dihitung dengan mensubstitusikan nilai absorban (y) sampel larutan ekstrak etanol kulit buah pisang barangan pada panjang gelombang maksimum ke dalam persamaan regresi linear $y = ax + b$ yang diperoleh dari kurva kalibrasi asam galat sehingga diperoleh konsentrasinya (x). Nilai x kemudian disubstitusikan dalam rumus perhitungan kadar total fenol. Kadar rata-rata total fenol dapat dilihat pada Tabel 3

Tabel 3. Hasil Penentuan Kadar Total Fenol pada Ekstrak Daun pepaya

Sampel	Total Phenol Content (mg GAE/g sample)	Mean Total Phenol Content (mg GAE/g sample)
Daun Pepaya	40,8639	41.3256 ± 0.4792
	41,2923	
	41,8207	

Pengukuran kadar total fenol ekstrak etanol kulit buah pisang barangan didasarkan pada kurva standar asam galat. Kadar total fenolik ekstrak etanol kulit buah pisang barangan adalah 41.3256 ± 0.4792 GAE/g. Senyawa fenol adalah kelompok molekul yang besar dan beragam, yang mempunyai perbedaan dari metabolit sekunder aromatik pada tanaman. Senyawa fenol memiliki aktivitas biologis termasuk sifat antioksidan. Kemampuan antioksidan sebagai penangkap radikal bebas dikaitkan dengan kemampuan antioksidan tersebut sebagai pendonor proton maupun elektron. Berbagai senyawa fenolik dapat berperan terhadap penangkapan radikal bebas dengan kapasitas yang berbeda-beda (12).

Determinasi Total Flavonoid

Kadar total flavonoid dihitung dengan mensubstitusikan nilai absorban (y) sampel larutan ekstrak etanol kulit buah pisang barangan pada panjang gelombang maksimum ke dalam persamaan regresi linear $y = ax + b$ yang diperoleh dari kurva kalibrasi kuersetin sehingga diperoleh konsentrasinya (x). Nilai x kemudian disubstitusikan dalam rumus perhitungan kadar total flavonoid. Pengukuran kadar total flavonoid dilakukan dengan pengulangan sebanyak 3 kali dan diambil rata – ratanya seperti ditunjukkan dalam Tabel 4

Tabel 4. Hasil Penentuan Kadar Total Flavonoid pada Ekstrak pepaya

Sampel	Total Flavonoid (mg QE/g sample)	Mean Total Flavonoid (mg QE/g sample)
Daun pepaya	12,737	12,87± 0,3387
	12,6353	
	13,2663	

Menurut tabel diatas, dapat disimpulkan bahwa kadar total flavonoid yang terdapat dalam ekstrak etanol kulit buah pisang barangan sebesar $12,87 \pm 0.3387$ QE/g ekstrak. Flavonoid seperti kuersetin diketahui sebagai antioksidan yang potensial. Aktivitas sebagai antioksidan dimiliki oleh sebagian besar flavonoid disebabkan adanya gugus hidroksi fenolik dalam struktur molekulnya. Ketika senyawa - senyawa ini bereaksi dengan radikal bebas, mereka membentuk radikal baru yang distabilkan oleh efek resonansi inti aromatik (13)

Determinasi Antioksidan

Keberadaan antioksidan dalam tumbuhan akan menetralkan radikal DPPH dengan melepaskan elektron kepada DPPH, sehingga menghasilkan perubahan warna dari ungu menjadi kuning (Molyneux, 2004) Pengujian aktivitas antioksidan ekstrak daun pepaya dilakukan pada menit ke-30 setelah penambahan reagen DPPH dengan konsentrasi masing-masing ekstrak.

Table 5. Aktivitas antioksidan

No	Sample Concentration (µg/ml)	absorbance	% Inhibition	Regression equation	IC50 (µg/ml)
1	0	0,9943	0	$y = 0.89504x + 13.7572$	40.49
2	6,25	0,8147	18,06296	$r^2 = 0.9933$	µg/ml
3	12,5	0,7112	28,47229		
4	25	0,5631	43,36719		
5	50	0,2842	71,41708		
6	100	0,0533	94,63944		

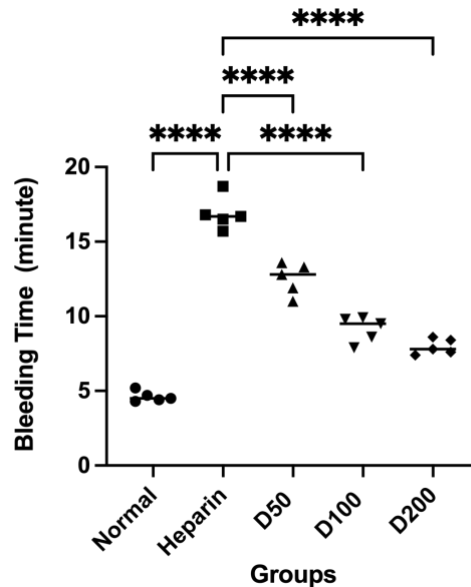
Uji aktivitas hemostasis secara *in vivo*

Uji aktivitas hemostasis secara *in vivo* dilakukan dengan menginduksi tikus percobaan menggunakan Heparin. Tujuan dari penginduksian menggunakan heparin adalah untuk menurunkan nilai trombosit pada hewan coba. *Heparin-Induced Thrombocytopenia* (HIT) atau trombositopenia imbas heparin disebabkan oleh terbentuknya antibodi terhadap kompleks protein yang spesifik terhadap trombosit, *platelet factor 4 (PF4)-heparin complex* sehingga terjadi penurunan jumlah trombosit. Hewan uji tikus diinduksi menggunakan heparin dengan dosis 2000 IU/KgBB secara subkutan selama 10 hari (14).

Pengujian aktivitas hemostasis secara *in vivo* adalah untuk membandingkan mekanisme dan efek peningkatan jumlah trombosit serta hubungannya terhadap parameter gangguan hemostasis. Uji aktivitas hemostasis *in vivo* meliputi pengukuran waktu perdarahan, kadar TPO dan jumlah trombosit dan *Prothrombine Time*

Hasil waktu perdarahan dengan metode Duke

Pengujian aktivitas koagulan ekstrak etanol daun pepaya secara *in vivo* dilakukan dengan metode Duke dengan mengukur waktu perdarahan (menit). Hasil yang diperoleh pada uji aktivitas hemostasis berupa parameter waktu perdarahan dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Hasil waktu perdarahan tikus secara *in vivo*

Keterangan : Asterisk * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$, **** $P \leq 0.0001$ represents significant differences to heparin group and NS represent not significant ($P > 0.05$)

Berdasarkan hasil pengujian diperoleh nilai waktu perdarahan yang telah dibagi menjadi beberapa kelompok perlakuan, data yang diperoleh kemudian diuji menggunakan program SPSS untuk mengetahui signifikansinya jika dibandingkan kelompok kontrol normal dan kelompok kontrol negatif. Berdasarkan data tersebut terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok kontrol normal dan kontrol negatif, hal ini menyatakan bahwa pemberian injeksi heparin dengan dosis 2000UI/Kgbb selama 10 hari dapat memperpanjang waktu perdarahan. *Heparin-Induced Thrombocytopenia* (HIT) atau Trombositopenia imbas Heparin disebabkan oleh terbentuknya antibodi terhadap kompleks protein yang spesifik terhadap trombosit, *platelet factor 4 (PF4)-heparin complex* sehingga terjadi penurunan jumlah trombosit (15). Trombositopenia dapat meningkatkan waktu perdarahan, jumlah trombosit yang rendah menyebabkan proses hemostasis secara normal terganggu sehingga terjadi peningkatan waktu perdarahan (16).

Hasil pengujian statistik waktu perdarahan tikus pada beberapa variasi peningkatan dosis EEUB dosis 50 mg/kg bb, 100 mg/kg bb dan 200 mg/kg bb berbeda secara signifikan ($p < 0,05$) terhadap kelompok kontrol negatif, hal ini menyatakan bahwa pemberian EEUB dapat menurunkan waktu perdarahan tikus yang diinduksi heparin.

Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) atau Trombositopenia imbas Heparin disebabkan oleh terbentuknya antibodi terhadap kompleks protein yang spesifik terhadap trombosit, *platelet factor 4 (PF4)-heparin complex* sehingga terjadi penurunan jumlah trombosit (17). Trombositopenia dapat meningkatkan waktu perdarahan, jumlah trombosit yang rendah menyebabkan proses hemostasis secara normal terganggu sehingga terjadi peningkatan waktu perdarahan (18).

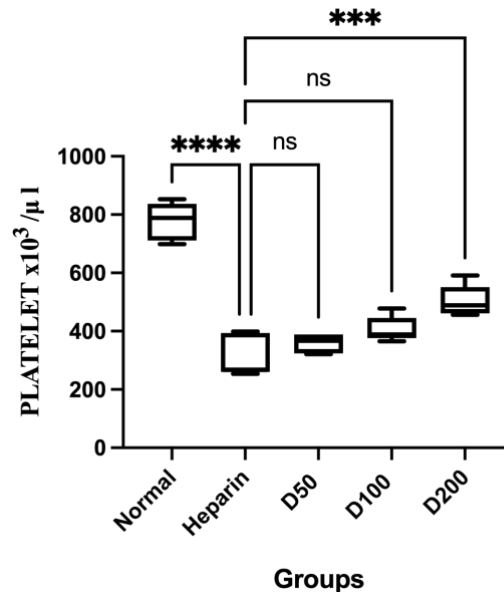
Kandungan senyawa metabolit sekunder tanin dapat menurunkan waktu perdarahan. Tanin dapat menyebabkan kontraksi jaringan dan kapiler yang rusak dengan efek astringennya serta dapat mempercepat penggumpalan darah (19). Tanin merupakan salah satu golongan senyawa metabolit sekunder yang memiliki efek dalam pro-koagulasi darah pada suatu ekstrak. Tanin apabila digunakan secara oral dapat bersifat vasoprotektif. Tanin juga memiliki efek adstringen, yaitu vasokonstriksi pada pembuluh darah kecil yang merupakan salah satu parameter penting dalam hemostasis, sehingga tanin dapat bermanfaat sebagai hemostatik dan menurunkan waktu perdarahan. (20)

Pada penelitian ini menggunakan heparin sebagai penginduksi, pemberian heparin pada dosis supratherapi dapat memperpanjang PT yang merupakan *marker* adanya gangguan pada jalur koagulasi ekstrinsik. Daun pepaya mengandung vitamin K (21). Vitamin K yang merupakan kofaktor koagulasi darah yang dapat menurunkan waktu perdarahan (12). Vitamin K berperan pada kofaktor untuk beberapa faktor koagulasi dalam jalur koagulasi intrinsik dan ekstrinsik (23). Vitamin K juga merupakan kofaktor yang penting untuk sintesis faktor II, faktor VII, faktor IX, dan faktor X, sehingga

dengan berbagai komponen yang dimiliki, daun pepaya memiliki manfaat dalam menurunkan waktu perdarahan (24).

