



Buku ini dipersembahkan untuk

.....

Hak cipta dilindungi Undang-undang No. 28 Tahun 2014
Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian
atau seluruh isi buku ini tanpa seizin tertulis dari penerbit

HEALTH TECHNOLOGY ASSESMENT

**KONTROVERSI EFEKTIVITAS
EKSTRAK JAMBU BIJI PADA PENGOBATAN
DEMAM BERDARAH DENGUE
DI INDONESIA**



Tim Peneliti dan Penyusun

Ketua : Akrom

Anggota :

Nur Shidiq Himawan

Lestari

**PUSAT INFORMASI DAN KAJIAN OBAT
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
2020**

HEALTH TECHNOLOGY ASSESMENT
KONTROVERSI EFEKTIVITAS EKSTRAK JAMBU BIJI
PADA PENGOBATAN DEMAM BERDARAH DENGUE
DI INDONESIA

Tim Peneliti dan Penyusun

Ketua : Akrom

Anggota :
Nur shidiq himawan
Lestari

Penata Letak : Tim Azkiya

Desain Sampul : Tim Azkiya

Penerbit:



Perum Bukit Golf, Arcadia Housing
Blok E 5 No 21 dan F6 No 10 Leuwinanggung,
Gunung Putri, Bogor, 16963
E-mail : nennycho2@yahoo.com
www.noorhanilaksmi.wordpress.com

Cetakan:

I. Jakarta, 2021

Katalog dalam terbitan (KDT)
Akrom/Kontroversi Efektivitas Ekstrak Jambu Biji Pada Pengobatan Demam Berdarah Dengue Di Indonesia
- Cet. 1. - Jakarta: Juli 2021
iv + 280 hlm.; illus.; 23 cm.
Bibliografi: —
ISBN : 978-623-6744-90-1

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji untuk Allah Swt, yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada penulis sehingga penyusunan buku referensi “*HEALTH TECHNOLOGY ASSESMENT KONTROVERSI EFEKTIVITAS EKSTRAK JAMBU BIJI PADA PENGOBATAN DEMAM BERDARAH DENGUE DI INDONESIA*” ini dapat terselesaikan. Buku ini merupakan dokumentasi serangkaian hasil penelitian yang telah dilakukan sepanjang tahun 2017 s.d. 2019 oleh Pusat Informasi dan Kajian Obat (PIKO) UAD.

Telah menjadi opini publik mengenai manfaat ekstrak daun jambu biji sebagai pengobatan demam berdarah. Sebagian klinisi telah menggunakan sediaan ini untuk menjadi terapi komplemen pada pasien DBD yang dirawat di masyarakat. Meskipun sudah dilakukan uji klinik di beberapa RS dan Rumah Sakit Pendidikan namun hasilnya belum ada konsistensi mengenai efektifitas dari sediaan tersebut.

Sampai saat ini belum ada kepastian mengenai efektifitas sediaan ekstrak daun jambu biji sebagai suplemen peningkat trombosit pada penderita DBD, sehingga membutuhkan kajian untuk klarifikasi, oleh karena itu PIKO Bersama tim peneliti dari program S2 Farmasi

UAD melakukan serangkaian penelitian untuk mencari titik terang terkait hal tersebut.

Tidak dapat dipungkiri bahwa kebutuhan bukti ilmiah sebagai dasar *evidence* dalam mengambil keputusan klinis adalah sesuatu yang penting pada saat ini. Semoga buku ini dapat menjadi salah satu sumber *evidence* dalam praktik klinik.

Terima kasih yang besar-besarnya diucapkan kepada seluruh kolega di Fakultas Farmasi UAD yang telah memberikan ruang gerak, kesempatan, dorongan dan semangat untuk terwujudnya budaya EBM. Semoga buku ini bermanfaat.

Yogyakarta, 2020

Penyusun

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	1
EPIDEMIOLOGI DAN PATOGENESIS DEMAM BERDARAH DENGUE	6
AKROM & NUR SHIDIQ HIMAWAN	
REVIEW EKSTRAK DAUN JAMBU BIJI UNTUK DEMAM BERDARAH	27
BIOMOLEKULER DAN IMUNOLOGI DEMAM BERDARAH DENGUE	51
AKROM DAN LESTARI	

**EVALUASI AKTIVITAS KAPSUL EKSTRAK DAUN
JAMBU BIJI (*Psidium guajava* Linn.) TERHADAP
JUMLAH TROMBOSIT DAN LAMA RAWAT INAP
PASIEN DENGUE FEVER ATAU DENGUE
HEMORAGIC FEVER DI RUMAH SAKIT PKU
MUHAMMADIYAH WONOSOBO: KAJIAN
RETROSPEKTIF** **74**

AKROM DAN NOOR SYAM SIDIQ HIMAWAN

**EKSTRAK DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava*
Linn.) DAN JUMLAH LEUKOSIT DAN KADAR
IMUNOGLOBULIN G PASIEN *DENGUE FEVER*
DAN *DENGUE HAEMORRHAGIC FEVER*
DI RUMAH SAKIT PKU MUHAMMADIYAH
WONOSOBO** **109**

AKROM DAN LESTARI WAHYU HERAWATI

**KAPSUL EKSTRAK DAUN JAMBU BIJI
(*Psidium guajava* Linn.) DAN FUNGSI HATI
PASIEN *DENGUE FEVER* DAN *DENGUE*
HEMORAGIC FEVER DI RUMAH SAKIT
PKU MUHAMMADIYAH WONOSOBO** **148**

AKROM & AMALIA AGAMASI

**EVALUASI PENGGUNAAN KAPSUL EKSTRAK
DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava* Linn.)
TERHADAP FUNGSI GINJAL PASIEN *DENGUE
FEVER* DAN *DENGUE HEMORRHAGIC FEVER*
DI RUMAH SAKIT PKU MUHAMMADIYAH
WONOSOBO** **179**

AKROM DAN SHABRINA AULIA PUTRI

**EFEKTIVITAS SIRUP PSIDII SEBAGAI TERAPI
TAMBAHAN PADA ANAK DENGAN DEMAM
BERDARAH DENGUE** **222**

AKROM

EPIDEMIOLOGI DAN PATOGENESIS DEMAM BERDARAH DENGUE

AKROM & NUR SHIDIQ HIMAWAN

INTISARI

Demam Berdarah Dengue (BDB) masih merupakan salah satu penyakit menular yang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Sebagai negara tropis Indonesia memiliki beberapa titik-titik endemic DBD yang belum mampu diatasi sampai saat ini. Berkembangnya strain virus dengue dan bervariasinya gejala klinis DBD meminta korban oleh karena keterlambatan penegakan diagnosis dan keterlambatan dalam penanganannya. Data-data surveilans mengindikasikan terjadinya perkembangan gejala atau tanda termasuk metode penegakan diagnosis. Tujuan penulisan artikel ini adalah memaparkan epidemiologi, etiologi & patofisiologi, gejala, tanda dan diagnosis serta penatalaksanaan DHF terbaru.

Metode: Mencari pustaka sesuai dengan tujuan dari beberapa sumber rujukan terbaru. Hasil Penelitian: Pemakaran artikel dimulai dari pendahuluan, dilanjutkan pendahuluan, etiologi dan patofisiologi, gejala, tanda dan diagnosis kemudian diakhiri dengan penatalaksanaan DHF.

Kata Kunci: *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever*, kapsul ekstrak daun jambu biji, kadar trombosit, *length of stay* (LOS)

PENDAHULUAN

Penyakit Dengue Fever atau Dengue Hemoragic Fever merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus Dengue dari genus *Flavivirus* Famili *Flaviviridae*. Penyakit ini sering ditemukan di Negara Tropis dan Sub Tropis. *World Health Organization* (WHO) mencatat bahwa sejak tahun 1968-2009 Indonesia merupakan Negara dengan kasus DBD tertinggi di Asia Tenggara dengan angka kematian sebesar 41,4 % pada tahun 1968 dan terus menurun sampai menjadi 0,89% pada tahun 2009 (WHO, 2011).

Dengue merupakan penyakit yang disebabkan oleh salah satu jenis dari virus *Dengue*. Virus *dengue* memiliki 4 serotipe yaitu *Dengue Virus-1* (DEN-1), *Dengue Virus-2* (DEN-2), *Dengue Virus-3* (DEN-3), *Dengue Virus-4* (DEN-4). *Dengue Virus* merupakan Virus RNA berinti kecil, dilengkapi dengan amplop dan merupakan keluarga dari *Flaviviridae* dengan genus *Flavivirus*. Virus ini ditularkan melalui gigitan nyamuk *aedes aegypti*. Penyakit *Dengue Fever* umumnya dipresentasikan dengan kondisi demam, nyeri otot, nyeri sendi, sakit kepala, ruam, leukopenia dan trombositopenia. Kondisi buruk dari *Dengue Fever* adalah *Dengue Hemoragic Fever* yang dapat menyebabkan kematian. *Dengue Hemoragic Fever* sering ditandai dengan demam 2-7 hari yang disertai dengan adanya perdarahan (Tirta, C., 2008).

EPIDEMIOLOGI DBD

Penyakit DHF sudah dilaporkan terjadi bahkan sejak 3 abad yang lalu. Kejadian pertama terjadi di Prancis pada tahun 1653. Di negara Amerika tengah dan selatan kegiatan pencegahan DHF mulai dapat efektif dilakukan dengan pada tahun 1950-1960. Di Asia kejadian DHF diperkirakan terjadi usai perang dunia ke II pada tahun 1950-1970. Dalam 50 tahun terakhir DHF mengalami peningkatan

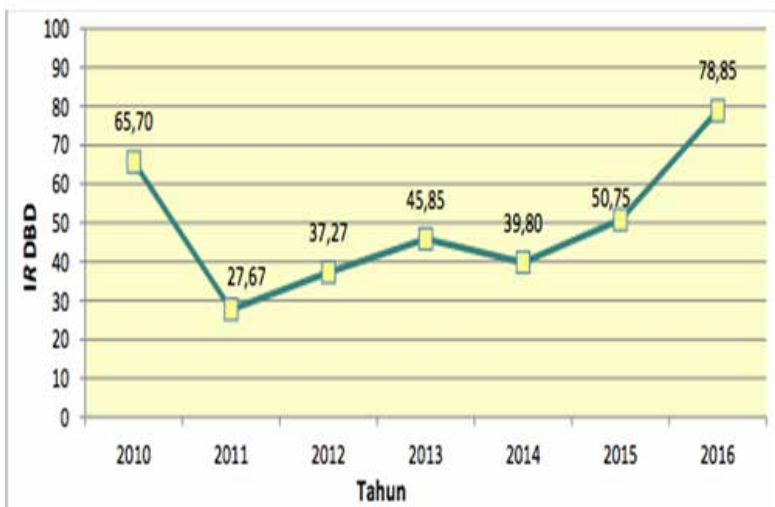
kejaidian bahkan mencapai 30 kali lipat. Setiap 10 tahun rata-rata jumlah kasus DHF yang dilaporkan kepada WHO terus tumbuh secara eksponensial. Dari tahun 2000-2008 rata-rata jumlah kasus yang terjadi mencapai 1.656.870 kasus yang dilaporkan oleh 69 Negara kepada WHO (Chen, *et al.*, 2009). *World Health Organization (WHO)* mencatat bahwa sejak tahun 1968-2009 Indonesia merupakan Negara dengan kasus DBD tertinggi di Asia Tenggara dengan angka kematian sebesar 41,4 % pada tahun 1968 dan terus menurun sampai menjadi 0,89% pada tahun 2009 (WHO, 2011).

Berdasarkan data ditjen PP dan PL Depkes RI 2009, terjadi tren yang terus meningkat dari penyakit DBD ini sejak tahun 1968-2009, hal ini dapat disebabkan oleh faktor –faktor yang mempengaruhi peningkatan kasus tersebut termasuk lemahnya upaya program pengendalian DBD sehingga program pengendalian DBD perlu mendapat perhatian terutama pada tingkat kabupaten kota dan Puskesmas (WHO, 2011).



Gambar 1. Prevalensi DBD dari tahun 1968-2009 di Indonesia.

Di Indonesia penyakit DBD telah dikenal sejak tahun 1779 oleh seorang dokter bernama David Baylon yang berkebangsaan Belanda dan pada waktu itu penyakit demam berdarah dinamakan penyakit Knokkel-koort yang memiliki arti “demam sendi” (Soedarmo,2009). Kejadian Luar Biasa (KLB) beberapa provinsi di Indonesia yang terbesar terjadi tahun 1998 dan 2004 dengan jumlah penderita 79.480 orang dengan kematian sebanyak >800 orang. Tahun 2016 terdapat jumlah kasus DHF sebanyak 204.171 kasus dengan jumlah kematian sebanyak 1.598 orang. Jumlah kasus DHF tahun 2016 meningkat dibandingkan jumlah kasus tahun 2015 (129.650 kasus). Jumlah kematian akibat DHF tahun 2016 juga meningkat dari tahun 2015 (1.071 kematian). IR atau angka kesakitan DHF tahun 2016 juga meningkat dari tahun 2015, yaitu 50,75 menjadi 78,85 per 100.000 penduduk. Namun, *Case Fatality Rate* (CFR) mengalami penurunan dari 0,83% pada tahun 2015 menjadi 0,78% pada tahun 2016. Berikut tren angka kesakitan DHF selama kurun waktu 2010-2016.



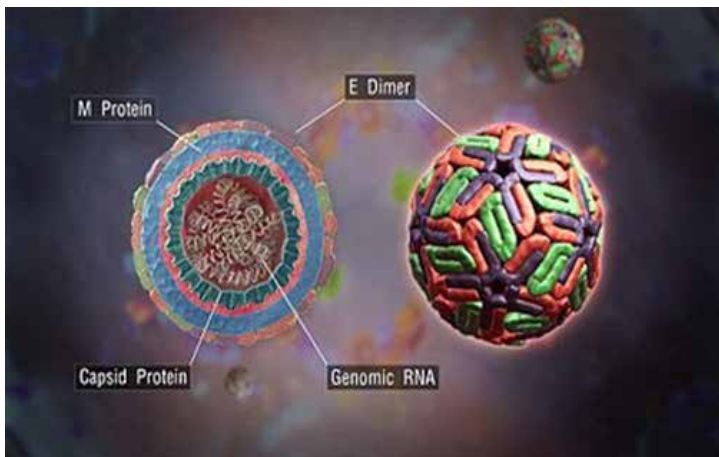
Sumber: Ditjen P2P, Kemenkes RI, 2017

Gambar 2. Angka kesakitan DHF per 100.000 penduduk tahun 2010-2016.
(Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016)

Kondisi alam di Indonesia yang terletak pada daerah tropis sangat mendukung perkembangbiakan nyamuk *Aedes Aegypti*, yang merupakan vektor utama virus penyakit DBD. Semakin lancarnya transportasi serta mobilitas penduduk yang sangat tinggi dari daerah satu ke daerah lain turut mendukung perkembangan penyakit DBD sehingga semua provinsi di Indonesia mempunyai kota yang endemik DBD. Puncak terjadinya penularan DBD biasanya pada musim penghujan (Suroso,2005).