Hasil perhitungan jumlah trombosit

Sebanyak 2 ml darah dari sinus retro orbitas mata tikus dan ditempatkan pada tabung berisi EDTA untuk pengukuran jumlah trombosit. Pemeriksaan nilai Trombosit menggunakan alat Hematology analyzer BC 3000B. Hasil pemeriksaan jumlah trombosit dapat dilihat pada gambar



Gambar 3. Hasil perhitungan jumlah trombosit tikus

Keterangan: Asterisk * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$, **** $P \leq 0.0001$ represents significant differences to heparin group and NS represent not significant ($P > 0.05$)

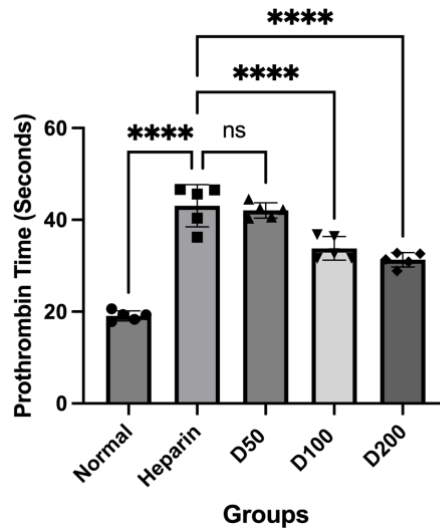
Berdasarkan hasil pengujian diperoleh jumlah trombosit yang telah dibagi menjadi beberapa kelompok perlakuan, data yang diperoleh kemudian diuji menggunakan program SPSS untuk mengetahui signifikansinya jika dibandingkan kelompok kontrol normal, kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif. Berdasarkan data tersebut terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol normal dan kontrol negatif, hal ini menyatakan bahwa pemberian injeksi heparin dengan dosis 2000IU/kg bb selama 10 hari dapat menurunkan jumlah trombosit. *Heparin-Induced Thrombocytopenia* (HIT) atau Trombositopenia imbas Heparin disebabkan oleh terbentuknya antibodi terhadap kompleks protein yang spesifik terhadap trombosit, *platelet factor 4 (PF4)-heparin complex* sehingga terjadi penurunan jumlah trombosit (8) Trombositopenia didefinisikan sebagai jumlah trombosit yang kurang dari batas bawah nilai rujukan (< 150.000 per mm^3). Keadaan ini dapat disebabkan oleh penurunan produksi trombosit, peningkatan destruksi, dan distribusi tidak normal (25).

Hasil pengujian statistik jumlah trombosit pada beberapa variasi peningkatan dosis EEUB dosis 50 mg/kg bb, 75 mg/kg bb dan 100 mg/kg bb dan 125 mg/kg bb berbeda signifikan ($p < 0,05$) secara statistik terhadap kelompok kontrol negatif yang diinduksi heparin, hal ini menyatakan bahwa pemberian EEUB dapat meningkatkan jumlah trombosit tikus yang diinduksi heparin. EEUB memiliki senyawa yang berfungsi dalam meningkatkan jumlah trombosit. Kandungan flavonoid kuersetin pada daun pepaya akan meningkatkan granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and interleukin-3 (IL-3) yang akan menstimulasi megakariopoiesis yang akan meningkatkan jumlah trombosit (26). Menurut Quesenberry, dkk.. (1988), pada percobaan in vitro penambahan granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and interleukin-3 (IL-3) pada kultur normal sumsum tulang dapat meningkatkan koloni megakariosit (27).

Hasil Perhitungan PT (*Prothrombine Time*)

Sebanyak 1,8 ml darah diambil melalui vena cava inferior tikus menggunakan *wing needle* lalu di tampung pada tabung vakum yang berisi Na sitrat sebagai antikoagulan untuk dilakukan pengukuran

PT Pemeriksaan *Prothrombine Time* dilakukan di Laboratorium Karya Inovasi Cendikia menggunakan alat *Coagulometer*.



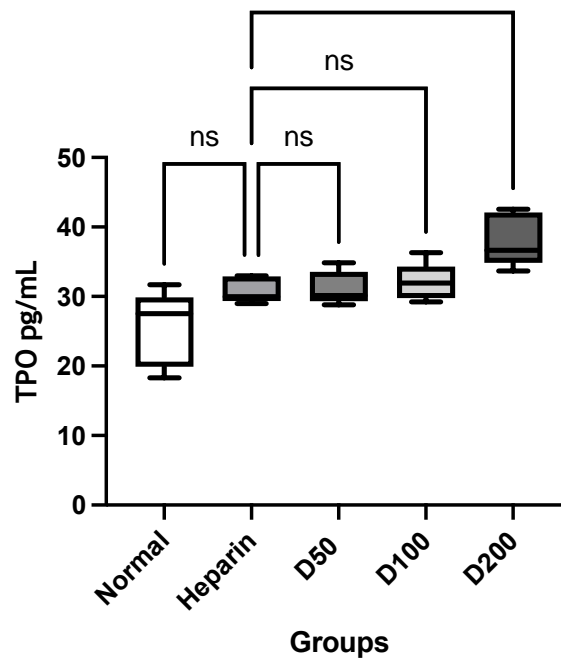
Gambar 4. Hasil perhitungan PT (*Prothrombine time*) (Asterisk $*P \leq 0.05$, $**P \leq 0.01$, $***P \leq 0.001$, $****P \leq 0.0001$ represents significant differences to heparin group and NS represent not significant ($P > 0.05$))

Berdasarkan hasil pengujian diperoleh data PT yang telah dibagi menjadi beberapa kelompok perlakuan, data yang diperoleh kemudian diuji menggunakan GRAPHPAD PRISM untuk mengetahui signifikansinya jika dibandingkan kelompok kontrol normal, kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif. Berdasarkan data tersebut terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok kontrol normal dan kontrol negatif, hal ini menyatakan bahwa pemberian injeksi heparin dengan dosis 2000UI/Kg bb selama 10 hari dapat memperpanjang PT. Menurut Baz dan Mekhail (2013), pemberian heparin pada dosis supratherapi dapat memperpanjang PT (28).

Hasil pengujian statistik nilai *Prothrombine Time* pada beberapa variasi peningkatan dosis EEUB dosis 100 mg/kg bb dan 200 mg/kg bb berbeda signifikan ($p < 0,05$) secara statistik terhadap kelompok kontrol negatif yang diinduksi heparin, hal ini menyatakan bahwa pemberian EEUB dapat menurunkan nilai PT tikus yang diinduksi heparin. Terjadinya perpanjangan PT merupakan tanda adanya gangguan jalur koagulasi ekstrinsik pada faktor VII, X, V dan II. Vitamin K dapat menurunkan nilai PT yang memanjang. Daun pepaya mengandung vitamin K Vitamin K merupakan kofaktor koagulasi darah dalam kaskade koagulasi, vitamin K berfungsi sebagai suatu kofaktor yang penting untuk sintesis faktor II, faktor VII, faktor IX, dan faktor X. Defisiensi vitamin K dapat menyebabkan terjadinya gangguan pada mekanisme koagulasi darah (29).

Hasil Pengukuran Serum Trombopoetin (TPO)

Trombopoiesis merupakan proses pembentukan trombosit yang berlangsung di dalam sumsum tulang belakang. Megakariosit merupakan sel prekursor dari trombosit. Regulasi kunci dari trombopoiesis adalah thrombopoietin (TPO). TPO merupakan hormon yang disintesis oleh hepar dan berfungsi untuk stabilisasi keberlangsungan hidup dari megakariosit serta proliferasi megakariosit. Meningkatnya serum TPO menandakan adanya proses peningkatan dari pematangan trombosit (30).



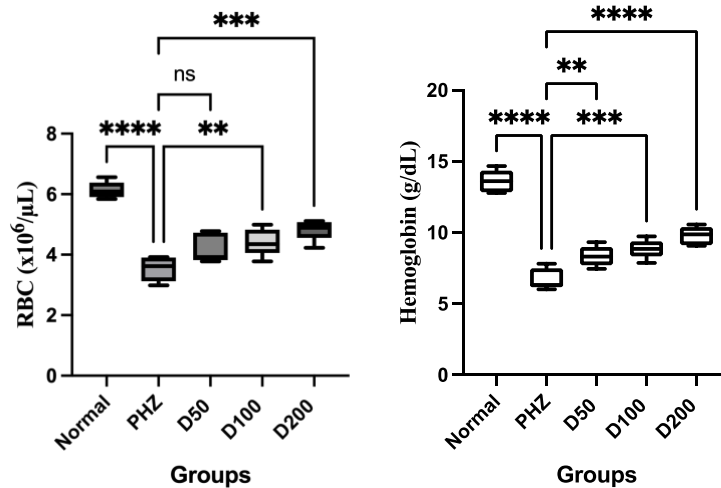
Gambar 5. Konsentrasi Serum TPO ((Asterisk $*P \leq 0.05$, $**P \leq 0.01$, $*** P \leq 0.001$, $****P \leq 0.0001$ represents significant differences to heparin group and NS represent not significant ($P > 0.05$))

Berdasarkan hasil pengujian diperoleh jumlah konsentrasi TPO terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok Dosis 200 mg/kgBB dan kontrol negatif, hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun pepaya dalam dapat meningkatkan jumlah serum TPO yang berkorelasi pada proses pematangan pembentukan sel sel trombosit baru.

B. Pengujian aktivitas antianemia

Kadar sel darah merah dan Hemoglobin

Darah terdiri dari dua komponen, yakni komponen cair yang disebut plasma dan komponen padat yaitu sel-sel darah. Sel darah terdiri atas tiga jenis yaitu eritrosit, leukosit dan trombosit. Eritrosit memiliki fungsi yang sangat penting dalam tubuh manusia. Fungsi terpenting eritrosit ialah transport Oksigen (O_2) dan Karbondioksida (CO_2) antara paru-paru dan jaringan. Suatu protein eritrosit yaitu hemoglobin (Hb) memainkan peranan penting pada kedua proses transport tersebut. Hasil penelitian menunjukkan adanya pengaruh suplemetasi ekstrak pepaya terhadap parameter sel darah merah dan hemoglobin seperti pada Gambar 6.

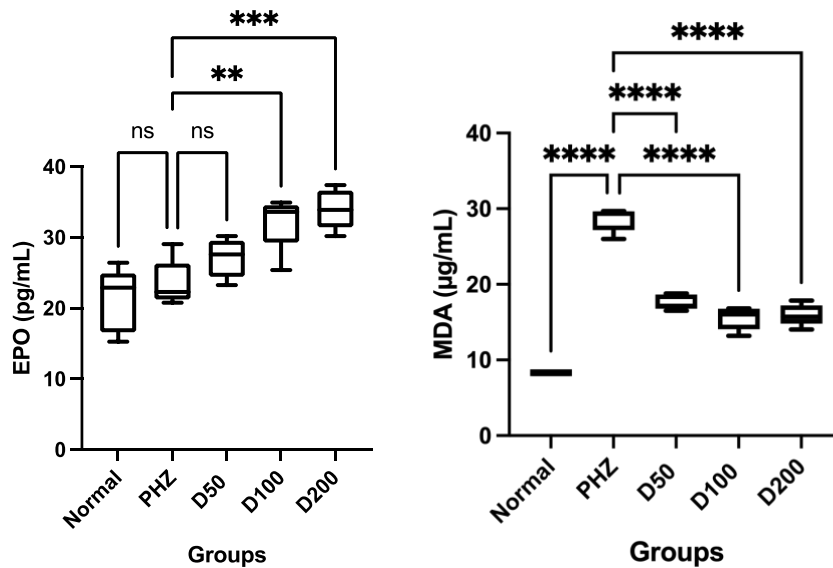


Gambar 6. Kadar sel darah merah dan Hemoglobin ((Asterisk * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$, **** $P \leq 0.0001$ represents significant differences to heparin group and NS represent not significant ($P > 0.05$))

Aktivitas hematopoietik juga dipengaruhi oleh kandungan senyawa flavonoid dan Fe pada ekstrak daun pepaya. Flavonoid merupakan senyawa aktif polifenol yang berperan sebagai antioksidan, yang dapat meningkatkan eritropoiesis (proses pembentukan eritrosit) dalam sumsum tulang (30). Peningkatan jumlah eritrosit pada kelompok diberi perlakuan ekstrak daun pepaya secara oral diduga kuat disebabkan karena adanya kerja polifenol. Hal ini sesuai dengan pernyataan Jaiswal *et al.* (2014) bahwa kandungan flavonoid pada ekstrak daun pepaya dapat meningkatkan jumlah eritrosit, kadar hemoglobin dan persentase hematokrit darah (31). Polifenol merupakan senyawa yang berperan sebagai antioksi dan eksogen, yang bertindak sebagai pendonor atom hidrogen (H^+) kepada radikal bebas agar menjadi radikal bebas stabil yang sifatnya tidak merusak sehingga membran lipid pada sel darah dapat terlindungi dari radikal bebas.

Hasil evaluasi Serum Eritopoetin (EPO) dan MDA

Phenylhydrazine adalah senyawa kimia yang diketahui menginduksi anemia pada hewan dan manusia dengan merusak sel darah merah. Itu juga telah terbukti meningkatkan produksi malondialdehid (MDA), yang merupakan produk sampingan dari peroksidasi lipid yang dapat menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan membran sel. Erythropoietin (EPO) adalah hormon yang diproduksi oleh ginjal yang merangsang produksi sel darah merah. Menanggapi anemia yang disebabkan oleh fenilhidrazin, tubuh dapat meningkatkan produksi EPO dalam upaya untuk mengkompensasi hilangnya sel darah merah. Hasil evaluasi serum EPO dan MDA dapat dilihat pada gambar 7



Gambar 7. Kadar EPO dan MDA ((Asterisk * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$, **** $P \leq 0.0001$ represents significant differences to heparin group and NS represent not significant ($P > 0.05$))

Berdasarkan hasil pengujian diperoleh jumlah konsentrasi EPO terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan ekstrak dosis 100 dan 200 terhadap kontrol negatif, hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun pepaya dalam berbagai konsentrasi dapat meningkatkan jumlah serum EPO yang berkorelasi pada proses pematangan pembentukan sel sel darah merah baru.

Sedangkan pada pemeriksaan MDA menunjukkan bahwa efek dari menurunnya jumlah sel darah merah menyebabkan peningkatan kadar MDA yang berkaitan dengan efek radikal dari kondisi anemia, namun hasil perlakuan menunjukkan suplementasi ekstrak pepaya menunjukkan adanya perbaikan pada penurunan konsentrasi MDA pada seluruh kelompok uji.

KESIMPULAN

Pengujian *in vivo* menunjukkan bahwa ekstrak kaya polifenol pepaya berpotensi sebagai antianemia dan antitrombositopenia. Dosis uji pada konsentrasi 100 dan 200 mg/kgBB perlakuan menunjukkan peningkatan profil hematologi yang berbeda nyata dengan kontrol negatif ($p < 0,05$). Dosis 100 mg dan 200 mg/kg BB berpotensi menjadi kandidat agen antitrombositopenik dan antianemia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Oehadian A. Pendekatan klinis dan diagnosis anemia. *Continuing Medical Education*. 2012;39(6):407-12.
2. Sianipar NB. Trombositopenia dan berbagai penyebabnya. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2014 Jun 1;41(6):416-21.
3. Hidayat WA, Yaswir R, Murni AW. Hubungan jumlah trombosit dengan nilai hematokrit pada penderita demam berdarah dengue dengan manifestasi perdarahan spontan di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2017 Oct 12;6(2):446-51.
4. Habib A, Risnawati R. Analisis Faktor–Faktor Yang Mempengaruhi Permintaan Buah Pepaya Impor Di Kota Medan. *Kumpulan Penelitian dan Pengabdian Dosen*. 2018;1(1).
5. Milind P. Gurditta. Basketful Benefits of Papaya. *International research journal of pharmacy*. 20112(27):6-12.
6. Chagas VT, Coelho RM, Gaspar RS, da Silva SA, Mastrogiovanni M, Mendonca CD, Ribeiro MN, Paes AM, Trostchansky A. Protective effects of a polyphenol-rich extract from *Syzygium cumini* (L.) skeels leaf on oxidative stress-induced diabetic rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018 Jun 26;2018.
7. Ebuehi, O. A. T., & Mbara, K. C. Biochemical studies of iron fortified gari fed to Phenylhydrazine-induced anemic rats. *American Journal of Food Technology*, 2011.6(6), 472-82.
8. Chaudhary, B., Jyothi, Y., & Rabbani, S. I. Potential effect of *Asparagus racemosus* root extract on experimental anemic and thrombocytopenic conditions in rats. *Journal of Pharmaceutical Research*, 201615(1), 15-19.
9. Ditjen POM. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan. Jakarta. 2000. Halaman 10-11.
10. Kemenkes RI. Farmakope Herbal Indonesia Edisi II. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI. 2017.
11. Ditjen PO, Depkes RI. *Materia Medika Indonesia*. Jilid VI: Jakarta, hal. 1995;321:324-5.
12. Villaño D, Fernández-Pachón MS, Moyá ML, Troncoso AM, García-Parrilla MC. Radical scavenging ability of polyphenolic compounds towards DPPH free radical. *Talanta*. 2007 Jan 15;71(1):230-5.
13. Cuvelier ME, Richard H, Berset C. Comparison of the antioxidative activity of some acid-phenols: structure-activity relationship. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 1992 Jan 12;56(2):324-5.
14. Nugraha SE, Suwarso E, Yuandani Y, Syahputra RA. Investigation of Total Phenolic Content, Flavonoid Content, and Hemostatic Activity of Beetroot (*Beta vulgaris*. L) Extract in Heparininduced Thrombocytopenia Rat.
15. Mulyadi B, Soemarsono J. Trombositopenia pada Pengobatan dengan Heparin. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2007;13(3):114-23.
16. Magnani HN, Gallus A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Thrombosis and haemostasis*. 2006;95(06):967-81.
17. Kornelius C, Muhadi D, Arif M. Hitung Trombosit Di Sindrom Koroner Akut Terkait Low Molecular Weight Heparin (Lmwh). *Indonesian Journal Of Clinical Pathology And Medical Laboratory*. 2012;18(3):191-4.
18. Fitriati M, Apsari RK, Rahardjo S. Trombositopenia Berat pada Ibu Hamil dengan Sistemik Lupus Erythematosus yang Dilakukan Seksio Sesarea. *Jurnal Anestesi Obstetri Indonesia*. 2020 Sep 17;3(2):102-10.
19. Ashok PK, Upadhyaya K. Tannins are astringent. *Journal of pharmacognosy and phytochemistry*. 2012;1(3):45-50.
20. Bate-Smith EC. Astringent tannins of the leaves of *Geranium* species. *Phytochemistry*. 1981 Jan 1;20(2):211-6.
21. Ansell JE, Kumar R, Deykin D. The spectrum of vitamin K deficiency. *Jama*. 1977 Jul 4;238(1):40-2.
22. Saja MF, Abdo AA, Sanai FM, Shaikh SA, Gader AG. The coagulopathy of liver disease: does vitamin K help?. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2013 Jan 1;24(1):10-7.
23. Helson L. The effect of intravenous vitamin E and menadiol sodium diphosphate on vitamin K dependent clotting factors. *Thrombosis research*. 1984 Jul 1;35(1):11-8.

24. Saran PL, Choudhary R. Drug bioavailability and traditional medicaments of commercially available papaya: A review. *African Journal of Agricultural Research*. 2013 Jul 4;8(25):3216-23.
25. Mulyadi B, Soemarsono J. Trombositopenia pada Pengobatan dengan Heparin. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2007;13(3):114-23.
26. Carvalho TT, Mizokami SS, Ferraz CR, Manchope MF, Borghi SM, Fattori V, Calixto-Campos C, Camilios-Neto D, Casagrande R, Verri WA. The granulopoietic cytokine granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) induces pain: Analgesia by rutin. *Inflammopharmacology*. 2019 Dec;27:1285-96.
27. McNiece I, Andrews R, Stewart M, Clark S, Boone T, Quesenberry P. Action of interleukin-3, G-CSF, and GM-CSF on highly enriched human hematopoietic progenitor cells: synergistic interaction of GM-CSF plus G-CSF. *Blood*. 1989 Jul 1;74(1):110-4.
28. Schultz NJ, Slaker RA, Rosborough TK. The influence of heparin on the prothrombin time. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1991 Jul 8;11(4):312-6.
29. Triana V. Macam-macam vitamin dan fungsinya Dalam tubuh manusia. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Andalas*. 2006 Sep 1;1(1):40-7.
30. Khodadi E, Asnafi AA, Shahrabi S, Shahjahani M, Saki N. Bone marrow niche in immune thrombocytopenia: a focus on megakaryopoiesis. *Annals of hematology*. 2016 Nov;95:1765-76.
31. Mardi N. PENGARUH PERASAN DAUN PEPAYA (*Carica Papaya L.*) TERHADAP KONDISI HEMATOLOGIS MENCITJANTAN (*Mus Musculus Linn.*) ANEMIA MELALUI INDUKSI NATRIUM NITRIT. *Biospecies*.