ETIOLOGI

Penyebab DBD adalah virus dengue. Hingga kini dikenal 4 serotipe yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4. Sstruktur virus dengue disajikan pada Gambar.



Virus ini termasuk kedalam group *B arthropod Borne Virus (Arbovirus)*. Keempat serotipe ini ditemukan diberbagai daerah di Indonesia. Hasil penelitian di Indonesia menunjukkan bahwa DEN-3 sangat berkaitan dengan dengan kasus DBD berat dan merupakan serotipe yang paling luas distribusinya disusul DEN-2, DEN-1 dan DEN-4. Masa inkubasi DBD berkisar antara 4-7 hari (Depkes RI,2005).

Berdasarkan analisis protein amplop setidaknya ada empat genotipe (1 hingga 4). Pada 2013, serotipe kelima dilaporkan. [3] Tingkat substitusi nukleotida untuk virus ini diperkirakan $6,5 \times 10^{-4}$ per nukleotida per tahun, tingkat yang mirip dengan virus RNA lainnya. Genotipe Afrika Amerika diperkirakan telah berevolusi antara tahun 1907 dan 1949. Periode ini meliputi Perang Dunia I dan Perang Dunia II, yang dikaitkan dengan pergerakan populasi dan gangguan lingkungan, faktor-faktor yang diketahui mendorong evolusi virus yang ditularkan melalui vektor baru. Analisis Bayesian dari keempat serotipe memperkirakan bahwa nenek moyang mereka yang paling baru ada sekitar 340AD (interval kepercayaan 95%: 280BC-850AD). Genom DENV adalah sekitar 11.000 basis RNA untai tunggal indra-positif (ssRNA) yang mengkode untuk tiga protein struktural (protein kapsid, protein membran M, protein amplop E) dan tujuh protein nonstruktural (NS1, NS2a, NS2b, NS3b, NS4a, NS4a) , NS4b, NS5). Ini juga termasuk daerah non-coding pendek di kedua ujung 5 'dan 3'.

Struktur dengue virus. Virus engue disusun oleh beberapa komponen, antara protein pembungkus (DENV E), Protein DENV E (amplop), yang ditemukan sebagai dimer pada permukaan partikel virus dewasa, penting dalam perlekatan awal partikel ini ke sel inang. Setiap monomer protein E terdiri dari tiga ektodomain, ED1 hingga ED3, dan segmen trans-membran. ED2 termasuk antarmuka dimerisasi, dua situs glikosilasi, dan peptida fusi dengan membran seluler. ED3 adalah segmen polipeptida kontinu; lipatnya kompak dan mirip imunoglobulin. Virus dengue ditularkan oleh nyamuk yang dikenal sebagai Aedes. Beberapa molekul yang berinteraksi dengan protein virus E (ICAM3 non-integrin, CD209, Rab 5, GRP 78, dan reseptor mannose telah terbukti menjadi faktor-faktor penting yang menjadi perantara keterikatan dan pemasukan virus. Bentuk

membran dari protein Ribosomal SA juga mungkin terlibat dalam perlekatan. Domain rekombinan dari protein E digunakan sebagai antigen yang terdefinisi dengan baik dalam pendeteksian serologis terhadap antibodi yang diarahkan terhadap virus Dengue dan sebagai imunogen pada kandidat vaksin.

Protein prM/M. Protein DENV prM (membran), yang penting dalam pembentukan dan pematangan partikel virus, terdiri dari tujuh untai β antiparalel yang distabilkan oleh tiga ikatan disulfida. Cangkang glikoprotein dari virion DENV matang terdiri dari 180 salinan masing-masing protein E dan protein M. Virion yang belum matang dimulai dengan protein E dan prM membentuk 90 heterodimer yang memberikan bagian luar runcing ke partikel virus. Partikel virus yang tidak matang ini bertunas ke retikulum endoplasma dan akhirnya bergerak melalui jalur sekresi ke aparat Golgi. Ketika virion melewati Jaringan trans-Golgi (TGN), ia terpapar pH rendah. Lingkungan asam ini menyebabkan perubahan konformasi pada protein E yang memisahkannya dari protein prM dan menyebabkannya membentuk homodimer E. Para homodimer ini berbaring datar di permukaan virus sehingga memberikan virion yang matang menjadi penampilan yang halus. Selama pematangan ini, peptida dipecah dari peptida M oleh protease inang, furin. Protein M kemudian bertindak sebagai protein transmembran di bawah cangkang E-protein virion dewasa. Peptida tetap berhubungan dengan protein E sampai partikel virus dilepaskan ke lingkungan ekstraseluler. Peptida ini bertindak seperti topi, menutupi lingkaran fusi hidrofobik protein E sampai partikel virus keluar dari sel.

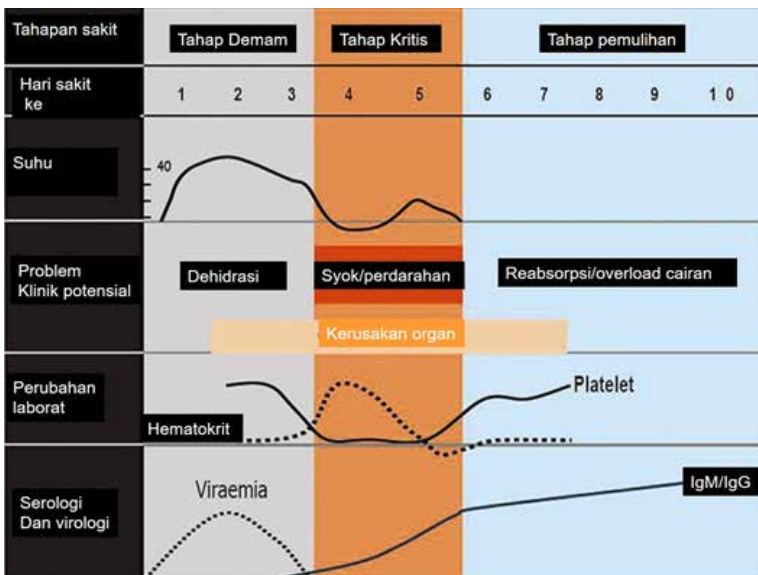
Protein NS3.DENV NS3 adalah protease serin, serta RNA helicase dan RTPase / NTPase. Domain protease terdiri dari enam untai β yang disusun menjadi dua β -barel yang dibentuk oleh residu 1–180 protein. Triad katalitik (His-51, Asp-75 dan Ser-135),

ditemukan di antara dua β -barel ini, dan aktivitasnya tergantung pada keberadaan kofaktor NS2B. Kofaktor ini membungkus domain protease NS3 dan menjadi bagian dari situs aktif. Sisa NS3 yang tersisa (180-618), membentuk tiga subdomain helicase DENV. Sebuah β -sheet paralel enam helai yang dikelilingi oleh empat heliks α membentuk subdomain I dan II, dan subdomain III terdiri dari 4 heliks α yang dikelilingi oleh tiga heliks α yang lebih pendek dan dua helai β helix yang lebih pendek

PATOFISIOLOGI DBD

Dengue Hemorrhagic Fever merupakan jenis infeksi yang disebabkan oleh virus dengue yang kebanyakan ditularkan oleh nyamuk *aedes aegypti* betina. Virus yang masuk ke dalam tubuh melalui gigitan nyamuk tersebut selanjutnya virus akan berkembangbiak pada sistem retikuloendotelial dan selanjutnya akan diikuti dengan viremia selama 5-7 hari. Selanjutnya virus yang ada di dalam darah akan ditangkap oleh makrofag dan memprosesnya sehingga makrofag menjadi APC (*Antigen Presenting Cell*). Antigen yang menempel pada makrofag ini akan mengaktifasi sel T helper dan menarik makrofag lain untuk lebih banyak memfagosit lebih banyak virus. Juga mengaktifasi sel B yang akan melepaskan antibodi dan mediator peradangan seperti anafilaktosin, histamin dan serotonin sehingga meningkatkan permeabilitas dinding kapiler pembuluh darah yang berakibat ekstrasvasasi cairan intravaskular. Hal ini menyebabkan berkurangnya volume plasma, hipotensi, serta hipoproteinemia. Selain itu pelepasan berbagai mediator peradangan didalam tubuh akan memunculkan gejala seperti demam, nyeri sendi, otot malaise dan lainnya. Pada kasus DHF berat bahkan jumlah volume plasma dalam tubuh dapat berkurang hingga $> 20\%$. Perubahan hemostatis pada penderita DHF disebabkan oleh 3 faktor

perubahan vaskular, trombositopenia dan kelainan koagulasi. Setelah masa inkubasi, maka penyakit ini akan diikuti dengan 3 tahapan yaitu tahap demam (*Febrile*) pada hari 1-3 dimana hari ke 2 merupakan puncak demam, masa kritis/shock bleeding (pada hari ke4-6) dan masa pemulihan (*Recovery Phases*) pada hari ke 7-10 (Chen, et al., 2009).



Gambar 3. Fase perjalanan Penyakit Pada Dengue Hemoragic Fever (Chen, et al., 2009)

Trombositopenia merupakan salah satu kriteria penting yang digunakan sebagai indikator potensial tingkat keparahan klinis DHF/DF. Trombositopenia adalah suatu kondisi yang menggambarkan penurunan trombosit <150.000 per mikroliter darah. Mekanisme terjadinya trombositopenia adalah virus *Dengue* dapat secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi progenitor sumsum tulang atau menginduksi hipoplasia sumsum tulang dengan cara menghambat fungsi progenitor sumsum tulang sehingga mengurangi kapasitas proliferasi sel hematopoietik. Selain itu mekanisme Trombositopenia

yang lain, adalah terjadinya peningkatan penggunaan untuk koagulasi intravaskular yang luas/ *disseminated intravascular coagulation* (DIC) karena pada DHF/DF terjadi kebocoran plama atau peningkatan permeabilitas vaskular sehingga jumlah trombosit dalam darah akan berkurang. Trombositopenia juga dikaitkan dengan mekanisme apoptosis dan adanya lisis karena keterlibatan sistem komplemen dan antibodi platelet. Mekanisme lain adalah terjadinya kompleks antigen-antibodi antara virus dengan antibodi yang selanjutnya akan mengaktifkan sistem koagulasi. Proses ini dimulai dengan pengaktifan faktor XII (Hegemen) menjadi Faktor XII a yang aktif. Selanjutnya faktor XIIa akan mengaktifkan faktor-faktor lainnya secara berurutan mengikuti kaskade sehingga menghasilkan fibrin. Di samping itu aktivasi faktor XII akan menggiatkan sistem kinin yang berperan meningkatkan permeabilitas kapiler. Faktor XIIa juga akan mengaktifkan sistem fibrinolisis melalui proses enzimatik sehingga terjadi perubahan plasminogen menjadi plasmin, di mana plasmin mempunyai sifat proteolitik dengan sasaran khusus adalah fibrin. Aktivasi sistem koagulasi dan fibrinolisis yang berkepanjangan berakibat menurunnya berbagai faktor koagulasi seperti fibrinogen II, V, VII, VIII, IX dan X serta plasminogen. Keadaan ini menyebabkan dan memperberat perdarahan pada pasien DBD, ditambah lagi dengan adanya trombositopenia. Secara klinis dapat dijumpai gejala perdarahan berat sebagai akibat trombositopenia berat, masa perdarahan dan masa protombin yang memanjang, penurunan kadar faktor pembekuan II, V, VII, VIII, IX dan X bersama dengan hipofibrinogenemia dan peningkatan produk pemecahan fibrin (FDP) (Tirta, C., 2008).

Jumlah trombosit normal $150-450 \times 10^3/\text{mcL}$ ($150-450 \times 10^9/\text{l}$).¹¹ Hemostasis primer terganggu jika jumlah trombosit di bawah $75 \times 10^3/\text{mcL}$ ($75 \times 10^9/\text{l}$). Perdarahan spontan tidak terjadi jika jumlah trombosit

tidak $<50 \times 10^3/\text{mcL}$ ($50 \times 10^9/\text{l}$), perdarahan nyata dan signifikan terjadi jika jumlah trombosit $<20 \times 10^3/\text{mcL}$ ($20 \times 10^9/\text{l}$). Perdarahan mengancam jiwa yang disebabkan karena trombositopenia terjadi pada jumlah trombosit $<10 \times 10^3/\text{mcL}$ ($10 \times 10^9/\text{L}$) (Tirta, C., 2008) .

GEJALA, TANDA DAN DIAGNOSIS

Kriteria DHF menurut WHO (1997) adalah Demam atau riwayat demam akut, antara 2-7 hari biasanya bifasik, Trombositopenia (jumlah trombosit $<100.000/\text{mm}^3$), Terdapat minimal satu manifestasi perdarahan berikut: uji *banding* positif, *petekie*, ekimosis, perdarahan mukosa, hepatemesis dan melena, dan terdapat minimal satu tanda kebocoran plasma sebagai berikut: (i) Peningkatan hematokrit $>20\%$ dibandingkan standar sesuai umur dan jenis kelamin, (ii) Penurunan hematokrit $>20\%$ setelah mendapat terapi cairan, dibandingkan dengan nilai hematokrit sebelumnya, (iii) Tanda kebocoran plasma seperti efusi pleura, asites, hipoproteinemia, dan hiponatremia.

Tanda dan Gejala DHF

a. Demam

Penyakit ini didahului oleh demam tinggi mendadak yang berlangsung terus menerus selama 2-7 hari. Panas dapat turun pada hari ke-3 yang kemudian naik lagi dan pada hari ke-6 atau ke-7 panas mendadak turun (Depkes RI,2005).

b. Tanda tanda perdarahan

Perdarahan terjadi disemua organ. Bentuk perdarahan dapat hanya berupa uji Torniquet positif atau dalam bentuk seperti *petekie*, *purpura*, *ekimosis*, perdarahan *konjungtiva*, *epistaksis*, perdarahan gusi, hematemesis, *melena*, dan *hematuri* (Depkes RI,2005).

c. Renjatan (*syok*)

Renjatan atau *syok* terjadi karena perdarahan atau kebocoran plasma ke daerah ekstrasvaskular melalui pembuluh darah kapiler yang terganggu. Tanda-tanda renjatan diantaranya kulit teraba dingin dan lembab terutama pada ujung hidung, jari, tangan dan kaki, sianosis disekitar mulut, nadi cepat dan kecil hingga tak teraba serta tekanan darah menurun yang menyebabkan penderita menjadi gelisah (Depkes RI,2005)

d. Gejala klinik lain

Gejala klinik lain yang dapat menyertai penderita DBD adalah nyeri otot, *anoreksia*, lemah, mual, muntah, sakit perut,hepatomegali, diare, *konstipasi*, dan kejang. Pada beberapa kasus terjadi *hiperpireksia* yang disertai kejang dan penurunan kesadaran sehingga sering didiagnosa *encephalitis*. Keluhan sakit perut yang hebat seringkali timbul mendahului perdarahan *gastrointestinal* dan renjatan (Depkes RI,2005).

DERAJAT DHF

Terdapat empat derajat spektrum klinis DHF. Derajat 1: Demam disertai gejala tidak khas dan satu-satunya manifestasi perdarahan adalah dengan uji *tourniquet*. Derajat 2: Seperti derajat 1, disertai demam spontan di kulit dan perdarahan lain. Derajat 3: Didapatkan kegagalan sirkulasi yaitu nadi cepat dan lemah, tekanan nadi menurun (20 mmHg atau kurang) atau hipotensi, sianosis disekitar mulut, kulit dingin dan lembab, tampak gelisah. Derajat 4: Syok berat, nadi tidak dapat diraba dan tekanan darah tidak terukur

Tabel 1. Klasifikasi demam dengue menurut WHO

DD/DBD/DSS	Gejala
Demam Dengue	Demam dan dua atau lebih manifestasi berikut : nyeri retro-orbital atau mata, sakit kepala, ruam, mialgia, artralgia, leukopenia, atau hemoragik (misalnya, tes <i>tourniquet</i> positif, <i>petechiae</i> , purpura / ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, darah dalam muntahan, urin, atau feses, atau perdarahan vagina).
Demam Berdarah Dengue	<ul style="list-style-type: none"> - Demam yang berlangsung dari 2-7 hari - Bukti hemoragik manifestasi atau tes <i>tourniquet</i> positif. Trombositopenia (≤ 100.000 sel per mm^3) - Bukti kebocoran plasma yang ditunjukkan oleh hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit $\geq 20\%$ di atas rata-rata untuk usia atau penurunan hematokrit $\geq 20\%$ dari awal mengikuti terapi penggantian cairan), atau efusi pleura, asites atau hipoproteinemia.
Sindrom Syok Dengue	<ul style="list-style-type: none"> - Nadi cepat dan lemah dan tekanan nadi sempit (< 20 mmHg), atau - Usia tertentu hipotensi dan dingin, kulit lembab, dan gelisah.

Infeksi ulangan dan gejala dhf

Menurut teori hipotesis infeksi sekunder heterolog (*the secondary heterologous infection hypothesis*) atau hipotesis *immune enhancement*, *viral load* memperberat manifestasi klinis infeksi virus dengue. Tinggi titer viremia dapat dihubungkan dengan berat penyakit (Guglani,2005). Titer tertinggi 100 – 100.000 kali lebih tinggi dalam keadaan syok daripada demam dengue dan beratnya DBD mempunyai korelasi dengan tingginya titer viremia (Lei,2001). Manifestasi klinis infeksi virus dengue dapat berupa keadaan asimptomatik hingga menimbulkan kematian. Demam simptomatik dapat berupa Demam Dengue (DD), dan demam berdarah dengue (DBD) yang dapat disertai syok (SSD) dan tanpa syok (Hadinegoro SRH, 2006).

Diagnosis

Kriteria yang digunakan dalam penegakan Diagnosa Demam berdarah *Dengue* antara lain:

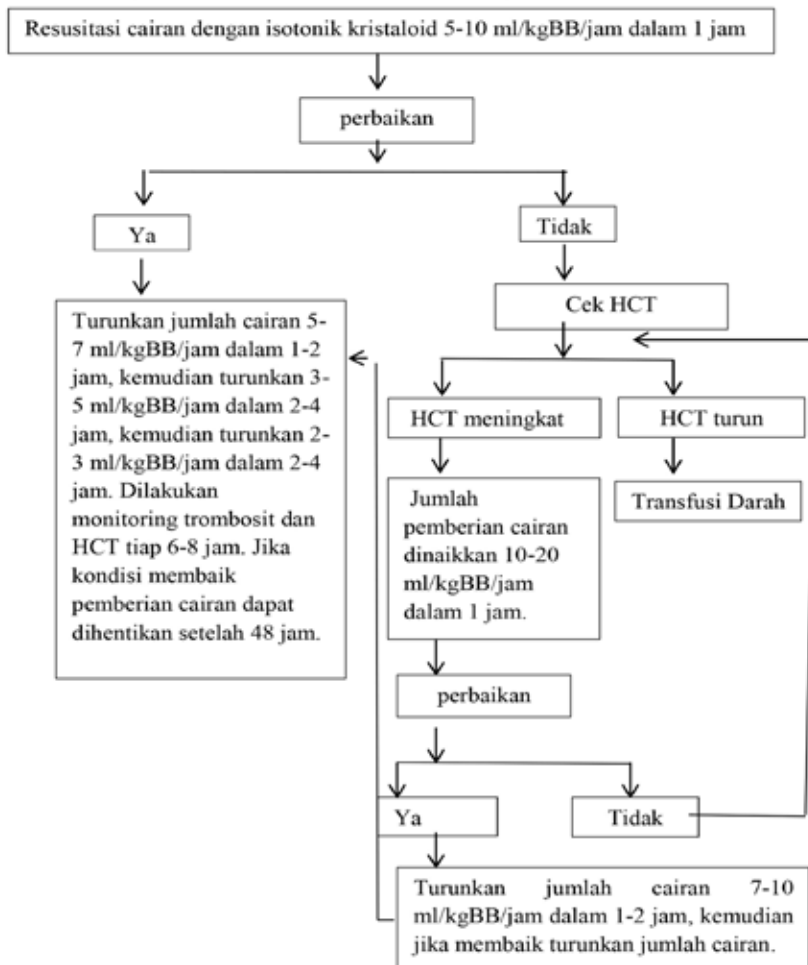
- a. Demam atau riwayat demam akut, antara 2 sampai 7 hari biasanya bifasik.
- b. Terdapat minimal satu gejala perdarahan.
- c. Trombositopenia (jumlah trombosit $< 100.000/\text{mL}$)
- d. Terdapat tanda kebocoran plasma sebagai berikut :
 1. Peningkatan Hematokrit $> 20\%$ dibandingkan standar sesuai umurdan jenis kelamin.
 2. Penurunan hematokrit $< 20\%$ setelah mendapat terapi cairan dibandingkan dengan nilai hematokrit sebelumnya.
 3. Adanya efusi Pleura, Ascites, hipoproteinemia, Hiponatremia (Chen, *et al.*, 2009 ; Kushik, *et al*, 2010).

Sedangkan jika ditinjau dari derajat spektrum klinis, terdapat empat derajat spektrum klinis demam berdarah yaitu:

1. Derajat 1 : demam disertai gejala tidak khas dan satu-satunya manifestasi perdarahan adalah dengan Uji *tourniquet*.
2. Derajat 2 : gejala mirip dengan derajat 1, disertai perdarahan lain.
3. Derajat 3 : adanya kegagalan sirkulasi ditanda ini dengan nadi cepat dan lemah, tekanan nadi menurun 20 mmHg atau kurang (Hipotensi), muncul sianosis disekitar mulut, kulit dingin/lembab, serta pasien tampak gelisah.
4. Derajat 4 : terjadi Syok berat, nadi tidak dapat teraba dan tekanan darah tidak terukur (Chen, *et al.*, 2009).

PENATALAKSANAAN DF dan DHF

Penatalaksanaan DF dan DHF ditujukan untuk mengganti cairan tubuh akibat kebocoran plasma dan meredakan keluhan yang muncul.

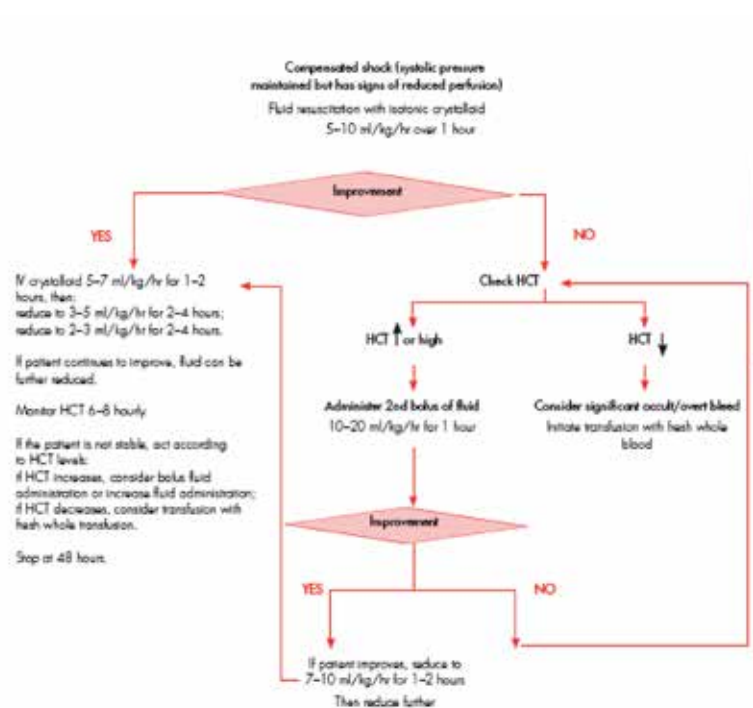


Gambar 4. Tata laksana DHF (WHO, 2009)

Terapi yang diberikan pada *Dengue Hemoragic Fever* dan *Dengue Fever* adalah terapi suportif dan simptomatis. Penatalaksanaan ditujukan untuk mengganti cairan tubuh akibat kebocoran plasma dan meredakan keluhan yang muncul.

a. Pemberian Terapi Cairan

Diberikan cairan isotonik seperti NaCl 0,9% atau Ringer Laktat dengan dosis 5-7 ml/kgBB/jam untuk 1-2 jam, kemudian diturunkan 3-5 ml/kgBB/jam untuk 2-4 jam, kemudian diturunkan 2-3 ml/kgBB/jam dalam 24-48 jam selanjutnya jika kondisi klinis pasien membaik terapi cairan dapat dihentikan. Jika muncul tanda-tanda Kompensasi Shock terapinya adalah sebagai berikut:



Gambar 3. Penatalaksanaan *Dengue Hemoragic Fever* dan *Dengue Fever*

- b. Pemberian Parasetamol jika demam. Hindari pemberian analgesik lain seperti ibuprofen, aspirin atau NSAID lain.
- c. Pemberian antiemetik jika perlu (Murgue, *et al.*, 1997).

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, S. and Cunningham, C. (2011) 'NIH Public Access', 99(3), pp. 281–283. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60665-5. Assessment.
- Amin, P. *et al.* (2018) 'Dengue fever: Report from the task force on tropical diseases by the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine', *Journal of Critical Care*. Elsevier Inc., 43, pp. 346–351. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.11.003.
- Anker, M. and Arima, Y. (2011) 'Male-female differences in the number of reported incident dengue fever cases in six Asian countries', *Western Pacific Surveillance and Response*, 2(2), pp. e1–e1. doi: 10.5365/wpsar.2011.2.1.002.
- Berg, P. A. and Germany, W. (1984) 'Immunoenhancing Effect Of Flavonoid Compounds Lymphocyte Proliferation A N D Immunoglobulin Synthesis', 6(3).
- Depkes RI (2004) 'Tata Laksana DBD', *Tata Laksana Demam Berdarah Dengue Di Indonesia*, pp. 1–62. Available at: <https://silahuddinm.files.wordpress.com/2013/02/bk2007-g4.pdf>.
- Faizah, N. K. (2016) *Dengue Yang Menjalani Rawat Inap Di Rsu Kota Tangerang Selatan Tahun 2014-2015*.
- Gaur, K., Kori, M. L. and Nema, R. K. (2009) 'Comparative Screening of Immunomodulatory Activity of Hydro-alcoholic Extract of Hibiscus rosa sinensis Linn . and Ethanolic Extract of Cleome gynandra Linn', *Global Journal of Pharmacology*, 3(2), pp. 85–89.
- Hauser, W. E. and Remington, J. S. (1982) 'Effect of antibiotics on the immune response.', *The American journal of medicine*, 72(5), pp. 711–716. doi: 10.1016/0002-9343(82)90534-4.
- Ho, T.-S. *et al.* (2013) 'Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection', *Journal of Biomedical Science*. Journal

of Biomedical Science, 20(1), p. 75. doi: 10.1186/1423-0127-20-75.