LAMPIRAN

1. Luaran penelitian (publikasi) :

<https://docs.google.com/document/d/1YY4WNe4TQRGpIrwgUjIbJQVxco8XrIsp/edit?usp=s haring&oid=117464448923428764557&rtpof=true&sd=true>

POLYPHENOL-RICH EXTRACT FROM PAPAYA LEAVES (*Carica papaya* L.) EXHIBITS ANTI-THROMBOCYTOPENIC AND ANTI-ANEMIC PROPERTIES IN RATS

Sony Eka Nugraha^{1*}, Marianne Marianne¹, Aji Najihudin³, Nikmatul Ikrom⁴, Sahaum Shiyani⁵

¹Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Sumatera Utara, Medan, Indonesia,

²Department of Pharmaceutical Biology, Faculty of Pharmacy, University of Sumatera Utara, Medan, Indonesia

³Faculty of Pharmacy, University of Garut, Garut, Indonesia

⁴Faculty of Pharmacy, University of Surabaya, Surabaya, Indonesia

⁵Faculty of Pharmacy, University of Sriwijaya, Indralaya, Indonesia

*Email: sonyekanugraha@usu.ac.id

ABSTRACT

The study aimed to determine the anti-anemic and anti-thrombocytopenic activity of polyphenol rich extract of papaya leaves in rats. Analysis of phytochemical compounds was carried out with LC-MS/MS. The evaluation of antianemia activity was initiated by induction of rats with Phenylhydrazine (60 mg/kgBW) intraperitoneally for three days, after induction, rats were given polyphenol rich extract of papaya leaves for 20 days orally. On day 21, rat blood was collected through the inferior vena cava, then the hematological profile, hemoglobin, serum ferritin, erythropoietin, and malondialdehyde were measured. Procedure anti-thrombocytopenic activity was initiated by induction of thrombocytopenia mice using Heparin at a dose of 2000 IU/KgBW subcutaneously for ten days. After induction, the rats were administered polyphenol rich extract of papaya leaves for 20 days. On day 21, the duke method examined the bleeding time. Moreover, the blood sample was evaluated for hematological profile, thrombopoietin concentration, and Prothrombin Time. The results indicated that the polyphenol rich extract of papaya leaves contained various phytochemical content. The total phenol content was 41.3256 ± 0.4792 mg GAE/g sample, whereas the total flavonoid content was $12,87 \pm 0,3387$ mg QE/g sample. Antioxidant activity from the DPPH assay was evaluated as an IC₅₀ concentration of 40.49 µg/ml µg/ml. In vivo examination revealed that papaya leaves extract has the potential as antianemia and anti-thrombocytopenia. Several treatment doses showed hematology profile improvement significantly different from the negative control ($p < 0.05$). The Doses 200 mg/kgBW have the potential to be candidates for anti-thrombocytopenic agents, while doses 100 mg mg/kgBW potent activity in improving anemic rat condition.

Keywords: Anemia; Thrombocytopenia; Rat; Carica Papaya

1. Introduction

Anemia and thrombocytopenia are two common blood disorders that can impact the generation and function of blood cells in the body (1). Anemia occurs when the body does not have enough red blood cells or hemoglobin, the protein in red blood cells that delivers oxygen throughout the body(2). Many reasons, such as iron deficiency, vitamin insufficiency, chronic sickness, or heredity, can cause anemia. The signs of anemia can include fatigue, weakness, shortness of breath, pale complexion, and irregular heartbeat (3). Thrombocytopenia, on the other hand, is a condition with a low platelet count in the blood. Platelets are microscopic blood cells that help the blood to clot and prevent bleeding. Thrombocytopenia can be caused by a variety of factors, such as autoimmune diseases, viral infections, certain drugs, or heredity(4). The signs of thrombocytopenia can include easy bruising, prolonged bleeding from cuts or bruises, and nosebleeds. The prevalence of anemia and thrombocytopenia might vary based on the population being investigated and the description of the disease. According to the World Health Organization (WHO), anemia affects around 1.62 billion people globally, about 24.8% of the world population. The prevalence of anemia is highest in preschool-age children, pregnant women, and non-pregnant women of reproductive age. Iron deficiency is the most common cause of anemia globally(5). The prevalence of thrombocytopenia is not as well-defined as anemia. Nonetheless, the global prevalence of thrombocytopenia in people living with hiv indicated 10.90% (6). The occurrence is higher in specific populations, such as persons with immunological diseases, cancer, and other diseases.

Papaya leaves(*Carica papaya* L.) is a plant commonly used in traditional medicine to treat various health conditions, including anemia and thrombocytopenia. Papaya leaves is rich in nutrients such as iron, folate, and vitamin C, which are essential for the production and function of red blood cells and platelets (7,8). Moreover, the papaya leaves has an abundance of phenols and flavonoids content and also other includes secondary metabolites in the form of tannins, saponins, alkaloids, terpenoids, and steroids (9). Betanin, which is a red pigment also found in beetroot, is the unique component that papaya leaves possesses(10). In addition, iron (Fe), magnesium (Mg), copper (Cu), sodium (Na), potassium (K), manganese (Mn), calcium (Ca), and zinc (Zn) are among the minerals found in beets. The study investigated *Carica papaya* leaves were found to stimulate erythropoiesis in mice (11). Iron in papaya leaves is an essential sources component of hemoglobin as well as potassium that engaged in the management of fluid and electrolyte balance, which is essential for the maintenance of a healthy blood volume.

The experimental anemic animal model can be developed in rats by administering Phenylhydrazine (PHZ). Immune activation is connected with PHZ-induced anemia in the affected biological three systems. PHZ causes erythrocyte lysis by activating immune cells and causing oxidative damage to hemoglobin and membrane phospholipids(12). Heparin is capable of inducing thrombocytopenia. It reacts with platelet factor 4 (PF4) to form the immune complex "Heparin-PF4"

Antibodies are created against them, resulting in the death of platelets(13). There currently needs to be more data addressing the anti-anaemic and thrombocytopenic properties of beetroot. This study's primary goal was to examine the phytochemical constituent of papaya leaves extract and optimize the dose of papaya leaves extract as an anti-anemic and thrombocytopenic agent.

2. Materials and Methods

2.1. Materials and Tools

The materials used were 96% ethanol (Merck), Phenylhydrazine (Merck), heparin (inviolot), Elisa Kit Erythropoietin (E-Lab Science), gallic acid (Sigma), 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) (Sigma), Elisa Kit Trombopoetin (E-Lab Science), TCA-TBA Reagent, Standard Betanin (Sigma) DPPH, AlCl₃.6H₂O (Merck), 1, Folin–Ciocalteu (Sigma), Quercetin (Sigma), distilled water, sodium acetate (Merck), and sodium bicarbonate (Merck), citric acid (Merck) and Ascorbic acid (Merck). The tools used are laboratory glassware, microtitration plate 96, microtube, rotary evaporator (Mingyi), Coatron® A4 Fully Automated Hemostasis Analyzer, Hematology Analyzer XN 450 (Sysmex), UV-Vis Spectrophotometer, *TLC visualizer* (CAMAG), and Elisa microplate reader (DIATEK). The animals used were rats weighing 150-180 grams obtained from the Faculty of Pharmacy, Universitas Sumatera Utara, Indonesia and approved by Animal Research Ethics Committees (AREC) Universitas Sumatera Utara with approval number 0316/KEPH-FMIPA/2022.

2.2. Plant Collection and Extract Preparation

Briefly, 300 g of powdered dried leaves was extracted by maceration with ethanol : water (70 : 30, v/v) under constant stirring at 25°C and filtered after 24 hours. This procedure was repeated twice, totaling three extractions. Extracts were then combined and centrifuged at 3500 rpm for 10 minutes at room temperature. The supernatant was concentrated in a rotary evaporator at 38°C to obtain the hydroethanolic extract (HESc). HESc was partitioned with chloroform (1 : 1 v/v; 3x), with subsequent partition of the aqueous phase with ethyl acetate (1: 1 v/v; 3x). The ethyl acetate fraction was concentrated under vacuum and lyophilized, yielding a polyphenol-enriched extract (PESc).

2.3. Phytochemical constituent analysis with LC-MS/MS

The gradient method was used to analyze phytochemicals in papaya leaves extract using TSQ Exactive (Thermo) using mobile phases A (0.1% formic acid in water) and B (0.1% formic acid in acetonitrile). The flow rate for the Hypersil GOLD aQ column, 50 1mm 1.9m, was 40L/min, and the analysis took 70 minutes. Using the Compound Discoverer software with mzCloud, the data were examined(16).

2.5. Total phenolic content

The extract's total phenolic content was measured using the Folin–Ciocalteu method. 200 L of crude extract (1 mg/mL) was diluted to 3 mL with distilled water, thoroughly mixed with 0.5 mL of Folin–Ciocalteu reagent for 3 minutes, and then 2 mL of 20% (w/v) sodium carbonate was added. Absorbance was measured at 650 nm after the mixture had been left to stand in the dark for an additional 60 minutes. The total phenolic content was calculated using the calibration curve, and the results were expressed in milligrams of gallic acid equivalent per gram of dry weight. (18).

2.5. Total flavonoid content

The crude extract's total flavonoid concentration was determined using the aluminum chloride colorimetric method. An initial 50 μ L of crude extract (1 mg/mL ethanol) was diluted to 1 mL with methanol before being mixed with 4 mL of distilled water and 0.3 mL of a 5% NaNO₂ solution. The mixture was then allowed to rest for 5 minutes before being added with 0.3 mL of a 10% AlCl₃ solution. The volume was then adjusted to 10 mL with double-distilled water after adding 2 mL of a 1 mol/L NaOH solution. The absorbance at 510 nm was taken after the mixture had stood for 15 minutes. Final results were expressed as mg of equivalent quercetin per gram of dry weight, and the total flavonoid content was calculated using a calibration curve. (19).

2.6 Determination of DPPH radical scavenging activity

In brief, 1 mL of DPPH solution was added to 1 mL of test samples with concentrations of 0 g/mL, 50 g/mL, 100 g/mL, 150 g/mL, 200 g/mL, and 250 g/mL. Then, 3 mL methanol added. Shaken until thoroughly combined, then placed in a dark room for thirty minutes. The absorbance at 513 nm was then determined using a UV-Vis spectrophotometer. Determine the value of antioxidant activity using the linear regression equation between percent inhibition and sample concentration, where the x-axis represents sample concentration and the y-axis represents percent inhibition. (IC₅₀). In order to find the equation $y = bx + a$. The value of y is subsequently altered to 50. IC₅₀ is the sample concentration required to prevent 50% of DPPH radicals from occurring. (20)

2.7. Treatment design

The procedure for examining the antianemia effect was initiated by induction of rats using Phenylhydrazine (60 mg/kgBW) intraperitoneally for three days(21). After the induction, the papaya leaves polyphenol rich extract was administered at doses of 50, 75,100, and 125 mg/kg BW for 20 days orally. On day 21, after administration of the ethanolic extract of beetroot, rat blood was passed through the inferior vena cava, then the hematological profile, hemoglobin, serum ferritin, erythropoietin, malondialdehyde were measured by standard procedure. The anti-thrombocytopenia testing procedure

was initiated by induction of rats using Heparin at a dose of 2000 IU/KgBW subcutaneously for 10 days(22). After induction of platelet count reduction, rats were given polyphenol rich extract of papaya leaves at doses of 50,100 and 200 mg/kg BW for 20 days. On the 21st day after administration of papaya leaves ethanol- extract, the bleeding time and blood clotting time were measured, then the hematological profile, thrombopoietin, Prothrombin Time, and Active Partial Thromboplastin Time were measured by standard procedure.

2.4. Statistical analysis

All results were analyzed using ANOVA with Tukey's Multiple Comparison Test. P values for significance were set at 0.05. Values for all measurements are expressed as the mean \pm SD. Histogram data were constructed by using GraphPad Prism Software 9.0

3. Results and Discussions

3.1. Phytochemical Constituent Analysis with LC-MS/MS.

Qualitative analysis of the compounds in extracts of papaya leavestuber was performed using LC-MS/MS. The detected metabolite profiling compounds are presented in Table 1. (data was processing in lab)

3.3. Total Phenol, Flavonoid and In Vitro Antioxidant Activity

Spectrophotometer UV-VIS performed the quantitative analysis of total phenol, flavonoid and in vitro antioxidant activity of papaya leavestuber. The results are presented in Tables 3, 4 and 5.