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2016) *Profil Kesehatan Indonesia 2016, Profil Kesehatan Provinsi Bali*. Available at: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Profil-Kesehatan-Indonesia-2016.pdf>.
- Kementerian Kesehatan RI (2010) ‘Demam Berdarah Dengue’, *Buletin Jendela Epidemiologi*, 2, p. 48. doi: ISSN 2442-7659.
- Kullu, A., Tabassum, W. and Sinha, M. (2014) ‘Effects of Psidium guajava Aqueous Extract on Testosterone and Serum Lipid Profile of Albino Rats’, 21(10), pp. 1893–1897. doi: 10.5829/idosi.mejsr.2014.21.10.84298.
- Laily, N. *et al.* (2015) ‘The Potency of Guava Psidium Guajava (L.) Leaves as a Functional Immunostimulatory Ingredient’, *Procedia Chemistry*. Elsevier Ltd., 14, pp. 301–307. doi: 10.1016/j.proche.2015.03.042.
- Li, Y. *et al.* (2016) ‘Quercetin, inflammation and immunity’, *Nutrients*, 8(3), pp. 1–14. doi: 10.3390/nu8030167.
- Masihor, J. J. G., Mantik, M. F. J. and Mongan, A. E. (2013) ‘Pada Pasien Anak Demam Berdarah Dengue’, *Jurnal e-Biomedik (eBM)*, 1, pp. 391–395.
- Navolokin, N. A. *et al.* (2017) ‘Effect of flavonoid-containing extracts on the growth of transplanted sarcoma 45, peripheral blood and bone marrow condition after oral and intramuscular administration in rats’, *Russian Open Medical Journal*, 6(3), pp. 1–6. doi: 10.15275/rusomj.2017.0304.
- Nurjannah (2010) ‘Faktor-faktor yang berhubungan dengan derajat demam berdarah dengue dbd di kota makassar’.
- P.K.M., N. *et al.* (2014) ‘Evaluation of immunomodulatory activity of the flavanoid of *Kigelia africana*’, *International Journal of*

- Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(10), pp. 4359–4365.
doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(10).4359-65.
- Puong, C. X. *et al.* (2004) ‘Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the world health organization classification system helpful?’, *Am J Trop Med Hyg*, 70(2), pp. 172–179. doi: 70/2/172 [pii].
- Rasool, F. *et al.* (2014) ‘Evaluating Relationship Between White Blood Cells and Platelets During Recovery Phase In Dengue Hemorrhagic Fever Cases In Punjab, Pakistan: A Retrospective Study’, *Value in Health*, 17(7), pp. A536–A537. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1716.
- Rena, N. M. R. A., Utama, S. and Parwati, T. (2009) ‘Kelainan Hematologi pada Demam Berdarah Dengue’, *Journal Penyakit Dalam*, 10(3), pp. 218–225.
- Rivera, L. *et al.* (2008) ‘Quercetin ameliorates metabolic syndrome and improves the inflammatory status in obese Zucker rats’, *Obesity*, 16(9), pp. 2081–2087. doi: 10.1038/oby.2008.315.
- Setrkraising, K. *et al.* (2007) ‘D-dimer as an indicator of dengue severity’, *Asian Biomedicine*, 1(1), pp. 53–57.
- Shabbir, A. *et al.* (2016) ‘Immunostimulatory effect of methanolic leaves extract of *Psidium guajava* (Guava) on humoral and cell-mediated immunity in mice’, *Journal of Animal and Plant Sciences*, 26(5), pp. 1492–1500.
- Simmons, C. P. *et al.* (2012) ‘Dengue’, *N Engl J Med*, 366, pp. 1423–32. doi: 10.4103/jrcr.jrcr.
- Slifka, M. K., Pagarigan, R. R. and Whitton, J. L. (2000) ‘NK Markers Are Expressed on a High Percentage of Virus-Specific CD8+ and CD4+ T Cells’, *The Journal of Immunology*, 164(4), pp. 2009–2015. doi: 10.4049/jimmunol.164.4.2009.

- Tanra, A. A. M., Arkhaesi, N. and Hardian (2011) 'Korelasi Antara Lama Demam Universitas Diponegoro Tahun 2011', *Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro*.
- Tmb, B. and Mjt, C. (2018) 'Pharmaceutica Analytica Acta Platelet and Leukocyte Increasing Effects of *Syzygium cumini* (L .) Skeels (Myrtaceae) Leaves in a Murine Model', 9(5), pp. 5–10. doi: 10.4172/2153-2435.1000586.
- Valentino, B. (2012) *Hubungan Antara Hasil Pemeriksaan Darah Lengkap dengan Derajat Klinik Infeksi Dengue pada Pasien Dewasa di RSUP Dr. Kariadi Semarang, Eprints*. Available at: <http://eprints.undip.ac.id/37427/>.
- Wangsa, P. G. H. and Lestari, A. A. W. L. (2014) '1 1 , 2', pp. 1–7.
- WHO (2003) *Prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever*.
- WHO (2009) 'Clinical Diagnosis', *DNA Sequence*, pp. 1–19. doi: 10.1002/9781444340051.
- Williams, K. J. *et al.* (2017) 'Corticosteroids for the management of immune-related adverse events in patients receiving checkpoint inhibitors', *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, p. 107815521774487. doi: 10.1177/1078155217744872.
- World Health Organization (2009) 'Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control', *Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*, p. x, 147. doi: WHO/HTM/NTD/DEN/2009.1.
- World Health Organization (2012) *Handbook for clinical management of dengue*, Geneva: WHO.
- Yano, S. *et al.* (2006) 'Dietary apigenin suppresses IgE and inflammatory cytokines production in C57BL/6N mice', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(14), pp. 5203–5207. doi: 10.1021/jf0607361.

Zandi, K. *et al.* (2011) 'Antiviral activity of four types of bioflavonoid against dengue virus type-2', *Virology Journal*. BioMed Central Ltd, 8(1), p. 560. doi: 10.1186/1743-422X-8-560.

Zhan, J. *et al.* (2017) 'Effects of alfalfa flavonoids on the production performance, immune system, and ruminal fermentation of dairy cows', *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 30(10), pp. 1416–1424. doi: 10.5713/ajas.16.0579.

REVIEW EKSTRAK DAUN JAMBU BIJI UNTUK DEMAM BERDARAH

INTISARI

Daun jambu biji secara empiris telah digunakan oleh masyarakat untuk obat peningkat angka trombosit pada pasien demam berdarah dengue (DBD). Beberapa hasil penelitian laboratorium tentang manfaat ekstrak daun jambu biji/psidii guajava (EPG) pada hewan model trombositopeni juga telah dilaporkan, namun sampai saat ini bagaimana mekanisme dan manfaat klinis, belum dapat dipastikan. Tujuan review ini adalah memaparkan bukti-bukti ilmiah praklinik dan klinik tentang aktivitas biologis ekstrak daun jambu biji pada Demam Berdarah Dengue (DBD). Penulis menggunakan kata kunci psidii guajava, demam berdarah dengue, aktivitas dan mekanisme untuk searching pustaka primer maupun sekunder. Jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi dan tujuan penelitian kemudian dibaca dan disarikan sesuai dengan isi dan kemudian disajikan. Secara laboratorik praklinik diketahui bahwa EPG dalam meningkatkan jumlah trombosit ada beberapa mekanisme baik secara in vitro maupun secara in vivo. Kandungan kuersetin diduga terlibat dalam mempengaruhi replikasi virus dan respon imun dengan peningkatan produksi sitokin tertentu sehingga jumlah trombosit pada hewan model meningkat. Penelitian yang lain menunjukkan bahwa flavonoid EPG berlaku sebagai antioksidan. Sampai saat ini bukti efektivitas EPG dalam meningkatkan jumlah trombosit secara klinis belum jelas.

PENDAHULUAN

Daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) merupakan tanaman yang dilaporkan mengandung berbagai senyawa berkhasiat untuk mengatasi DBD. Senyawa *quersetin* dan Tanin yang merupakan senyawa golongan Flavonoid merupakan senyawa yang dinyatakan berkhasiat. Senyawa tersebut bekerja dengan mekanisme menghambat *enzym revers transcriptase* sehingga dapat menghambat perkembangan virus Dengue. Ekstrak daun jambu biji juga dilaporkan memiliki aktifitas dalam meningkatkan jumlah megakariosit dalam sumsum tulang, sehingga dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam darah (Muharini, *et al.*, 2013).

Beberapa penelitian Pra Klinik menunjukkan bahwa Ekstrak Etanol terstandar daun jambu biji menunjukkan bahwa pada mencit yang digunakan sebagai subjek penelitian, ekstrak daun jambu biji dapat meningkatkan jumlah megakariosit dalam sumsum tulang sehingga dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam darah. Jika ditinjau dari aspek Imunologi pada penelitian ini terjadi melalui mekanisme peningkatan jumlah sitokin, GM-CSF, IL. Selanjutnya rangsangan proliferasi dan diferensiasi tersebut yang dikontrol oleh TNF α dan IL 3 dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam darah (Rabbaniyah, 2015).

Berdasarkan uji klinis yang pernah dilakukan sebelumnya di RSUP. DR. M. Jamil Padang pada tahun 2013, diketahui bahwa pemberian Suplemen Ekstrak daun Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn.) terjadi peningkatan secara signifikan jumlah trombosit pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol (Muharini, *et al.*, 2013). Penelitian lain yang dilakukan di RS. Dr. Soetomo Surabaya, RS Hasan Sadikin Bandung, dan RS Cipto Mangun Kusumo Jakarta pada tahun 2006-2007 menunjukkan bahwa pemberian Sirup Ekstrak daun Jambu Biji pada pasien DBD terjadi peningkatan secara

signifikan jumlah trombosit pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol (Soegijanto, *et al.*, 2010).

Berdasarkan Studi Pendahuluan yang dilakukan secara retrospektif pada pasien Dewasa dengan diagnosa *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* pada tahun 2015-2017 di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo diperoleh data bahwa angka kejadian *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* pada pasien Dewasa selama 3 tahun terakhir di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo yaitu sebanyak 359 pasien. Jika ditinjau dari Data Demografi pasien dengan *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* selama 2015-2017 menunjukkan bahwa kejadian *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* selama 2015-2017 paling banyak terjadi pada Laki-laki (53,48%) dan pada usia 18-27 tahun (27,85%).

Panduan Tatalaksana *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* menyebutkan bahwa terapi yang digunakan dalam penatalaksanaan *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* yaitu penggunaan Cairan Isotonik Kristaloid maupun Koloid, Penggunaan Antiperetik Parasetamol jika demam dengan menghindari penggunaan NSAID lain seperti Ibuprofen dan Aspirin serta pemberian antiemetik jika perlu (WHO, 2009). Penggunaan Adjuvan terapi seperti penggunaan ekstrak daun jambu biji belum diatur secara resmi dalam panduan pengobatan *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever*, namun berdasarkan penelitian pendahuluan diketahui bahwa di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo terdapat 67 Pasien yang memperoleh terapi dengan Kapsul Ekstrak Daun Jambu Biji. Berdasarkan Tingginya angka kejadian *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo dan banyaknya pasien yang diterapi dengan kapsul ekstrak daun jambu biji maka penelitian ini dilakukan untuk membuktikan signifikansi penggunaan kapsul ekstrak daun jambu biji terhadap efektifitas pengobatan *Dengue*

Fever atau *Dengue Hemoragic Fever* yang dapat dilihat dengan peningkatan Kadar Trombosit dan penurunan Lama Rawat Inap pasien.

PENELITIAN PSIDII

1. Deskripsi Jambu Biji (*Psidium Guajava* Linn)

Sistematika dan klasifikasi tanaman jambu biji (Muharini dkk,2013):

- Divisi : Spermatophyta
- Subdivisi : Angiospermae
- Kelas : Dicotyledonae
- Bangsa : Myrtales
- Suku : Myrtaceae
- Marga : *Psidium*
- Jenis : *Psidium guajava* L

Jambu biji berasal dari Amerika tropik, tumbuh pada tanah yang gembur maupun liat pada tempat terbuka dan mengandung air yang cukup banyak. Daun jambu biji sudah banyak dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional. Secara empiris daun jambu biji bersifat antibiotik dan telah dimanfaatkan untuk antidiare, sedangkan buahnya untuk obat pencahar (War,2006).

2. Manfaat

Ekstrak dari daun jambu biji menunjukkan aktivitas farmakologi diantaranya sebagai antiinflamasi, antidiare, analgesik, antibakteri, antidiabetes, antihipertensi, penambah trombosit, antivirus, dan juga sebagai imunomodulator (Daud,2011). Menurut Saptawati tahun 2017, dalam penelitiannya melaporkan bahwa ekstrak daun jambu biji memiliki aktivitas antivirus. Dengan menggunakan dosis

20 $\mu\text{g/mL}$ secara invitro ekstrak daun jambu biji (*Psidi Guajava*) menghasilkan aktivitas penghambatan replikasi virus dengue sebesar 92,6% (Saptawati dkk, 2017).

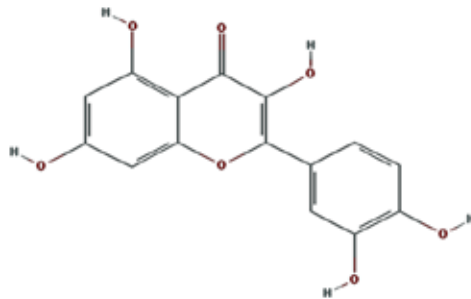
3. Kandungan Kimia

Kandungan fitokimia dalam daun jambu biji (*Psidium Guajava* L) diantaranya adalah Gallic acid, Catechin, Chlorogenic acid, Caffeic acid, Rutin hydrate, Luteolin 7-glucoside, q-Coumaric acid, Myricetin, Quercetin, Luteolin, Kaempferol (Jang et al, 2014). selain itu ekstrak daun jambu biji juga mengandung vitamin C, Tiamin, Riboflavin, Niasin, asam folat, vitamin B6, Vitamin A dan vit E (Agustinus, 2009).

Daun jambu biji (*Psidii folium*) berasal dari tanaman *Psidii guajava* L (fam. Myrtaceae). Kandungan senyawa kimia pada daun tersebut meliputi alkohol, aldehida, hidrokarbon alifatik, alkohol aromatik, kadalena, kalsium, karbohidrat, beta kariofilena, kasuarinin, klorofil A, klorofil B, sineol, tanin terkondensasi, asam katekolat, asam 2-alfa- 3-beta-dihidroksi-olean-12en28-oat, asam 2-alfa-3-beta-dihidroksiurs- 12en28-oat, minyak atsiri, galiotanin, 4-gentiobiosida asam elagat, guajaverin, asam guajavolat, guavin A, guavin B, guavin C, guavin D, tanin yang dapat terhidrolisis, asam 2-alfa-hidroksi ursolat, unsur anorganik, isostriktinin, leukosianidin, limonena, D-limonena, DLlimonena, lutein, asam mastinat, monoterpenoid, neo-beta-karotena U, nerolidol, asam oleanolat, asam oksalat, pedunkulagin, pigmen, kalium, asam psidiolat, kuersetin, sesquiguavaena, sesquiterpenoid, beta-sitosterol, stakiurin, striknin, telimagrandin I, triterpenoid, asam ursolat. Daun jambu biji ini secara tradisional telah lama digunakan sebagai obat diare. Diare yang diinduksi dengan mikrolak pada hewan coba tikus dapat dihambat

menggunakan ekstrak daun jambu biji dengan mekanisme kerjasama dengan mekanisme narkotik (*narcotic-like*) membuktikan bahwa daun jambu biji berkhasiat sebagai anti batuk dan antimikrobal (WHO, 2009 ; Murgue, *et al.*, 1997).

a. Quersetin

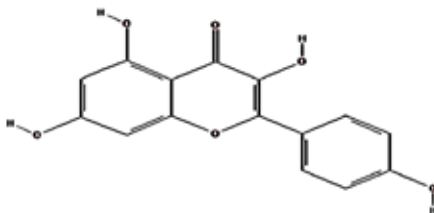


Gambar 5. Struktur Kimia Quersetin

Quersetin adalah Polifenol flavonoid yang memiliki aktivitas kemopreventif potensial. Quersetin juga memberikan efek antiinflamasi dan antialergi melalui penghambatan jalur lipooksigenase, siklooksigenase, NF-kB, TNF- α , INF- γ , serta mediator proinflamasi lainnya (Pubchem NCBI, 2017 dan Choi 2012). Quercetin dapat meningkatkan konsentrasi IL-10 yang berfungsi sebagai sitokin antiinflamatory (Shabbir 2016 dan Nambuso 2016), dan kandungan flavonoid di dalam daun jambu biji dapat berfungsi sebagai antioksidan yang baik (Taipong et al, 2005). Hasil penelitian yang dikutip dari berbagai sumber menunjukkan daun jambu biji terbukti dapat menghambat aktivitas enzim *reverse transcriptase* dari virus *dengue*. Tanin menghambat enzim *reverse transcriptase* maupun DNA *polymerase* dari virus serta menghambat pertumbuhan virus yang berinti DNA maupun RNA (Rabbaniyah, 2015).