Table 3. Total phenol content of papaya leaves extract

Sample	Total Phenol Content (mg GAE/g sample)	Mean Total Phenol Content (mg GAE/g sample)
Polyphenol rich extract of papaya leaves	40.8639	41.3256 \pm 0.4792
	41.2923	
	41.8207	

Table 4. Total flavonoid content of papaya leaves extract

Sampel	Total Flavonoid Content (mg QE/g sample)	Mean Total Flavonoid Content (mg QE/g sample)
Polyphenol rich extract of papaya leaves	12.737	12.87 \pm 0.3387
	12.6353	
	13.2663	

Table 5. IC₅₀ of antioxidant activity of *Carica papaya*.L

No	Sample Concentration (µg/ml)	absorbance	% Inhibition	Regression equation	IC50 (µg/ml)
1	0	0.9943	0	y = 0.89504x + 13.7572 r ² = 0.9933	40.49 µg/ml
2	6,25	0.8147	18.06296		
3	12,5	0.7112	28.47229		
4	25	0.5631	43.36719		
5	50	0.2842	71.41708		
6	100	0.0533	94.63944		

Papaya leaves is a rich source of phenolic compounds and flavonoids, associated with various health benefits, including potential benefits for anemia and thrombocytopenia. Studies have shown that papaya leaves contains a high level of total phenolic compounds, which have antioxidant properties and may help to protect against oxidative stress and inflammation(27). The result revealed that the total phenol content was 41.3256 ± 0.4792 mg GAE/g sample, whereas total flavonoid content was $12,87 \pm 0,3387$ mg QE/g sample, moreover for the antioxidant assay was evaluated that IC50 was 40.49 µg/ml

In the extraction process, the method was modified to increase

3.4. Anti-Thrombocytopenic evaluation

Thrombocytopenia is a medical condition characterized by a low platelet count in the blood, which can lead to increased bleeding and bruising. In vivo anti-thrombocytopenic evaluation was carried out by inducing experimental rats using Heparin. Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) or heparin-induced thrombocytopenia is caused by the formation of antibodies against a specific protein complex for platelets, platelet factor 4 (PF4)-heparin complex resulting in a decrease in platelet count(31). The evaluation of anti-thrombocytopenic activity of papaya leaves extract is presented in Figure 2

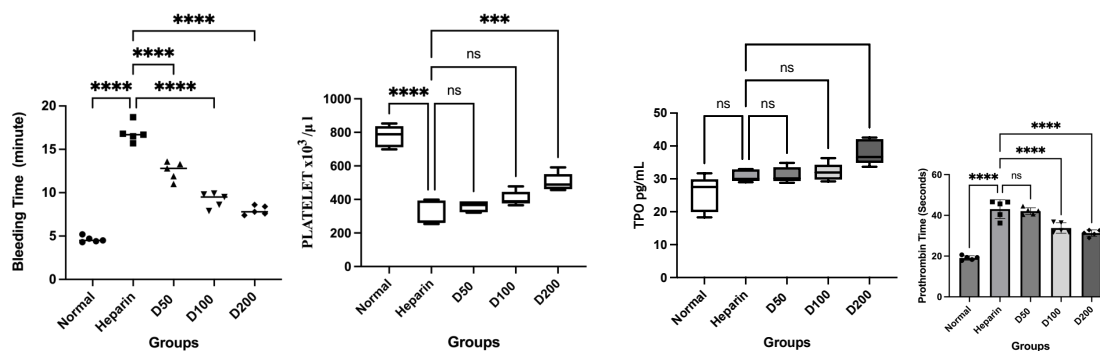


Figure 2. (A)= bleeding time; (B)= Platelet Count; (C)=Thrombopoietin Concentration; (D)= Prothrombine time. Asterisk * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$, **** $P \leq 0.0001$ represents significant differences to heparin group and NS represent not significant ($P > 0.05$)

Figure 2(a) and 2(b) suggested that the bleeding time and platelet count of rats at several dose variations at a dose of 50,75,100 and 125 mg/kg BW was significantly different to the heparin control group ($P \leq 0.0001$), this suggests that the administration of papaya leaves can decrease heparin-induced rat bleeding time and increase the platelet count. Moreover, thrombopoietin concentration evaluation present in Figure 2(c) at treatment group of 50,75 and 100 mg/kg BW suggested no significance found ($P > 0.05$) compared to heparin group, however in the treatment dose of 125 mg/kg BW revealed significant different to heparin group. Furthermore the result of PT and APPT evaluation at Figure 2(d) and 2(e) reported that the papaya leaves extract at dose of 75,100 and 125 mg/kg BW showed improvement ($P \leq 0.0001$) compare to heparin group. The overall result suggested that dose the lowest dose that showed potent activity as anti-thrombocytopenic agent is 75 mg/kg BW.

There are limitation in research about papaya leaves as anti-thrombocytopenic, however several preclinical studies have investigated the potential effect of papaya leaves as hematopoietic agent in improving hematology profile. A study revealed that papaya leaves juice intake to rabbit demonstrated improvement in platelet count (32). Another study found that papaya leaves extract at a dose of 200 mg/kg BW increased the number of hematological profile and platelet count significantly. Unfortunately, this study was not based on a thrombocytopenic rat model, instead using a normal animal model (33). However, the results of the current study demonstrate a more potent effect where lower dosages 75,100 and 125 mg/kg BW have improved the blood profile of rats with thrombocytopenia. In human investigations, Long-term use of papaya leaves juice has been proven to improve some hematological parameters, including red blood cell count, hemoglobin, platelet count, and mean platelet volume (34). However, efficacy and safety investigations are required before papaya leaves extract may be tested on humans.

The phytochemical content of papaya leaves may play a role on as anti-thrombocytopenic properties. Betalains group in papaya leaves are a class of pigments that give papaya leaves its characteristic red color that have been shown to have antioxidant and anti-inflammatory properties and may help to protect against oxidative stress (35), which is thought to be involved in the development of thrombocytopenia. Papaya leaves are also rich in flavonoids, which are a group of plant compounds that have antioxidant and anti-inflammatory properties (36). Moreover, flavonoids identified in papaya leaves may play a role in its anti-thrombocytopenic activity due to their effect in reducing the death of hematopoietic stem cells from 43% to 77% and decreasing the suppression of pro-inflammatory factors such as IL-6 and COX-2 in mice bone marrow and spleen cells (37).

Thrombopoietin (TPO) is the principal regulator of platelet production; hence, disorders of the

hormone or its receptor may also cause thrombocytopenia(38). In this study TPO concentration was not significant increase in treatment group 50, 75 and 100 mg/kgBW, but in the high dose 125 mg/kgBW represents significant differences to heparin group. It is indicated that papaya leaves influence TPO production. Experiments on animals in this study have demonstrated that papaya leaves extract positively influences blood coagulation and bleeding time. Papaya leaves was reported that contained several minerals, including calcium(39). Calcium can accelerate the synthesis of thrombin and encourage the development of fibrin threads, enabling blood to clot and reducing bleeding more quickly(40). Calcium also has a role in blood coagulation. Both the conversion of factor x to factor Xa and the conversion of prothrombin to thrombin depend on calcium ions, which play a crucial role in the coagulation cascade (41). According to research published in 2006 by Nakashima et al., rats with hypocalcemia bled significantly longer than usual. This gives additional evidence that calcium is essential to the hemostasis process(42). PT and aPTT were used to determine coagulant activity. APTT is used to evaluate intrinsic coagulation pathway coagulation factors VIII, IX, XI, XII. The PT is used to examine the extrinsic coagulation pathway factors V, VII, and X. Figure 2 (d) and 2 (e) summarize the PT and aPTT results for *Carica papaya* extracts. It indicates that 75, 100, and 125 mg/kg BW exhibited the greatest improvement in PT. The reduction of aPTT demonstrates the influence of the intrinsic coagulation pathway. There are no scientific studies documenting *Carica papaya*' coagulant action.

3.8. Anti-anemia evaluation

In vivo anti-anemia evaluation was carried out by inducing experimental rats using Phenylhydrazine. Phenylhydrazine is a chemical substance that has been used to induce hemolytic anemia in animals model. The evaluation of anti-anemic activity of papaya leaves extract is presented in Figure 3.

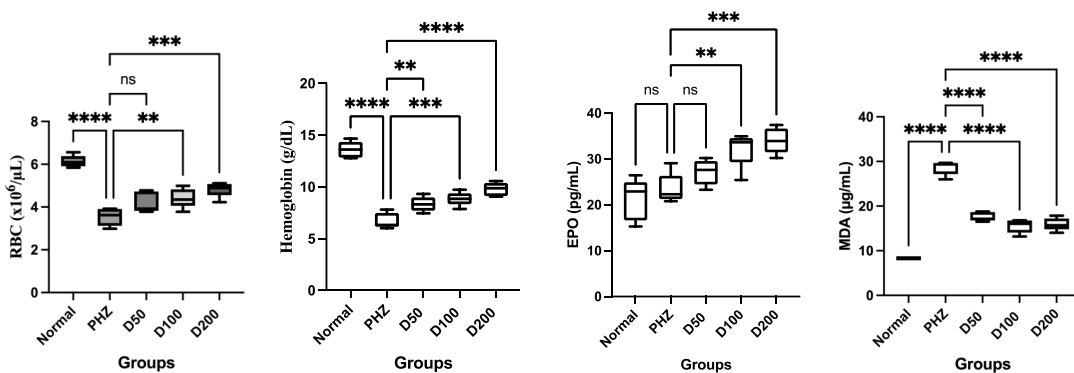


Figure 3. (a)= RBC concentration; (b)= Hemoglobin concentration; (c)=Ferritin Concentration; (d)= EPO; (e)= MDA. Asterisk * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$, **** $P \leq 0.0001$ represents significant differences to heparin group and NS represents not significant ($P > 0.05$)

Figure 2(a) and 2(b) suggested that the bleeding time and Platelet count of rats at several

dose variations at a dose of 50,75,100 and 125 mg/kg BW was significantly different to the heparin control group ($P \leq 0.0001$), this suggests that the administration of papaya leaves can decrease heparin-induced rat bleeding time and increase the platelet count. Moreover, thrombopoietin concentration evaluation present in Figure 2(c) at treatment group of 50,75 and 100 mg/kg BW suggested no significance found ($P > 0.05$) compare to heparin group, however, in treatment dose of 125 mg/kg BW revealed significant different to heparin group. Furthermore the result of PT and APPT evaluation at Figure 2(d) and 2(e) reported that the papaya leaves extract at dose of 75,100 and 125 showed mg/kg BW improvement ($P \leq 0.0001$) compare to heparin group. Overall result suggested that dose the lowest dose that showed potent activity as an anti-thrombocytopenic agent is 75 mg/kg BW.

The results in Figure 3(a) and (b) suggested that Papaya leaves extract showed anti anemia activity, betanin as a red pigment found in papaya leaves might play role in this activity. The mechanism of action may be related to betanin's antioxidant properties, which safeguard red blood cells from oxidative damage and extend their lifespan. This is consistent with the ferritin concentrations shown in Figure 3(c). Increased levels of malondialdehyde (MDA) indicate oxidative stress on erythrocytes, the primary mechanism by which phenylhydrazine induces anemia. (44). Figure 3 (e) showed antioxidant capability of papaya leaves extract in reduction of MDA. Moreover, serum erythropoietin was found to be significantly higher in treated group (Figure 3 d). Extract of papaya leaves may stimulate EPO production in the kidney and other tissues.

Conclusion

In vivo examination revealed that papaya leaves extract has the potential as anti anemia and anti-thrombocytopenia. All treatment doses showed hematology profile improvement significantly different from the negative control ($p < 0.05$). The Doses 100 mg and 200 mg/kg BW have the potential to be candidates for anti anemia and anti-thrombocytopenic agents.

Acknowledgment

The research was funded by Contract for the Universitas Sumatera Utara with World Class University (WCU) Research Grant for Fiscal Year 2022 between the General Manager of the Higher Education Endowment Fund Program (DAPT) for 2022 and the Head of the University of North Sumatra Research Institute Number: 20084.1/UN5.4.17/TPM/2022 December 16 2022 and the 2022 USU WCU Research Contract Number 53/UN5.2.3.1/PPM/KP-WCU.

Conflict of interest

No conflict of interest is associated with this work.

References

1. Marchionatti A, Parisi MM. Anemia and thrombocytopenia in people living with HIV/AIDS: A narrative literature review. *Int Health*. 2021;13(2).
2. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. Vol. 1450, *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2019.
3. Soundarya N, Suganthi P. A Review on Anaemia –Types, Causes, Symptoms and Their Treatments. *Journal of science and technology investigation*. 2016;1(1).
4. Kochhar M, Neunert C. Immune thrombocytopenia: A review of upfront treatment strategies. Vol. 49, *Blood Reviews*. 2021.
5. Natekar P, Deshmukh C, Limaye D, Ramanathan V, Pawar A. A micro review of a nutritional public health challenge: Iron deficiency anemia in India. Vol. 14, *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2022.
6. Alkholifi FK, Abdi SAH, Qadri M. Global Prevalence and Associated Clinical Markers of Thrombocytopenia in People Living with HIV: Evidence from Meta-Analysis. *Clin Pract*. 2022;12(6):867–75. Available from: <https://www.mdpi.com/2039-7283/12/6/91/htm>
7. Srivastava S, Singh K. Changes occur on nutritional value of papaya leaves(“carica papaya”) after pickling. *Current Research in Nutrition and Food Science*. 2016;4(3):217–21.
8. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* [Internet]. 2007 Jan 15 [cited 2023 Mar 27];109(2):412–21. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/109/2/412/23506/Hematologic-manifestations-of-celiac-disease>
9. Omogbai BA, Omoregie IA. Chemical Analysis and Biological Activity of Natural Preservative from Beet root (*Carica papaya*) Against Foodborne Pathogens and Spoilage Organisms. *Omoregie 135 African Scientist*. 2016;17(2). Available from: <http://www.niseb.org/afs>
10. Kujala TS, Vienola MS, Klika KD, Lojonen JM, Pihlaja K. Betalain and phenolic compositions of four papaya leaves(*Carica papaya*) cultivars. *European Food Research and Technology*.2002; 214(6):505–10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00217-001-0478-6>
11. Gheith I, El-Mahmoudy A. Laboratory evidence for the hematopoietic potential of *Carica papaya* leaf and stalk extract in a phenylhydrazine model of anemia. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2018;51(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31800019/>
12. Grigorovich NA. Pathogenesis of hemolytic anemia caused by phenylhydrazine - Experimental data. *Bull Exp Biol Med*. 1966; 61(2):126–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00783366>
13. Vayne C, Guéry EA, Rollin J, Baglo T, Petermann R, Gruel Y. Pathophysiology and Diagnosis of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. *Journal of Clinical Medicine* 2020, Vol 9, Page 2212 [Internet]. 2020 Jul 13 [cited 2023 Mar 27];9(7):2212. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/7/2212/htm>
14. Ecem-Bayram N, Gercek YC. Appropriate maceration duration for the extraction of propolis. *Fresenius Environ Bull*. 2019;28(1):188–92.
15. Masih D, Broadway A, Kongala P, Shukla R. Impact of thermal, agitation and microwave assisted extraction on flavonoids from red beet (*Carica papaya* l). *Indian Journal of Agricultural Biochemistry*. 2020 Jun 1;33(1):43–8.
16. Tine Y, Yang Y, Renucci F, Costa J, Wélé A, Paolini J. LC-MS/MS Analysis of Flavonoid Compounds from *Zanthoxylum zanthoxyloides* Extracts and Their Antioxidant Activities. <https://doi.org/10.1177/1934578X1701201213> [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Mar 27];12(12):1865–8. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1934578X1701201213>
17. Łata E, Fulczyk A, Kowalska T, Sajewicz M. Development of a Novel Thin-Layer Chromatographic Method of Screening the Red Beet (*Carica papaya* L.) Pigments in Alimentary Products. *J Chromatogr Sci* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Mar 28];58(1):5–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31800019/>

18. Baba SA, Malik SA. Determination of total phenolic and flavonoid content, antimicrobial and antioxidant activity of a root extract of *Arisaema jacquemontii* Blume. <https://doi.org/10.1016/j.jtusci.2014.11.001> [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 27];9(4):449–54. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1016/j.jtusci.2014.11.001>
19. Tuah B, Asante M, Asare G, Doku D. *In vitro* Antioxidant Activity in Seven Selected Local Ghanaian Spices and an Artificial Spice, Shrimp Cube. *World Journal of Nutrition and Health*, Vol 5, 2017, Pages 46-52 [Internet]. 2017 Aug 2 [cited 2023 Mar 27];5(2):46–52. Available from: <http://pubs.sciepub.com/jnh/5/2/4/index.html>
20. Bobo-García G, Davidov-Pardo G, Arroqui C, Vírveda P, Marín-Arroyo MR, Navarro M. Intra-laboratory validation of microplate methods for total phenolic content and antioxidant activity on polyphenolic extracts, and comparison with conventional spectrophotometric methods. *J Sci Food Agric* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Mar 28];95(1):204–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24756821/>
21. Abd-El-Fattah ME, Dessouki AA, Abdelnaeim NS, Emam BM. Protective effect of *Carica papaya* roots supplementation on anemic phenylhydrazine-intoxicated rats. *Environmental Science and Pollution Research*. 2021 Dec 1;28(46):65731–42.
22. Zahroh R, Jm H, Khotib J, Rahmawati I, Riami E. Mechanism of Fruit Polyphenol rich extract of *Phoenix dactylifera* on Heparin Induced Thrombocytopenia in Rats. [cited 2023 Mar 28]; Available from: www.scholarsresearchlibrary.com
23. Gandía-Herrero F, Escribano J, García-Carmona F. Structural implications on color, fluorescence, and antiradical activity in betalains. *Planta* [Internet]. 2010 Jul 14 [cited 2023 Mar 28];232(2):449–60. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00425-010-1191-0>
24. Sadowska-Bartosz I, Bartosz G. Biological Properties and Applications of Betalains. *Molecules* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 28];26(9). Available from: [/pmc/articles/PMC8123435/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35412343/)
25. Ahmadi H, Nayeri Z, Minucmehr Z, Sabouni F, Mohammadi M. Betanin purification from red beetroots and evaluation of its anti-oxidant and anti-inflammatory activity on LPS-activated microglial cells. *PLoS One* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Mar 28];15(5):e0233088. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0233088>
26. Neagu C, Barbu V. Principal component analysis of the factors involved in the extraction of papaya leaves betalains. 2014 [cited 2023 Mar 28];20(4):311–8. Available from: [http://](http://www.scribd.com/document/241111111/Principal-component-analysis-of-the-factors-involved-in-the-extraction-of-papaya-leaves-betalains)
27. Chen L, Zhu Y, Hu Z, Wu S, Jin C. Papaya leaves as a functional food with huge health benefits: Antioxidant, antitumor, physical function, and chronic metabolomics activity. *Food Sci Nutr* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Mar 28];9(11):6406. Available from: [/pmc/articles/PMC8565237/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35412343/)
28. Ruiz-Ruiz JC, Matus-Basto AJ, Acereto-Escoffié P, Segura-Campos MR. Antioxidant and anti-inflammatory activities of phenolic compounds isolated from *Melipona beecheii* honey. <https://doi.org/10.1080/09540105.2017.1347148> [Internet]. 2017 Nov 2 [cited 2023 Mar 28];28(6):1424–37. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09540105.2017.1347148>
29. Pertanian dan Bisnis Universitas Kristen Satya Wacana Jl F, Andree Wijaya Setiawan M, Kado Nugroho E, Ninan Lestario L. EKSTRAKSI BETASIANIN DARI KULIT UMBI BIT (*Carica papaya*) SEBAGAI PEWARNA ALAMI. *Agric* [Internet]. 2016 Mar 8 [cited 2023 Mar 28];27(1):38–43. Available from: <https://ejournal.uksw.edu/agric/article/view/214>
30. Edziri H, Jaziri R, Haddad O, Anthonissen R, Aouni M, Mastouri M, et al. Phytochemical analysis, antioxidant, anticoagulant and in vitro toxicity and genotoxicity testing of methanolic and juice extracts of *Carica papaya* L. Juice Methanolic extract Vitotox test *South African Journal of Botany* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 28];126:170–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.01.017>
31. Lee GM, Arepally GM. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program* [Internet]. 2013 [cited 2023 Mar 28];2013:668. Available from: [/pmc/articles/PMC4153428/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/241111111/)
32. View of Study on the effect of red papaya leaves (*Carica papaya* L.) juice intake on some hematological parameters in female rabbits [Internet]. [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://sebhau.edu.ly/journal/index.php/jopas/article/view/399/282>
33. View of Papaya leaves Extracts as Haematopoietic Agents on Rats [Internet]. [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://journal.ugm.ac.id/v3/IJP/article/view/1132/590>
34. Mizera O, Kozłowska L, Hallmann E, Gromadzinska J, Mroz A, Wasowicz W. Relationship Between Long-Term Papaya leaves Juice Supplementation and Hematological Parameters in Elite Fencers - a

- Pilot Study. *Glob J Health Sci.* 2020 Nov 10;12(13):73.
35. Clifford T, Howatson G, West DJ, Stevenson EJ. The Potential Benefits of Red Papaya leaves Supplementation in Health and Disease. *Nutrients* 2015, Vol 7, Pages 2801-2822 [Internet]. 2015 Apr 14 [cited 2023 Apr 5];7(4):2801–22. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/7/4/2801/htm>
 36. Gawlik-Dziki U, Dziki L, Anisiewicz J, Habza-Kowalska E, Sikora M, Dziki D. Leaves of White Papaya leaves As a New Source of Antioxidant and Anti-Inflammatory Compounds. *Plants* 2020, Vol 9, Page 944 [Internet]. 2020 Jul 26 [cited 2023 Apr 6];9(8):944. Available from: <https://www.mdpi.com/2223-7747/9/8/944/htm>
 37. Akbar Boojar MM. An Overview of the Cellular Mechanisms of Flavonoids Radioprotective Effects. *Adv Pharm Bull* [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 6];10(1):13. Available from: </pmc/articles/PMC6983988/>
 38. Hitchcock IS, Kaushansky K. Thrombopoietin from beginning to end. *Br J Haematol* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2023 Apr 6];165(2):259–68. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.12772>
 39. Jahan R, Polash MAS, Karim MM, Juthee SA, Fakir MSA, Hossain MA. Extraction, characterization and biochemical analysis of betacyanins derived from papaya leaves (*Carica papaya*). *Research on Crops.* 2021;22(1):216–23.
 40. La Corte ALC, Philippou H, Arins RAS. Role of Fibrin Structure in Thrombosis and Vascular Disease. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2011 Jan 1;83:75–127.
 41. Krupiczkoj MA, Scotton CJ, Chambers RC. Coagulation signalling following tissue injury: Focus on the role of factor Xa. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008 Jun 1;40(6–7):1228–37.
 42. Fukuda T, Nakashima Y, Harada M, Toyoshima S, Koshitani O, Kawaguchi Y, et al. EFFECT OF WHOLE BLOOD CLOTTING TIME IN RATS WITH IONIZED HYPOCALCEMIA INDUCED BY RAPID INTRAVENOUS CITRATE INFUSION. *J Toxicol Sci.* 2006;31(3):229–34.
 43. Al-aboud NM. Effect of red papaya leaves (*Carica papaya* L.) intake on the level of some hematological tests in a group of female volunteers. *ISABB Journal of Food and Agricultural Sciences* [Internet]. 2018 Feb 28 [cited 2023 Apr 12];8(2):10–7. Available from: <https://academicjournals.org/journal/ISABB-JFAS/article-abstract/DC9907956091>
 44. Fibach E, Rachmilewitz E. The Role of Oxidative Stress in Hemolytic Anemia. *Curr Mol Med.* 2008 Oct 31;8(7):609–19.
 45. Gheith I, El-Mahmoudy A. Laboratory evidence for the hematopoietic potential of carica papaya leaf and stalk extract in a phenylhydrazine model of anemia. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2018;51(11).