Kuersetin juga bekerja menghambat ekspresi *thymidylate synthase* (TS) (Boedina,2005). *Thymidylate synthase* merupakan enzim utama dalam sintesis *de novo* DNA dalam regulasi siklus sel. *Thymidylate synthase* mengkatalisis *deoxyuridine monophosphate* menjadi deoksi *thymidine monophosphate* menggunakan *5,10-methylene-tetrahydro-folate* sebagai donor metilnya. Jalur metabolisme inilah yang menjadi satu-satunya jalur yang menyediakan prekursor *thymidylate* esensial untuk sintesis DNA.Hal ini berhubungan dengan proses replikasi virus dengue yang merupakan virus RNA (Haghiack, 2005). Virus dengue yang menginfeksi sel mereplikasi dirinya dengan cara membentuk DNA komplemen sebagai cetakan untuk membentuk RNA baru, mekanisme inilah yang dihambat oleh kuersetin sehingga menghambat virus dengue untuk bereplikasi (Bermawie,2006). Dalam studi lainnya dilaporkan bahwa quercetin efektif menghambat replikasi virus DENV-2 dengan mekanisme menghambat enzim RNA polimerase sehingga dengan demikian replikasi virus DENV-2 akan terhambat (Feizbakhsh, 2009). Dengan dihambatnya replikasi virus dengue maka akan mengurangi tingkat serangan virus. Hal ini akan mencegah inflamasi sistemik dan perdarahan akibat rusaknya trombosit yang disebabkan serangan virus dengue (Kadir dkk, 2013).Ekstrak daun jambu biji dapat menstimulasi pembentukan sitokin GM-CSF. dalam penelitian yang dilakukan oleh Soeprapto Ma'at (2004) didapatkan bahwa patofisiologi dari peningkatan jumlah trombosit ini terjadi melalui mekanisme peningkatan jumlah sitokin, terutama GM-CSF, IL-3 dan rangsangan proliferasi dan diferensiasi tersebut dikontrol oleh TNF α dan IL3, sehingga dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam darah.Profil farmakokinetik quercetin setelah pemberian oral yaitu memiliki Cmaks 2,9 jam,ikatan protein 98 %,dan t $\frac{1}{2}$ 16,8 jam (Pubchem, 2017).

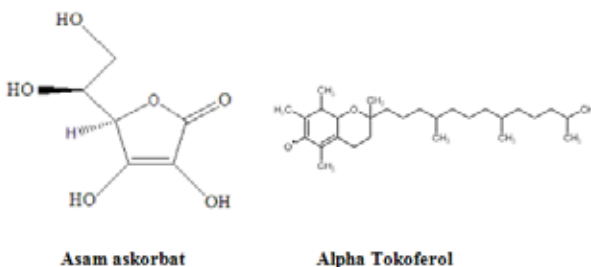
b. Kaemferol



Gambar 6. Struktur Kimia Kaemferol

Kaempferol merupakan salah satu senyawa aktif utama golongan flavonoid yang terdapat dalam spesies *psidium guajava* (Jang, 2014). Sebagai antiinflamasi kaempferol memiliki mekanisme aksi dengan cara menekan ekspresi proinflammatory sitokin, IL-6 dan chemokin Interleukin-8, Monosit chemoattractant protein-1 dan meregulasi dan aktivasi ekspresi sel T normal. Selain itu sebagai antiinflamasi yang poten kaempferol bekerja dengan menghambat ekspresi INOS (*inducible nitric oxide synthase*) yang berfungsi sebagai pertanda meningkatnya kejadian inflamasi (Hamalainen, 2007). Profil farmakokinetik kaempferol untuk mencapai kadar puncak dalam plasma diperlukan dalam waktu 5,8 jam, diabsorpsi di usus, $t_{1/2}$ absorpsi 1,5 jam dan $t_{1/2}$ eliminasi 1,56 jam (Pubchem, 2017).

c. Vitamin C dan Vitamin E



Gambar 7. Struktur Kimia Vitamin C dan Vitamin E

Vitamin C atau L-asam askorbat merupakan antioksidan yang larut dalam air (*aqueous antioxidant*). Senyawa ini merupakan bagian dari sistem pertahanan tubuh terhadap senyawa oksigen reaktif dalam plasma sel. Vitamin C juga mudah teroksidasi secara reversibel membentuk dehidro-L-asam askorbat dan kehilangan 2 atom hidrogen (Winarsi, 2007). Ada dua sifat yang penting dari vitamin C sebagai antioksidan. Pertama, karena mempunyai potensial reduksi yang rendah, askorbat, dan radikal askorbil mampu bereaksi dengan radikal biologis dan mereduksi oksidan-oksidan. Kedua, stabilitas dan reaktivitas yang rendah dari radikal askorbil, yang terbentuk ketika askorbat menangkap senyawa oksigen dan nitrogen yang reaktif (Silalahi, 2006).

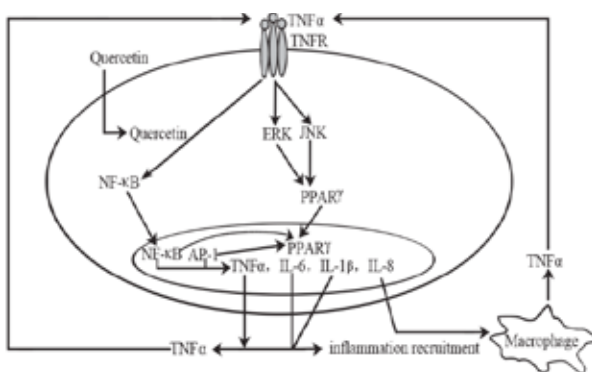
Vitamin E (Alpha tocopherol) merupakan vitamin larut lemak dan memiliki aktivitas antioksidan yang kuat melindungi sel dari stres oksidatif, meregulasi fungsi sistem imun, merawat integritas sel endotel dan menyeimbangkan secara normal fungsi koagulasi darah (Pubchem, 2017). Aktivitas antioksidan dari vitamin E tergantung pada senyawa fenolik dan sejumlah ikatan group metil pada isoprenoid. sebagai imunomodulator vitamin E dapat menekan regulasi ekspresi molekul adhesi dan sistem komplemen (Drugbank, 2017).

Pemberian vitamin E 400 mg dan vitamin C 500 mg signifikan meningkatkan angka trombosit dan mempercepat masa penyembuhan pasien demam berdarah (Prasanna, 2013). Keadaan stress oksidatif dipicu oleh perkembangan virus dengue, meningkatnya stress oksidatif pada pasien demam berdarah akan meningkatkan deasilasi protein serum darah seperti glikoprotein, dan platelet. Pada keadaan deasilasi protein darah ini ditandai dengan meningkatnya plasma protein karbonil sebagai hasil deasilasi dan rendahnya konsentrasi PBSH (Protein bound sulfhydryl group) yang bertanggung jawab

sebagai pertahanan antioksidan tubuh selain Glutation (GSH) (Soundravally, 2008). Mekanisme antioksidan dari vitamin E dan Vitamin C mencegah terjadinya proses stress oksidatif akibat infeksi virus dengue sehingga dapat mencegah trombositopenia pada pasien demam berdarah.

1. Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn.) dan Sistem Imun

Daun jambu biji mengandung berbagai macam komponen yang berkhasiat mengatasi DHF, seperti senyawa flavonoid yang mengandung quercetin. Penelitian yang dilakukan Zandi *et al.* (2011) untuk mengetahui perbedaan empat tipe bioflavonoid: quercetin, naringin, hesperetin dan daidzein terhadap replikasi RNA virus *dengue* pada sel C6/36 nyamuk *Aedes albopictus* dan sel vero (ginjal kera Afrika hijau) yang diinjeksikan lima jam sebelum diinokulasi virus DENV-2 menggunakan qRT-PCR menunjukkan bahwa quercetin ditemukan paling efektif melawan DENV-2 dalam sel vero (67%), daidzein (25%) dengan menghambat aktivitas RNA polimerase virus serta mengikat asam nukleat atau protein kapsid virus, sedangkan hesperetin dan naringin tidak berbeda signifikan dalam menghambat level RNA DENV-2.



Gambar 8. Mekanisme kerja quercetin dalam menghambat TNF- α

Quercetin dikategorikan sebagai flavonol, salah satu dari enam sub kelas senyawa flavonoid. Penelitian *in vivo* pada tikus Zucker obesitas di *Northeast Agricultural University* Jepang yang telah diinduksi karaginan dan tinggi lemak menunjukkan bahwa quercetin dapat menghambat TNF- α dan produksi *nitrit oxide*, serta menurunkan ekspresi *nitrit oxide synthase* (NOS) (Rivera *et al.*, 2008). Pada penelitian *in vitro*, quercetin dapat meningkatkan imunitas dengan menginduksi fosforilasi tirosin JAK2, TYK2, STAT3, STAT4 serta memproduksi Th1 yang berasal dari interferon- γ (IFN- γ) dan menurunkan Th2 yang berasal dari interleukin-4 (IL-4) oleh sel *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC). Quercetin menghambat TNF- α dengan mengaktifkan jalur sinyal ekstraseluler (ERK), *c-Jun NH2-terminal kinase* (JNK) dan *nuclear factor- κ B* (NF- κ B). Selain itu, quercetin meningkatkan *peroksisome proliferator-activated receptor c* (PPAR γ) yang dapat mengaktifkan antagonis NF- κ B (Li *et al.*, 2016).

Ekstrak daun jambu biji juga mengandung senyawa polifenol, yaitu antioksidan yang kekuatannya 100 kali lebih efektif dibanding dengan vitamin C dan 25 kali lebih tinggi dibanding dengan vitamin E. Salah satu komponen polifenol adalah *epigallocatechingallate* (EGCG) yang berperan dalam menstimulasi produksi *interleukin-1 alpha* (IL-1 α), *interleukin-1 beta*(IL-1 β), *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α). EGCG juga dapat membantu proses fagositosis, meningkatkan ketahanan limfosit, proliferasi limfosit, sekresi IL-12 makrofag, meningkatkan IFN γ dan menghasilkan antibodi seperti immunoglobulin G (IgG) (Laily *et al.*, 2015).

Hasil Uji Efektivitas EPG Praklinik

Penelitian pra klinik di Universitas Lahore Pakistan tahun 2016 pada 36 tikus yang dibagi menjadi kelompok kontrol dan kelompok

perlakuan menggunakan ekstrak daun jambu biji intraperitoneal. Kelompok perlakuan menunjukkan peningkatan pada hitung jenis leukosit total dan diferensial, hitung sel darah merah, jumlah trombosit dan kadar hemoglobin dibandingkan kelompok kontrol secara signifikan ($p < 0,001$). Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun jambu biji memiliki efek imunostimulan. Efek imunostimulan pada imunitas humoral dibuktikan dengan penurunan jumlah kematian tikus dan peningkatan antibodi yang dihasilkan (Shabbir *et al.*, 2016). Penelitian pra klinik lain di Universitas Ranchi tahun 2013 pada 18 tikus albino yang dibagi menjadi kelompok kontrol dan kelompok perlakuan menggunakan ekstrak daun jambu biji oral, hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok perlakuan secara signifikan ($p < 0,05$) meningkatkan jumlah leukosit dibandingkan dengan kelompok kontrol, sehingga dapat direkomendasikan dalam pengobatan terapi gangguan imunitas (Kullu *et al.*, 2014).

Hasil Uji Efektivitas Klinik

Berdasarkan penelitian retrospektif RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso tahun 2006-2008 menunjukkan bahwa subjek DHF dengan leukopenia memiliki resiko sindrom syok *dengue* (SSD) 2.9 (95% CI: 1,23-6,62) kali lebih besar dibandingkan subjek DHF tanpa leukopenia. Oleh karena itu, pemberian ekstrak daun jambu biji yang dapat merangsang imunitas humoral dan kekebalan tubuh perlu diberikan.

Terdapat penelitian yang menunjukkan beberapa keunggulan dari PSDII dalam memperbaiki kondisi klinis pasien DBD. Penelitian oleh Nasiruddin M tahun 2005, mengenai ”pengaruh pemberian ekstrak daun jambu biji terhadap peningkatan jumlah trombosit pada kasus demam berdarah dengue pada anak”, *double-blind randomized controlled trial*, di RSUD dr. Soetomo Surabaya, Maret

2004-Maret 2005, sebanyak 44 pasien DBD pada anak (2-13 tahun), 22 pasien: kelompok yang diberikan sirup ekstrak daun jambu biji yang terstandarisasi (mengandung quersetin dan tanin diformulasi dalam bentuk sirup, 500 mg/sendok teh) 3 kali 1 sendok teh setiap hari selama 3-4 hari, sedangkan 22 pasien lainnya, kelompok kontrol, hasilnya menunjukkan bahwa: • kelompok yang diberikan ekstrak daun jambu biji lebih cepat meningkatkan jumlah trombosit $>100.000/\mu\text{L}$ dibandingkan kelompok kontrol. • Ekstrak daun jambu biji dapat meningkatkan jumlah trombosit lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol, terutama pada DBD *grade* I dan II. • Ekstrak daun jambu biji dapat meningkatkan kadar GMCSF lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. • Ekstrak daun jambu biji cukup aman pada pasien DBD anak. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok perlakuan terhadap kejadian konstipasi.