2. Luaran tambahan (MoU/MoA/IA)

<https://drive.google.com/drive/folders/1Dcw9STb13XFFzm2ZCNL4urq8NMwRrNbR?usp=sharing>

3. Luaran lainnya (HKI/ kontribusi mitra/ kelulusan mahasiswa selama proses penelitian ini berlangsung/ peran mitra lainnya (bukan mitra penelitian ini)/ penghargaan atau achievement yang diperoleh selama berlangsungnya penelitian ini/ lisensi/ teknologi (produk/prototipe)/ entitas bisnis baru/ pengaruh ke kebijakan/ impact lainnya

Kelulusan mahasiswa yang membantu penelitian ini belum terlaksana karena masih dalam proses penyusunan seminar hasil skripsi

4. Dokumentasi penelitian/ seminar/ prototype/ dll

<https://drive.google.com/file/d/10ixJIqeBCJsVEim4gbC8KBRosrQREtkj/view?usp=sharing>

UNTUK NOMOR KONTRAK PENELITIAN WCU USU MASING-MASING PENELITI BERDASARKAN NOMOR URUT PADA DAFTAR TERLAMPIR.

CONTOH: ATAS NAMA "ARIF NURYAWAN" DENGAN NOMOR URUT "1", MAKA NOMOR KONTRAKNYA SEBAGAI BERIKUT:

NOMOR 1/UN5.2.3.1/PPM/KP-WCU/2022
TANGGAL 16 DESEMBER 2022

No	Ketua Peneliti	Skema	Judul	Dana Disetujui (Rp)
1	Arif Nuryawan	PENELITIAN TOP TIER	Komposit plastik sabut buah kelapa dan sabut mesocarp buah kelapa sawit dengan matriks plastik polipropilena (PP) (Plastics-composite made of coconut choir and mesocarp of oil palm fruit with polypropylene (PP) matrix)	250.000.000
2	Saharman Gea	PENELITIAN TOP TIER	POTENSI GRAFENA QUANTUM DOTS BATUBARA SAWAHLUNTO DALAM MENINGKATKAN KINERJA ANODA BERBASIS NANO-SILICONE PADA BATERAI ION-LITHIUM	250.000.000
3	Himsar Ambarita	PENELITIAN TOP TIER	Pengembangan Model Matematik Laju Penguapan Dan Kondensasi Pada Solar Still (Development of a Mathematical Model of Evaporation and Condensation Rates in Solar Still)	250.000.000
4	Robert Sibarani	PENELITIAN TOP TIER	STANDARISASI PENULISAN AKSARA BATAK TOBA SECARA MANUAL DAN DIGITALISASI	250.000.000
5	Urip Harahap	PENELITIAN ALIANSI INTERNASIONAL WCU	AKTIVITAS KARDIOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL DAUN AFRIKA (Vernonia amygdalina) PADA TIKUS HIPERTENSI DAN DIINDUKSI DOKSORUBISIN	205.000.000
6	Rahmawaty	PENELITIAN ALIANSI INTERNASIONAL WCU	PEMETAAN TIPE PENGGUNAAN LAHAN UNTUK ANALISIS KESESUAIAN LAHAN DAN PROFITABILITAS PADA BERBAGAI SKEMA PERHUTANAN SOSIAL DI KABUPATEN TOBA	205.000.000
7	Halimatuddahlia	PENELITIAN ALIANSI INTERNASIONAL WCU	PENGEMBANGAN KEMASAN AKTIF UNTUK INDUSTRI EKSTRAKTIF PANGAN BERAZASKAN PLA-PCL DENGAN ADITIF KITOSAN DARI CANGKANG UDANG SEBAGAI AGEN ANTIBAKTERI DAN EKSTRAK BLJI JAMBLANG SEBAGAI AGEN ANTIOKSIDAN	210.000.000
8	Dina Keumala Sari	PENELITIAN ALIANSI INTERNASIONAL WCU	KAJIAN ETNOBOTANI DAN ETNOFARMAKOLOGI DARI TANAMAN LOKAL SUMATERA UTARA YANG BERPOTENSI PADA PENANGANAN PENYAKIT METABOLIK DAN INFLAMASI	205.000.000
9	Mohammad Basyuni	PENELITIAN ALIANSI INTERNASIONAL WCU	Pengembangan Persamaan Alometrik untuk Bahan Organik dan Karbon Organik di Berbagai Tipe Hutan Mangrove	205.000.000
10	Apri Heri Iswanto	PENELITIAN ALIANSI INTERNASIONAL WCU	Pengembangan Perekat Poliuretan Ramah Lingkungan Non Isosianat Untuk Produk Panel Kayu	210.000.000
11	Tasnim Lubis	PENELITIAN ALIANSI INTERNASIONAL WCU	BAHASA HALOBAN DI PULAU BANYAK: DOKUMENTASI NARASI TRADISIONAL	205.000.000
12	Syafruddin Ilyas	PENELITIAN ALIANSI INTERNASIONAL WCU	STIMULASI SELULER DAN MOLEKULER, REGENERASI JARINGAN KULIT TIKUS (RATTUS NORVEGICUS) HIPERGLIKEMI PADA LUKA DENGAN GEL NANOHERBAL GAGATAN HARIMAU DAN/ATAU IKAN BATAK	205.000.000
13	Arida Susilowati	PENELITIAN ALIANSI INTERNASIONAL WCU	Keragaman Mikrobioma Kemenyan Toba (Styrax sumatrana) dan Peranannya dalam Mekanisme Pertahanan Pohon	205.000.000
14	Syahril Efendi	PENELITIAN ALIANSI INTERNASIONAL WCU	Smart System pemantau tumbuh kembang dan kesehatan domba menggunakan teknologi IOT	205.000.000
15	Panal Sitorus	PENELITIAN ALIANSI INTERNASIONAL WCU	Biosynthesis of Silver And Gold Nanoparticles From Andaliman Fruits (Zanthoxylum acanthopodium DC.) and Poguntano Herbs (Picria fel-terrae Lour.) as Antibacterial And Anticancer	205.000.000
16	Basuki Wirjosentono	PENELITIAN ALIANSI INTERNASIONAL WCU	Validasi Membran Polimer Elektrolit Berbasis Paduan Karet Alam Terfungsionalisasi dan Polistirena Tersulfonasi dengan Pngisi Nanosepiolites dan Peningkat Adhesi Turunan Maleat/Akrlilat pada Sel Bahan Bakar Hidrogen	205.000.000
17	Rahayu Lubis	PENELITIAN ALIANSI INTERNASIONAL WCU	Hubungan Neglected Tropical Disease (NTDs) dengan Kejadian Undernutrition pada wanita dan anak balita	205.000.000
18	Erna Budhiarti Nababan	PENELITIAN ALIANSI INTERNASIONAL WCU	Natural Language Generation for Smart Virtual Tourism of Batak Heritage at Lake Toba	205.000.000
19	Opim Salim Sitompul	PENELITIAN ALIANSI INTERNASIONAL WCU	Transliteration and Digitalization of Batak Manuscript into Latin Manuscript Based on Bamboo Blade Manuscript Images	205.000.000
20	Harry Agusnar	PENELITIAN ALIANSI INTERNASIONAL WCU	PROSES EKSTRAKSI KOLAGEN DARI SISIKIKANGABUS (Channa striata) DAN KITOSANMAGGOT(Hermetia) SERTA TURUNANNYA SEBAGAI BAHANHAND BODYLOTION	205.000.000
21	Rikson Asman Fertiles Siburian	PENELITIAN ALIANSI INTERNASIONAL WCU	APLIKASI GRAFENA DAN N-GRAFENA DARI KEMIRI (Aleurites moluccana) SEBAGAI MATERIAL PENGHANTAR PANAS	210.000.000
22	Syahrul Humaidi	PENELITIAN KOLABORASI INTERNASIONAL WCU	Modifikasi Proses Sintering Terhadap Peningkatan Temperatur Kritis Superkonduktor Suhu Tinggi Bi1.6Pb0.4 Sr2Ca1-x Mx Cu2O8 (M=Ce,Na,Mg)	125.000.000
23	Vivi Gusrini Rahmadani Pohan	PENELITIAN KOLABORASI INTERNASIONAL WCU	PENGARUH ENGAGING LEADERSHIP TERHADAP WORK ENGAGEMENT DAN BURNOUT DIMEDIASI AFEK POSITIF DAN AFEK NEGATIF: SEBUAH STUDI DARI INDONESIA DAN CHINA	125.000.000
24	Rizabuana	PENELITIAN KOLABORASI INTERNASIONAL WCU	PENGUATAN KAPASITAS KUALITAS PEKERJA KELAPA SAWIT DALAM MENUNJANG PRODUKTIVITAS PERSAWITAN MASYARAKAT	125.000.000
25	Fahmi	PENELITIAN KOLABORASI INTERNASIONAL WCU	Sintesis dan Karakterisasi Bahan Katoda Menggunakan Material Kemurnian Tinggi Pada Baterai Rechargeable berbasis Litium-ion	125.000.000
26	Nurlisa Ginting	PENELITIAN KOLABORASI INTERNASIONAL WCU	Kajian Identitas Tempat Ruang Kota menuju Pembangunan Pariwisata Berkelanjutan	125.000.000
27	Poppy Anjelisa Zaitun Hasibuan	PENELITIAN KOLABORASI INTERNASIONAL WCU	AKTIVITAS ANTIKANKER KOLON EKSTRAK ETANOL DAUN AFRIKA PADA TIKUS WISTAR	125.000.000
28	Herman Mawengkang	PENELITIAN KOLABORASI INTERNASIONAL WCU	Model Optimisasi Non-Linear untuk Masalah Penentuan Rute Kendaraan Multi-Depot Multi-Pemasok dengan Jendela Waktu Terelaksasi	125.000.000
29	Romi Fadillah Rahmat	PENELITIAN KOLABORASI INTERNASIONAL WCU	Deteksi dan Klasifikasi Tumbuhan Mangrove Secara Autonomus Pada Perangkat Mobile	125.000.000
30	Sumaiyah	PENELITIAN KOLABORASI INTERNASIONAL WCU	Uji Toksisitas dan Antinflamasi dari Nanopartikel Perak yang Disintesis Menggunakan Nano Kristal Selulosa Limbah Daun Nanas (Ananas comosus)	125.000.000
31	Poltak Sihombing	PENELITIAN KOLABORASI INTERNASIONAL WCU	REKACIPTA SMARTHOME BERBASIS IOT DAN CONTEXT AWARE SYSTEM UNTUK KENYAMANAN DAN KEAMANAN RUMAH	125.000.000
32	Rahmi Karolina	PENELITIAN KOLABORASI INTERNASIONAL WCU	PEMANFAATAN NANOKRISTALIN ABU VULKANIK (NKAV) GUNUNG SINABUNG DALAM KONSTRUKSI HLJAU SEBAGAI BAHAN BAKU BETON TANPA SEMEN	125.000.000
33	Iskandar Muda	PENELITIAN KOLABORASI INTERNASIONAL WCU	Pengaruh Fossil Fuel, Fuel Exports dan Fuel Imports terhadap Gross Domestic Product Pada Beberapa Negara Emerging Countries	125.000.000
34	Siti Latifah	PENELITIAN KOLABORASI DENGAN PT SESAMA PENERIMA GRANT WCU	Pengembangan Keberlanjutan Pengelolaan Hutan Untuk Kelestarian Ekologi dan Sosial Ekonomi Masyarakat Sekitar Kawasan Hutan	90.000.000
35	Husni Thamrin	PENELITIAN KOLABORASI INTERNASIONAL WCU	Evaluasi Program Food Estate di Provinsi Sumatera Utara, Indonesia.	125.000.000
36	Ervina Sofyanti	PEMBENTUKAN KLUSTER KEILMUAN	Pendekatan Analisis Postur Tubuh dalam diagnosis dan Perawatan Pasien Maloklusi sebagai upaya Ortodonti Interseptif	44.500.000