Tabel 1 menyajikan hasil penelitian pengaruh EPG terhadap system imun baik secara praklinik maupun klinis.

Tabel II. Keaslian penelitian ekstrak daun jambu biji dari sumber yang berbeda

Peneliti	Judul Penelitian	Metode	Outcome	Kesimpulan
Shabbir A <i>et al.</i> (2016)	<i>Immunostimulatory Effect Of Methanolic Leaves Extract Of Psidium Guajava (Guava) On Humoral And Cell-Mediated Immunity In Mice</i>	RCT	Efek ekstrak daun jambu biji terhadap sistem imun pada kelompok perlakuan dosis 100 mg/kgBB ($257\pm 4,583$), 150 mg/kgBB ($307.0\pm .583$) dan 200 mg/kgBB (800 ± 51.41) dibandingkan kelompok kontrol (118.7 ± 6.839) dengan nilai $p<0,001$	Ekstrak daun jambu biji menyebabkan peningkatan yang signifikan pada titer antibodi anti-SRBCs dan mengurangi rasio letalitas tikus dibandingkan dengan kontrol (siklofosfamid). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun jambu biji dapat menstimulasi sistem imun humoral dan seluler pada tikus.

Kullu <i>et al.</i> (2013)	<i>Effects Of Psidium Guajava Aqueous Extracts On Haematological Profile And Serum Lipid Variables Of Albino Rats</i>	RCT	Efek ekstrak daun jambu biji terhadap jumlah leukosit pada kelompok perlakuan 250 mg/kgBB (9.1±1.57) dan 500 mg/kgBB (8.9±0.59) dibandingkan kelompok kontrol (6.8±1.62) (p<0,05)	Ekstrak <i>Psidium guajava</i> Linn menunjukkan aktivitas hematologi positif pada tikus dan dapat direkomendasikan dalam pengelolaan anemia dan gangguan imunitas
Bandiola dan Corpuz (2018)	<i>Platelet and Leukocyte Increasing Effects of Syzygium cumini (L.) Skeels (Myrtaceae) Leaves in a Murine Model</i>	RCT	Efek ekstrak <i>Syzygium cumini</i> terhadap jumlah leukosit dengan dosis 400 mg/kg (p=0,054) dan 800 mg/kg (p=0,021) pada tikus <i>Sprague-Dawley</i>	Ekstrak <i>Syzygium cumini</i> Linn. (family Myrtaceae) satu family dengan <i>Psidium guajava</i> Linn. yang mengandung flavonoid dapat meningkatkan leukosit
Nagarathna <i>et al.</i> , 2014	<i>Evaluation of Immunomodulatory activity of the flavanoid from Kigelia africana</i>	In vivo	Efek ekstrak <i>Kigelia africana</i> terhadap nilai titer hemaglutinasi atau antibodi dosis 100 dan 200 mg/kgBB (p<0,05) pada tikus albino wistar dan mencit albino Swiss	Ekstrak <i>Kigelia africana</i> yang mengandung flavonoid meningkatkan nilai titer antibodi

Penelitian oleh Achmad H, Wahono S tahun 2001, mengenai ”pengaruh pemberian ekstrak *psidium guajava* terhadap jumlah trombosit pada penderita demam berdarah dengue (DBD) di bangsal rawat inap penyakit dalam RSUD DR. Saiful Anwar Malang”, dengan tujuan mengetahui manfaat pemberian ekstrak *psidium guajava* pada penderita DHF terhadap peningkatan jumlah trombosit, uji klinis, paralel, *single-blind* dan *simple randomization* pada bangsal rawat inap IRNA IRSUD Dr. Saiful Anwar, 58 pasien (26 laki-laki

dan 32 perempuan), 15-44 tahun, diberikan kapsul 500 mg ekstrak *psidium guajava* dengan dosis 3x2 kapsul selama 5 hari, hasilnya menunjukkan bahwa: pemberian kapsul ekstrak *psidium guajava* 500 mg dengan dosis 3x2 kapsul selama 5 hari memiliki hubungan yang bermakna dengan pencapaian jumlah trombosit $>100.000/\mu\text{l}$ pada hari kelima terapi. *Psidium guajava* diduga mempunyai efek inhibisi terhadap *enzim reverse transcriptase* sehingga menghambat replikasi retrovirus.

Pada penelitian Soegijanto S *et al* tahun 2008, mengenai "uji klinis multisenter sirup ekstrak daun jambu biji pada penderita demam berdarah dengue", yang bertujuan untuk mengevaluasi peran pemberian sirup ekstrak daun jambu biji dalam meningkatkan trombosit pada pasien DBD selama bulan Desember 2006–2007 pasien rawat inap di RSUD Dr Soetomo Surabaya, RS Hasan Sadikin Bandung dan RS Dr Cipto Mangunkusumo Jakarta, 86 subyek penelitian, pasien dialokasikan secara acak ke dalam dua kelompok, yaitu kelompok uji (mendapatkan sirup ekstrak daun jambu biji 3 kali 1 sendok teh setiap hari atau kelompok kontrol (mendapatkan sirup plasebo 3 kali 1 sendok teh setiap hari) dengan hasil menunjukkan bahwa: pemberian sirup ekstrak daun jambu dapat mengatasi terjadinya trombositopenia.

2. Aktivitas antivirus EPG

Ekstrak daun jambu biji mengandung senyawa Flavonoid berupa tanin dan quercetin yang memiliki khasiat menghambat aktivitas enzim *reverse transcriptase* yang diuji menggunakan *reverse transcripase* pada mencit. Disimpulkan bahwa ekstrak daun jambu biji dapat membantu menghambat pertumbuhan virus yang berintikan RNA. Sebelumnya telah diteliti khasiat dari kandungan tannin ekstrak daun jambu biji dikemukakan bahwa tannin dari ekstrak daun

jambu biji dapat menghambat aktivitas enzim *reverse transcriptase* dari virus tumor RNA menggunakan teplet primer *polyadenylic acid-oligotymidylic acid* dan bahkan juga dapat menghambat aktivitas enzim DNA-polymerase walaupun aktivitasnya lebih rendah, karena DNA dianggap lebih stabil dibanding dengan RNA. Pemberian peroral ekstrak daun jambu biji dapat membantu dalam pengobatan infeksi virus, baik yang berinti RNA, seperti *Dengue*, hepatitis A, hepatitis C, HIV, maupun yang berinti DNA seperti hepatitis B, dengue, influenza, dan lain-lain (Lutterodt, 1992 ; Kakiuchi, 1985 ; Parvaiz & Javaid, 2013).

Uji Praklinik Mekanisme Kerja ekstrak Daun Jambu biji

Beberapa penelitian Pra Klinik menunjukkan bahwa Ekstrak Etanol terstandar daun Jambu biji menunjukkan bahwa pada mencit yang digunakan sebagai subjek penelitian, ekstrak daun jambu biji dapat meningkatkan jumlah megakariosit dalam sumsum tulang sehingga dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam darah. Jika ditinjau dari aspek Imunologi pada penelitian ini terjadi melalui mekanisme peningkatan jumlah sitokin, GM-CSF, IL. Selanjutnya rangsangan proliferasi dan diferensiasi tersebut yang dikontrol oleh TNF α dan IL 3 dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam darah (Rabbaniyah, 2015). Berdasarkan beberapa hasil uji bioaktifitas diatas, menunjukkan bahwa kemungkinan terhadap kebenaran hipotesa, bahwa pemberian ekstrak daun jambu biji mampu merangsang pembentukan trombosit, mampu menurunkan permeabilitas vaskular, memiliki aktivitas terhadap infeksi virus *Dengue* sehingga diharapkan mampu mencegah terjadinya trombositopenia yang berujung pada kejadian Syok dan kematian.

Uji Keamanan ekstrak Daun Jambu Biji

Beberapa hasil Uji Toksisitas akut terkait penggunaan Daun jambu biji (*Psidium folium*) disebutkan bahwa secara Pra Klinis uji toksisitas akut yang dilakukan pada tikus wistar dengan menggunakan Ekstrak air dosis 10-50 mg/100 gram Tidak menunjukkan efek yang berbahaya setelah 72 jam. Penelitian lain menyebutkan bahwa pada tikus wistar yang diberi ekstrak air Daun jambu biji (*Psidium folium*) dengan dosis 5 g/kg tidak memunculkan Toksisitas dan LD₅₀ muncul pada Dosis > 5 g/kg. Pada ekstrak yang menggunakan etil asetat dosis tidak memunculkan toksisitas pada dosis 1,4 g/kgBB dan pada ekstrak etanol 2,05 g/kgBB tidak menunjukkan tanda-tanda toksisitas (Etuk, 2003 ; Metwally & Omar, 2011). Beberapa penelitian untuk melihat potensi Efek Samping terhadap Daun jambu biji (*Psidium folium*) menunjukkan bahwa sampai saat ini belum ada laporan terkait Efek Samping dari penggunaan daun jambu biji yang muncul dan penggunaan daun jambu biji sebagai terapi dinyatakan aman (Elixabet, *et al.*, 2017 ; Maria & Morais, 2016 ; Kamth & Nair, 2008)

Uji Klinis yang pernah dilakukan sebelumnya di RSUP. DR. M. Jamil Padang pada tahun 2013, dengan metode quasi eksperimen dengan menggunakan desain *pre test* dan *post test* dengan 20 orang subjek dengan kriteria inklusi penderita DBD *grade 1* dan *grade 2* serta bersedia dilibatkan dalam uji klinik, sedangkan kriteria eksklusinya adalah memiliki kelainan hematologi, memiliki penyakit jantung dan paru, serta sedang mendapat terapi asam salisilat atau aspirin. Berdasarkan penelitian tersebut diketahui bahwa pemberian Suplemen Ekstrak daun Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn.) terjadi peningkatan secara signifikan jumlah trombosit pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol (Muharini, *et al.*, 2013).

Penelitian lain yang dilakukan di RS. Dr. Soetomo Surabaya, RS Hasan Sadikin Bandung RS Cipto Mangun Kusumo Jakarta

pada tahun 2006-2007 merupakan uji klinik multicenter, acak, *double blind, placebo-controlled trial* dengan melibatkan 86 subjek penelitian, menunjukkan bahwa pemberian Sirup Ekstrak daun Jambu Biji pada pasien DBD terjadi peningkatan secara signifikan jumlah trombosit pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol (Soegijanto, *et al.*, 2010).

Uji Klinik ekstrak Biji jinten Hitam terhadap Trombosit

Hasil uji klinik ekstrak jinten hitam terhadap jumlah trombosit disajikan pada Tabel

Tabel 1. Hasil uji klinik EPG sebagai terapi tambahan pada DBD

Peneliti	Judul Penelitian	Metode Variabel penelitian Analisa	Kesimpulan
Soegeng Soegijanto <i>et.al.,2010</i>	Uji Klinik Multisenter Sirup Ekstrak Daun Jambu Biji Pada Penderita Demam Berdarah Dengue	RCT Double Blind Kadar Trombosit. <i>T-Test Fisher's exact test</i>	pemberian sirup ekstrak daun jambu dapat mengatasi terjadinya trombositopenia
Septi Muharni <i>et.al.,2013</i>	Efek Penggunaan Suplemen Ekstrak Daun Jambu Biji <i>(Psidium guajava</i> Linn.) dan Angkak (<i>Monascus purpureus</i>) dalam Meningkatkan Trombosit pada Demam Berdarah Dengue (DBD) di Instalasi Rawat Inap Ilmu Penyakit Dalam RSUP. DR. M. Djamil Padang.	Quasi Eksperimental Jumlah Trombosit. <i>T-test</i> dan <i>chi-square</i>	pemberian ekstrak daun jambu dan angkak dapat mengatasi terjadinya trombositopenia

Berdasarkan berbagai penelitian diatas, terdapat beberapa keterbatasan dari penelitian sebelumnya. Uji Klinis yang dilakukan

di RSUP. DR. M. Jamil Padang pada tahun 2013 memiliki keterbatasan pada Jumlah Sampel penelitian yang sangat sedikit, kemudian desain penelitian yang berupa quasi eksperimental masih bisa dikembangkan lebih baik lagi dari segi metodologi, sedangkan Uji Klinis yang dilakukan di di RS. Dr. Soetomo Surabaya, RS Hasan Sadikin Bandung, dan RS Cipto mangun kusumo Jakarta pada tahun 2006-2007 memiliki keterbatasan berupa sediaan yang diuji terbatas pada sediaan sirup ekstrak daun jambu biji saja, sedangkan sediaan kapsul ekstrak daun jambu biji belum dilakukan uji, jumlah subjek penelitian pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol tidak sama hal tersebut menyebabkan homogenitas subjek uji dalam penelitian tersebut menjadi kurang baik. Dari penelitian-penelitian sebelumnya juga belum adanya penelitian yang menghubungkan antara peningkatan kadar trombosit pada pasien DBD setelah pemberian ekstrak daun djambu biji dengan lama Rawat Inap pasien DBD tersebut.

KESIMPULAN

Dengue Hemoragic Fever merupakan jenis infeksi yang disebabkan oleh virus dengue yang kebanyakan ditularkan oleh nyamuk *aedes aegypti* betina. Perubahan hemostatis pada penderita DHF disebabkan oleh 3 faktor perubahan vaskular, trombositopenia dan kelainan koagulasi. Setelah masa inkubasi, maka penyakit ini akan diikuti dengan 3 tahapan yaitu tahap demam (*Febrile*) pada hari 1-3 dimana hari ke 2 merupakan puncak demam, masa kritis/shock bleeding (pada hari ke4-6) dan masa pemulihan (*Recovery Phases*) pada hari ke 7-10. Trombositopenia merupakan salah satu kriteria penting yang digunakan sebagai indikator potensial tingkat keparahan klinis DHF/DF. Trombositopenia adalah suatu kondisi yang menggambarkan penurunan trombosit <150.000 per mikroliter

darah. Mekanisme terjadinya trombositopenia adalah virus *Dengue* dapat secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi progenitor sumsum tulang atau menginduksi hipoplasia sumsum tulang dengan cara menghambat fungsi progenitor sumsum tulang sehingga mengurangi kapasitas proliferasi sel hematopoetik. Selain itu mekanisme Trombositopenia yang lain, adalah terjadinya peningkatan penggunaan untuk koagulasi intravaskular yang luas/ *disseminated intravascular coagulation* (DIC) karena pada DHF/DF terjadi kebocoran plasma atau peningkatan permeabilitas vaskular sehingga jumlah trombosit dalam darah akan berkurang. Parameter utama yang dipat digunakan untuk melihat efektifitas pengobatan pada DF/DHF adalah dengan mengamati perubahan kadar trombosit pasien, hematokrit, suhu tubuh, virologi (terkait IgG dan IgM), serta lama rawat inap pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, S. and Cunningham, C. (2011) 'NIH Public Access', 99(3), pp. 281–283. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60665-5.Assessment.
- Amin, P. *et al.* (2018) 'Dengue fever: Report from the task force on tropical diseases by the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine', *Journal of Critical Care*. Elsevier Inc., 43, pp. 346–351. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.11.003.
- Anker, M. and Arima, Y. (2011) 'Male-female differences in the number of reported incident dengue fever cases in six Asian countries', *Western Pacific Surveillance and Response*, 2(2), pp. e1–e1. doi: 10.5365/wpsar.2011.2.1.002.
- Berg, P. A. and Germany, W. (1984) 'Immunoenhancing Effect Of Flavonoid Compounds Lymphocyte Proliferation A N D Immunoglobulin Synthesis', 6(3).

- Depkes RI (2004) 'Tata Laksana DBD', *Tata Laksana Demam Berdarah Dengue Di Indonesia*, pp. 1–62. Available at: <https://silahuddinm.files.wordpress.com/2013/02/bk2007-g4.pdf>.
- Faizah, N. K. (2016) *Dengue Yang Menjalani Rawat Inap Di Rsu Kota Tangerang Selatan Tahun 2014-2015*.
- Gaur, K., Kori, M. L. and Nema, R. K. (2009) 'Comparative Screening of Immunomodulatory Activity of Hydro-alcoholic Extract of *Hibiscus rosa sinensis* Linn . and Ethanolic Extract of *Cleome gynandra* Linn', *Global Journal of Pharmacology*, 3(2), pp. 85–89.
- Hauser, W. E. and Remington, J. S. (1982) 'Effect of antibiotics on the immune response.', *The American journal of medicine*, 72(5), pp. 711–716. doi: 10.1016/0002-9343(82)90534-4.
- Ho, T.-S. *et al.* (2013) 'Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection', *Journal of Biomedical Science*. *Journal of Biomedical Science*, 20(1), p. 75. doi: 10.1186/1423-0127-20-75.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2016) *Profil Kesehatan Indonesia 2016, Profil Kesehatan Provinsi Bali*. Available at: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Profil-Kesehatan-Indonesia-2016.pdf>.
- Kementerian Kesehatan RI (2010) 'Demam Berdarah Dengue', *Buletin Jendela Epidemiologi*, 2, p. 48. doi: ISSN 2442-7659.
- Kullu, A., Tabassum, W. and Sinha, M. (2014) 'Effects of *Psidium guajava* Aqueous Extract on Testosterone and Serum Lipid Profile of Albino Rats', 21(10), pp. 1893–1897. doi: 10.5829/idosi.mejsr.2014.21.10.84298.
- Laily, N. *et al.* (2015) 'The Potency of Guava *Psidium Guajava* (L.) Leaves as a Functional Immunostimulatory Ingredient', *Procedia*

- Chemistry*. Elsevier Ltd., 14, pp. 301–307. doi: 10.1016/j.proche.2015.03.042.
- Li, Y. *et al.* (2016) ‘Quercetin, inflammation and immunity’, *Nutrients*, 8(3), pp. 1–14. doi: 10.3390/nu8030167.
- Masihor, J. J. G., Mantik, M. F. J. and Mongan, A. E. (2013) ‘Pada Pasien Anak Demam Berdarah Dengue’, *Jurnal e-Biomedik (eBM)*, 1, pp. 391–395.
- Navolokin, N. A. *et al.* (2017) ‘Effect of flavonoid-containing extracts on the growth of transplanted sarcoma 45, peripheral blood and bone marrow condition after oral and intramuscular administration in rats’, *Russian Open Medical Journal*, 6(3), pp. 1–6. doi: 10.15275/rusomj.2017.0304.
- Nurjannah (2010) ‘Faktor-faktor yang berhubungan dengan derajat demam berdarah dengue dbd di kota makassar’.
- P.K.M., N. *et al.* (2014) ‘Evaluation of immunomodulatory activity of the flavanoid of *Kigelia africana*’, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(10), pp. 4359–4365. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(10).4359-65.
- Phuong, C. X. *et al.* (2004) ‘Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the world health organization classification system helpful?’, *Am J Trop Med Hyg*, 70(2), pp. 172–179. doi: 10.1186/1528-7566-70-2-172 [pii].
- Rasool, F. *et al.* (2014) ‘Evaluating Relationship Between White Blood Cells and Platelets During Recovery Phase In Dengue Hemorrhagic Fever Cases In Punjab, Pakistan: A Retrospective Study’, *Value in Health*, 17(7), pp. A536–A537. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1716.
- Rena, N. M. R. A., Utama, S. and Parwati, T. (2009) ‘Kelainan Hematologi pada Demam Berdarah Dengue’, *Journal Penyakit Dalam*, 10(3), pp. 218–225.

- Rivera, L. *et al.* (2008) 'Quercetin ameliorates metabolic syndrome and improves the inflammatory status in obese Zucker rats', *Obesity*, 16(9), pp. 2081–2087. doi: 10.1038/oby.2008.315.
- Setrkraising, K. *et al.* (2007) 'D-dimer as an indicator of dengue severity', *Asian Biomedicine*, 1(1), pp. 53–57.
- Shabbir, A. *et al.* (2016) 'Immunostimulatory effect of methanolic leaves extract of *Psidium guajava* (Guava) on humoral and cell-mediated immunity in mice', *Journal of Animal and Plant Sciences*, 26(5), pp. 1492–1500.
- Simmons, C. P. *et al.* (2012) 'Dengue', *N Engl J Med*, 366, pp. 1423–32. doi: 10.4103/jrcr.jrcr.
- Slifka, M. K., Pagarigan, R. R. and Whitton, J. L. (2000) 'NK Markers Are Expressed on a High Percentage of Virus-Specific CD8+ and CD4+ T Cells', *The Journal of Immunology*, 164(4), pp. 2009–2015. doi: 10.4049/jimmunol.164.4.2009.
- Tanra, A. A. M., Arkhaesi, N. and Hardian (2011) 'Korelasi Antara Lama Demam Universitas Diponegoro Tahun 2011', *Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro*.
- Tmb, B. and Mjt, C. (2018) 'Pharmaceutica Analytica Acta Platelet and Leukocyte Increasing Effects of *Syzygium cumini* (L .) Skeels (Myrtaceae) Leaves in a Murine Model', 9(5), pp. 5–10. doi: 10.4172/2153-2435.1000586.
- Valentino, B. (2012) *Hubungan Antara Hasil Pemeriksaan Darah Lengkap dengan Derajat Klinik Infeksi Dengue pada Pasien Dewasa di RSUP Dr. Kariadi Semarang*, *Eprints*. Available at: <http://eprints.undip.ac.id/37427/>.
- Wangsa, P. G. H. and Lestari, A. A. W. L. (2014) '1 1 , 2', pp. 1–7.
- WHO (2003) *Prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever*.

- WHO (2009) 'Clinical Diagnosis', *DNA Sequence*, pp. 1–19. doi: 10.1002/9781444340051.
- Williams, K. J. *et al.* (2017) 'Corticosteroids for the management of immune-related adverse events in patients receiving checkpoint inhibitors', *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, p. 107815521774487. doi: 10.1177/1078155217744872.
- World Health Organization (2009) 'Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control', *Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*, p. x, 147. doi: WHO/HTM/NTD/DEN/2009.1.
- World Health Organization (2012) *Handbook for clinical management of dengue*, Geneva: WHO.
- Yano, S. *et al.* (2006) 'Dietary apigenin suppresses IgE and inflammatory cytokines production in C57BL/6N mice', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(14), pp. 5203–5207. doi: 10.1021/jf0607361.
- Zandi, K. *et al.* (2011) 'Antiviral activity of four types of bioflavonoid against dengue virus type-2', *Virology Journal*. BioMed Central Ltd, 8(1), p. 560. doi: 10.1186/1743-422X-8-560.
- Zhan, J. *et al.* (2017) 'Effects of alfalfa flavonoids on the production performance, immune system, and ruminal fermentation of dairy cows', *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 30(10), pp. 1416–1424. doi: 10.5713/ajas.16.0579.

BIOMOLEKULER DAN IMUNOLOGI DEMAM BERDARAH DENGUE

AKROM DAN LESTARI

INTISARI

Latar Belakang : Indonesia merupakan Negara dengan kasus *Dengue Hemoragic Fever* tertinggi di Asia Tenggara dengan angka kematian sebesar 41,4 % pada tahun 1968 dan terus menurun sampai menjadi 0,89% pada tahun 2009. Studi pendahuluan yang telah dilakukan oleh peneliti menemukan sebanyak 359 pasien dewasa terdiagnosa *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* selama tahun 2015-2017 di rumah sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo.

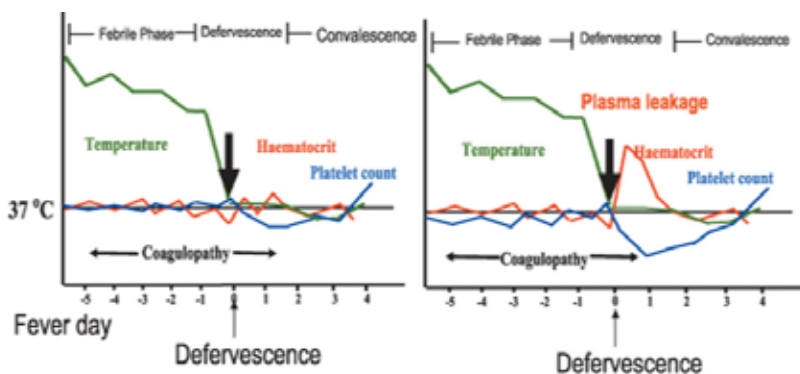
Tujuan Penelitian : Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi pemberian kapsul psidii yang berisi ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) terhadap kadar trombosit dan lama rawat inap pada pasien *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo selama tahun 2015-2017. Merupakan penelitian kohort retrospektif dengan populasi terjangkau. Terdapat dua kelompok yaitu pasien yang memperoleh kapsul ekstrak daun jambu biji (n=42) dibanding pasien yang tidak memperoleh terapi kapsul ekstrak daun jambu biji (n=42) hasil yang diukur berupa luaran terapi berupa kadar trombosit dan lama rawat inap/*length of stay* (LOS) analisis univariat dan bivariat. Berdasarkan hasil penelitian, sebanyak 56% pasien didominasi oleh laki-laki, dan 89,29% didominasi oleh kelompok usia 18-59 tahun, kadar trombosit awal <100.000 (77,38%), suhu < 37,5°C (63,09%), dan demam hari

ke 4-6 (52,38%). Kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan signifikan terhadap Kadar trombosit yang diukur dengan uji *impaired t-test* dengan nilai $p=0,13$ ($p>0,05$) dimana nilai rata-rata trombosit pasien yang mendapat terapi kapsul ekstrak daun jambu biji yaitu sebesar $77,47 \times 10^3 \mu\text{L}$ dan pasien yang tidak memperoleh terapi kapsul ekstrak daun jambu biji sebesar $86,32 \times 10^3 \mu\text{L}$. Jika ditinjau berdasarkan rerata trombosit berdasarkan hari demam diketahui bahwa terdapat perbedaan signifikan rerata trombosit antar kelompok pada demam hari ke-4,5,6,7 ($p<0,05$) dimana rerata kadar trombosit pasien yang tidak mendapat terapi kapsul ekstrak daun jambu biji justru lebih baik dibanding pasien yang mendapat terapi dengan kapsul ekstrak daun jambu biji. Berdasarkan lama rawat inap pasien, tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok dengan nilai $p=0,67$ ($p>0,05$) dimana nilai rerata LOS pasien yang memperoleh kapsul ekstrak daun jambu biji adalah 4,62 hari sedangkan pada kelompok yang tidak memperoleh terapi kapsul ekstrak daun jambu biji nilai rata-rata LOS nya adalah 4,25 hari.

Kata Kunci: *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever*, kapsul ekstrak daun jambu biji, kadar trombosit, *length of stay* (LOS)

PENDAHULUAN

DF dan DHF merupakan penyakit demam akut yang disebabkan oleh infeksi virus spesies *flaviviridae*, yaitu *dengue* (DEN)-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4 yang ditularkan melalui gigitan nyamuk genus *aedes* terutama *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* sebagai vektornya. DF dan DHF disebabkan oleh virus yang sama, tapi mekanisme patofisiologisnya berbeda dan menyebabkan perbedaan klinis. Perbedaan utama adalah adanya renjatan yang khas pada DHF yang disebabkan kebocoran plasma yang diduga karena proses imunologi, pada DF hal ini tidak terjadi (Massi & Sabran, 2003).



Gambar 9. Perbedaan DF dan DHF (Amin *et al.*, 2018)

Demam berdarah Dengue (DBD) atau dengue hemorrhagic fever (DHF) merupakan penyakit demam akut dan disertai dengan adanya perdarahan dalam yang memiliki kecenderungan untuk menimbulkan syok dan dapat menyebabkan kematian, umumnya penyakit ini dapat menyerang anak-anak yang berusia kurang dari 15 tahun, maupun orang dewasa yang berusia 15 tahun keatas (Roose,2008).