No	Ketua Peneliti	Skema	Judul	Dana Disetujui (Rp)
37	Nurzainah Ginting	PENELITIAN KOLABORASI INTERNASIONAL WCU	Uji Invitro dan Invivo Jerami Jagung Fermentasi dengan Enzim Endogenous untuk Pakan Kerbau di Pulau Samosir	125.000.000
38	Putri Cahaya Situmorang	PENELITIAN KOLABORASI DENGAN PT SESAMA PENERIMA GRANT WCU	Micro-colloidal Rhodomyrtus tomentosa sebagai imunoterapi akibat paparan anti nyamuk elektrik	95.000.000
39	Ritha F. Dalimunthe	PEMBENTUKAN KLUSTER KEILMUAN	SUMBER DAYA MANUSIA DAN WIRUSAHA PEREMPUAN	44.500.000
40	Luthfi Hakim	PENELITIAN KOLABORASI DENGAN PT SESAMA PENERIMA GRANT WCU	Karakteritik Dasar Bahan Lignoselulosa Tanaman Aren (Arenga longipes) Sebagai Bahan Baku Potensial Biokomposit dan Bioenergi	95.000.000
41	Elisa Julianti	PENELITIAN KOLABORASI DENGAN PT SESAMA PENERIMA GRANT WCU	Optimasi Proses Enkapsulasi Ekstrak Buah Andaliman Menggunakan Pati Nanokristal Dari Ubi Jalar Ungu	90.000.000
42	Nur Asnah Sitohang	PENELITIAN KOLABORASI NON PTN-BH	Potensi gel ekstrak biji putat air [Barringtonia racemosa (L). Spreng] terhadap gambaran mikroskopis dan epidermal growth factor receptor luka pada tikus Rattus norvegicus	41.500.000
43	Iwan Risnasari	PENELITIAN KOLABORASI NON PTN-BH	Pemanfaatan Tanaman Sikkam (Bischofia javanica Blume) Sebagai Zat Warna Alam dan Zat Anti Bakteri Pada Tekstil dengan Teknik Ecoprint Serta Kajian Etnobotaninya	41.500.000
44	Andriayani	PENELITIAN KOLABORASI DENGAN PT SESAMA PENERIMA GRANT WCU	MODIFIKASI NANOSILIKON DARI SEKAM PADI MENGGUNAKAN NATRIUM ALGINATE TERMODIFIKASI DOPAMINE UNTUK MENINGKATKAN KINERJA ANODE LITHIUM ION BATERAI	90.000.000
45	Agus Purwoko	PENELITIAN KOLABORASI DENGAN PT SESAMA PENERIMA GRANT WCU	RENDEMEN, KARAKTERISTIK DAN KELAYAKAN PENGOLAHAN MINYAK EUKALIPTUS DARI DAUN LIMBAH TEBANGAN HTI GUNA MENDUKUNG UPAYA PERCEPTAN PENANGGULANGAN PANDEMI COVID-19	90.000.000
46	Effendy De Lux Putra	PENELITIAN KOLABORASI DENGAN PT SESAMA PENERIMA GRANT WCU	Efektivitas Gel Ekstrak Biji Putat Air terhadap Kepadatan Kolagen Luka Diabetik Tikus Rattus norvegicus Galur Wistar	90.000.000
47	Eko Kornelius Sitepu	PENELITIAN KOLABORASI DENGAN PT SESAMA PENERIMA GRANT WCU	Pembuatan Bahan Kosmetik Emolient Ester Isopropil Miristat dan Isopropil Palmitat Menggunakan Enzim Lipase dan Radiasi Mikrowave	90.000.000
48	Timbangan Sembiring	PENELITIAN KOLABORASI DENGAN PT SESAMA PENERIMA GRANT WCU	KARAKTERISASI SIFAT MORFOLOGI DAN ANALISA FASA NANOKOMPOSIT Fe3O4/SiO2 METODE KOPRESIPITASI SEBAGAI DEGRADASI AIR LIMBAH	90.000.000
49	Elmeida Effendy	PENULISAN ARTIKEL JENIS STATE OF THE ART	Epigenetic of schizophrenia: Genetic susceptibility, biological aging, and environmental exposure	50.000.000
50	Yuandani	PENULISAN ARTIKEL JENIS STATE OF THE ART	Plant-Based Anti-Inflammatory and Immunosuppressive Compounds as Potential Agents for the Treatment of Rheumatoid Arthritis	50.000.000
51	Muhammad Yusuf	PEMBENTUKAN KLUSTER KEILMUAN	Pengembangan Bahan Ajar English for Communication dengan Menggunakan Genre-based Approach	44.500.000
52	Muhammad Husni Thamrin	PENELITIAN KOLABORASI NON PTN-BH	Kepemimpinan Transformasional Dalam Pengembangan Kawasan Local Heritage (Studi Kasus Di Kawasan Kesawan Medan Dan Kota Lama Semarang)	42.000.000
53	Sony Eka Nugraha	PENELITIAN KOLABORASI NON PTN-BH	PENGEMBANGAN EKSTRAK TERSTANDAR DAUN PEPAYA (Carica papaya L.) SEBAGAI ANTI ANEMIA DAN ANTI TROMBOSITOPENIA: OPTIMASI EKSTRAKSI KAYA POLIFENOL DAN KAJIAN FARMAKODINAMIK	42.000.000
54	Hafizhul Khair AM	PENELITIAN KOLABORASI NON PTN-BH	Penerapan sirkular ekonomi pada kegiatan bank sampah	42.000.000
55	T. Henny Febriana Harumy	PENELITIAN KOLABORASI NON PTN-BH	Inovasi Smart System Hybrid Deep Neural Network Deteksi dan Prediksi Bencana Paling Dominan Di Daerah Pesisir untuk mengoptimalkan Penanggulangan Bencana di Wilayah Pesisir Sumatera Utara	41.500.000
56	Zikri Noer	PENELITIAN KOLABORASI NON PTN-BH	SINTESIS, KARAKTERISASI, DAN ANALISIS SODIUM TITANAT DENGAN DOPING NIKEL SEBAGAI ANODA BATERAI ION SODIUM	41.500.000
57	Raras Sutatminingsih	PENELITIAN KOLABORASI INTERNASIONAL WCU	Pengaruh Kecemasan Komunikasi Bahasa Inggris terhadap Kesejahteraan Psikologi Dimoderasi oleh Efektifitas Komunikasi pada Dosen di Indonesia dan Malaysia.	125.000.000
58	Achmad Siddik Thoha	PENELITIAN KOLABORASI NON PTN-BH	IDENTIFIKASI JENIS MANGROVE MENGGUNAKAN TEKNOLOGI UAV (UNMANNED AERIAL VEHICLE) DI KAWASAN HUTAN MANGROVE PERCUT SEI TUAN KABUPATEN DELI SERDANG SUMATERA UTARA	41.500.000
59	Susilawati	PENELITIAN KOLABORASI NON PTN-BH	Pemanfaatan Rice Husk Ash sebagai pengganti SiO2 pada Fabrikasi Komposit Fe3O4 /SiO2 sebagai sanitasi lingkungan	41.500.000
60	Marpongahtun	PENELITIAN KOLABORASI NON PTN-BH	Sintesis S,N-Doped Carbon Dots Dari Kulit Jengkol Untuk Mendeteksi Pewarna Amaranth Pada Minuman Berwarna	41.500.000
61	Jenny Marlindawani Purba	PENELITIAN KOLABORASI INTERNASIONAL WCU	Model Telenursng Pencegahan Depresi Berbasis Keperawatan Holistik Untuk Meningkatkan Keterampilan Sosial Remaja di Provinsi Sumatera Utara	125.000.000
62	Jajang Sutiawan	PENELITIAN KOLABORASI DENGAN PT SESAMA PENERIMA GRANT WCU	Pengembangan Perekat Kayu Lapis dari Sumber Daya Terbarukan dan Ramah Lingkungan	90.000.000
63	Denny Satria	PENELITIAN KOLABORASI DENGAN PT SESAMA PENERIMA GRANT WCU	Potensi Ekstrak Etanol, Fraksi Etilasetat dan Sub Fraksi Daun Afrika (Vernonia amygdalina Delile.) dalam Menghambat Pertumbuhan Triple Negative Breast Cancer Cell: Analisis Bioinformatika dan In Vitro	90.000.000
64	Erliera	PENELITIAN KOLABORASI NON PTN-BH	EFEKTIVITAS DAUN SAURAUVA VULCANI KORTH. DALAM MEREDUKSI SITOKIN PRO INFLAMASI TRPV-1, TNF-a, DAN CORTISOL DALAM PERAWATAN ORTODONTI SECARA IN VIVO.	42.000.000
65	Liana Dwi Sri Hastuti	PENELITIAN KOLABORASI NON PTN-BH	Prospek Jamur Askomiset dan Basidiomiset Asal Hutan Sumatera Utara sebagai Sumber Antioksidan, Antikanker dan Immunomodulator	41.500.000

Rektor,

MURYANTO AMIN
NIP 197409302005011002