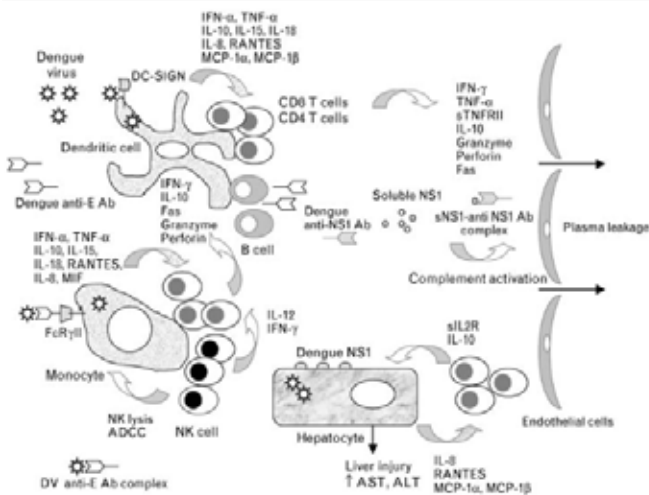
Infeksi virus dengue memiliki spektrum klinis yang bervariasi mulai dari yang asimtomatik, demam ringan yang tidak spesifik, demam dengue, atau bentuk yang lebih berat yaitu demam berdarah dengue dan sindrom syok dengue. Patofisiologi yang mendasari

perbedaan demam dengue dan demam berdarah dengue adalah adanya kebocoran plasma pada demam berdarah dengue yang sering berakibat pada gangguan hemodinamik dan terjadi syok hipovolemik. Abnormalitas hematologi sering muncul pada demam berdarah dengue termasuk leukopenia, trombositopenia, gangguan koagulasi juga penekanan sumsum tulang. Infeksi virus dengue dapat menyebabkan terjadinya perubahan yang kompleks dan unik pada berbagai mekanisme homeostasis dalam tubuh penderita. Kompleks virus antibodi yang terbentuk akan dapat mengaktifkan sistem kaskade koagulasi hingga terbentuknya suatu fibrin. Di samping itu selain terhadap sistem koagulasi, juga mengaktifkan sistem fibrinolisis, sistem kinin dan sistem komplemen yang kesemuanya memberikan akibat yang kompleks yang ditimbulkan oleh infeksi virus dengue tersebut (Srichaikul,2000).

PATOGENESIS DF dan DHF

Virus *dengue* menginfeksi sel dendritik melalui *co-receptor dendritic cells* (DC-SIGN), sedangkan monosit terinfeksi melalui reseptor yang tidak diketahui dan pada infeksi sekunder, melalui peningkatan infeksi yang bergantung pada antibodi *fragment crystallizable* (FcR) II. Sel B dan sel endotel juga dapat menjadi target infeksi virus *dengue*. Sel dendritik dan monosit yang terinfeksi menghasilkan sitokin dan kemokin yang menarik sel dari sistem imun adaptif, tetapi juga memiliki mekanisme untuk menurunkan regulasi respon imun ini misalnya interleukin (IL)-10). Sel dendritik dan monosit yang terinfeksi kemudian dapat menghasilkan antigen ke sel pembunuh alami, sel naif atau memori B, sel T helper dan sitotoksik, yang kemudian diaktifkan, memproduksi antibodi anti *dengue* E, *non-structural proteins* (NS1) sel B, sitokin dan sitolitik (pembunuh alami dan Sel T). Antibodi anti NS1 heterolog yang sudah ada dapat

membentuk kompleks imun dengan NS1, baik dalam sirkulasi atau pada permukaan sel yang terinfeksi. Hepatosit yang terinfeksi melepaskan kemokin yang menarik sel T, yang dapat menyebabkan cedera seluler yang dimediasi kekebalan dan peningkatan enzim hati. Hasil dari aktivasi kekebalan ini mengarah pada perubahan permeabilitas sel endotel dan kebocoran plasma (Green *et al.*, 2006).



Gambar 10. Patogenesis infeksi virus *dengue* (Simmons *et al.*, 2012)

Mekanisme Kelainan Hematologi Pada Demam Berdarah Dengue

1. Vaskulopati

Disfungsi endotel pada infeksi virus dengue tampak dalam manifestasi klinis berupa peningkatan permeabilitas kapiler, yang bertanggung jawab terhadap proses kebocoran plasma, hemokonsentrasi, hipoproteinemia atau hypoalbuminemia, efusi pleura, asites dan gangguan sirkulasi. Kebocoran plasma biasanya terjadi pada fase febris akut dan sangat menonjol terlihat terutama pada pasien-pasien dengan kegagalan sirkulasi. Tes torniket atau uji Rumpel Leede yang positif menandakan adanya kebocoran

plasma, dan biasanya terjadi pada hari awal serangan. Patomekanisme terjadinya kebocoran plasma pada DBD disebabkan oleh banyak faktor. Infeksi virus Dengue pada makrofag dan monosit selanjutnya akan mengaktifkan limfosit T, baik CD4 maupun CD8. Aktivasi makrofag dan monosit akan merangsang aktivasi makrofag dan monosit yang lainnya, yang selanjutnya akan memproduksi mediator inflamasi seperti TNF, IL-1, PAF, IL-6, histamin sedangkan limfosit T menghasilkan mediator inflamasi berupa IL-2, TNF, IL-1, IL-6 dan IFN. Peningkatan C3a dan C5a juga mengakibatkan terjadinya kebocoran plasma melalui anafaktoksin yang dihasilkannya (Hadinegoro SR, 2001, Suhendro dkk, 2006, Wills B, 2004).

2. Koagulopati

Komplek virus antibodi yang terbentuk akan dapat mengaktifkan sistem koagulasi yang dimulai dari aktivasi faktor Haegeman (faktor XII) menjadi bentuk aktif (faktor XIIa). Selanjutnya faktor XIIa ini akan mengaktifkan faktor koagulasi lainnya secara berurutan mengikuti suatu kaskade sehingga akhirnya terbentuk fibrin (Hadinegoro SR, 2001). Disamping mengaktifkan sistem koagulasi, faktor XIIa juga akan mengaktifkan sistem fibrinolisis, yaitu terjadi perubahan plasminogen menjadi plasmin melalui proses enzimatik. Plasmin memiliki sifat proteolitik dengan sasaran khusus yaitu fibrin. Fibrin polimer akan dipecah menjadi fragmen X dan Y. Selanjutnya fragmen Y dipecah lagi menjadi fragmen D dan fragmen E yang dikenal sebagai D-dimer. Degradasi fibrin ini memiliki sifat sebagai anti koagulan, sehingga jumlah yang cukup banyak akan menghambat hemostasis. Aktivasi sistem koagulasi dan fibrinolisis yang berkepanjangan berakibat menurunnya berbagai faktor koagulasi seperti faktor II, V, VII, VIII,

IX, dan X serta plasminogen. Hal ini memperberat perdarahan yang terjadi pada penderita DBD (Hadinegoro SR,2001 dan Krishnamurti C,2001).

Sistem kinin dan sistem komplemen juga turut diaktifkan oleh faktor XIIa. Faktor XIIa mengaktifkan prekalkrein menjadi kalikrein yang juga merupakan enzim proteolitik. Kalikrein akan mengubah kinin menjadi bradikinin, suatu zat yang berperan dalam proses spesifik diantaranya adalah proses inflamasi yang menyebabkan pelebaran dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah (Hadinegoro SR,2001). Sistem komplemen merupakan salah satu mediator dasar pada proses inflamasi dan memegang peranan penting dalam sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi. Komplemen merupakan sejumlah protein inaktif yang dapat diaktifkan oleh faktor XIIa. Sebagai hasil akhir aktivasi ini ialah terjadi lisis dari sel. Disamping itu terbentuk juga anaflatoxin yang juga meningkatkan permeabilitas pembuluh darah (Hadinegoro SR,2001)

3. Trombositopenia

Trombositopenia merupakan salah satu kriteria sederhana yang diajukan oleh WHO sebagai diagnosis klinis penyakit DBD. Jumlah trombosit biasanya masih normal selama 3 hari pertama. Trombositopenia mulai tampak beberapa hari setelah panas dan mencapai titik terendah pada fase syok. Penyebab trombositopenia pada DBD masih kontroversial. Trombositopenia merupakan manifestasi yang biasa pada pasien DBD, sampai saat sekarang masih belum dimengerti sepenuhnya. Virus dengue akan menyebabkan supresi sumsum tulang sehingga menyebabkan berkurangnya produksi trombosit yang akan menyebabkan terjadinya

trombositopenia. Terdapatnya antibodi antitrombosit juga dapat menyebabkan terjadinya trombositopenia (Sutaryo,2004).

Puncak tertinggi dari kadar antibodi antitrombosit yang akan bereaksi silang dengan trombosit terdapat pada harike-5 demam. Peningkatan kadar antibodi antitrombosit disebabkan mulai terbentuknya IL-6 yang menyebabkan sel B bertambah aktif membentuk antibodi dan menemukan salah satu penyebab trombositopenia pada pasien DBD adalah terdapatnya autoantibodi antitrombosit yang menyebabkan penghancuran trombosit sehingga jumlahnya berkurang. Trombositopenia pada infeksi dengue dapat terjadi melalui beberapa mekanisme. Pertama, Virus dengue melekat pada permukaan trombosit dan menyebabkan aktivasi trombosit sehingga terjadi trombositopenia akibat pemakaian yang berlebih. Pada beberapa kasus, penurunan jumlah trombosit ini bisa terjadi hingga waktu yang cukup lama. Kedua, terbentuk antibodi yang mempunyai spesifisitas terhadap permukaan trombosit dan dapat mengaktivasi trombosit tersebut, sehingga terjadi trombositopenia seperti mekanisme pertama. Selain itu, ikatan antibodi trombosit akan mengaktivasi komplemen sehingga terjadi lisis trombosit. Mekanisme ketiga juga melibatkan antibodi, dimana trombosit yang telah berikatan dengan antibodi lebih mudah dihancurkan oleh makrofag (Doarest, 2010).

4. Hemokonsentrasi

Peningkatan hematokrit selalu dijumpai pada kasus DBD dan merupakan indikator yang peka akan terjadinya perembesan plasma, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan kadar hematokrit secara berkala. Pada umumnya penurunan trombosit mendahului peningkatan hematokrit. Peningkatan hematokrit $\geq 20\%$

mencerminkan peningkatan permeabilitas kapiler dan terjadinya perembesan plasma (Depkes RI,2005).

Nilai hematokrit biasanya mulai meningkat pada hari ketiga dari perjalanan penyakit dan makin meningkat sesuai dengan proses perjalanan penyakit DBD. Peningkatan nilai hematokrit merupakan manifestasi hemokonsentrasi yang terjadi akibat kebocoran plasma ke ruang ekstrasvaskular disertai efusi cairan serosa, melalui kapiler yang rusak. Akibat kebocoran ini volume plasma menjadi berkurang yang dapat mengakibatkan terjadinya syok hipovolemik dan kegagalan sirkulasi. Pada kasus-kasus berat yang telah disertai perdarahan, umumnya nilai hematokrit tidak meningkat, bahkan malahan menurun (Hadinegoro SR,2001, Guglani,2005).

5. Koagulasi intravaskular diseminata (KID)

KID dapat merupakan salah satu kedaruratan medik pada pasien DBD. Aktivasi dari sistem koagulasi dan penurunan jumlah trombosit akibat ikatan virus antibodi pada pasien DBD dapat mencetuskan terjadinya KID. Selain itu kondisi lain seperti syok, hipoksia dan sidosis juga dapat menjadi pencetus terjadinya KID (Hadinegoro SR,2001, Huang Y et al,2001).

Manifestasi perdarahan yang sering muncul adalah petekie, ekimosis, hematom di kulit, hematuri, melena, epistaksis dan perdarahan gusi, serta kesadaran menurun akibat perdarahan otak. Sedangkan gejala trombosis yang terjadi dapat berupa gagal ginjal akut, gagal nafas dan iskemia serta kesadaran menurun akibat trombosis pada otak (Hadinegoro,2001). Pemeriksaan penunjang terjadinya KID pada pasien DBD yaitu pemeriksaan hemostasis (masa protrombin dan masa trombin parsial), kadar faktor pembekuan, FDP, D-Dimer, serta plasmin. (Hadinegoro,2001, Huang Y,2001,Setrkraising,2007).

6. Penekanan sumsum tulang

Beberapa peneliti mengatakan bahwa pada pemeriksaan sumsum tulang penderita DBD pada awal masa demam, terdapat hipoplasi sumsum tulang dengan hambatan dari semua sistem hemopoiesis, terutama megakariosit. Setelah itu pada hari kelima sampai kedelapan perjalanan penyakit, terjadi peningkatan cepat eritropoesis dan megakariosit muda. Pada masa konvalesensi sumsum tulang menjadi hiperseluler yang terutama diisi oleh proses eritropoesis dan trombopoiesis dengan pembentukan eritrosit dan trombosit yang sangat aktif (Hadinegoro SRH,2006).

Mekanisme penekanan sumsum tulang pada infeksi virus dijelaskan sebagai akibat dari proses penekanan virus secara langsung, ataupun karena mekanisme tidak langsung melalui produksi sitokin-sitokin proinflamasi yang menekan sumsum tulang. Sebuah telaah pustaka mengenai supresi sumsum tulang pada infeksi DBD menyatakan proses ini terjadi dalam 6 fase yaitu fase pertama, saat terjadi supresi sumsum tulang di hari 3-4 infeksi, fase kedua yaitu saat timbulnya respon inflamasi dari sumsum tulang pejamu, selanjutnya fase ketiga saat hari keempat atau kelima bebas panas terjadi fase nadir dari neutrofil. Fase keempat terjadi hampir secara simultan aktivasi sistem imun yang akan menetralkan viremia dan mempercepat eliminasi sel yang terinfeksi. Fase kelima masa pemulihan dan terakhir terjadi resolusi sitopenia (Setrkraising,2007).

PERANAN LEKOSIT PADA DEMAM BERDARAH DENGUE

Komponen penting dalam tubuh yang berperan dalam sistem imun adalah leukosit. Leukosit atau sel darah putih memiliki nilai normal 4.000-10.000/mm³ berfungsi untuk membantu tubuh melawan

berbagai penyakit infeksi sebagai bagian dari sistem kekebalan tubuh. Leukosit mampu bergerak secara bebas dan berinteraksi menangkap serpihan seluler, partikel asing atau mikroorganisme penyusup yang masuk ke dalam tubuh. Leukosit merupakan salah satu dari sistem pertahanan tubuh yang termasuk komponen utama sistem imun nonspesifik dan spesifik. Sistem imun nonspesifik merupakan garis pertahanan pertama melawan invasi organisme asing, sedangkan sistem imun spesifik merupakan garis pertahanan kedua dan juga dapat memberikan perlindungan dalam melawan invasi ulang dari pathogen yang sama (Mayer, 2008).

Terdapat lima jenis leukosit, yang masing-masing memiliki fungsi khusus dalam melawan patogen. Sel-sel itu adalah neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, dan limfosit. Limfosit merupakan pemain penting respon kekebalan dan terbagi menjadi sel T, sel B dan sel *natural killer* (NK). Di antara sel-sel ini, sel NK bertanggung jawab untuk meningkatkan respon imun bawaan, sedangkan sel T dan sel B terlibat dalam respon imun adaptif (Slifka *et al.*, 2000)DX5, and asialo-GM1 (ASGM1).

Terjadinya leukopeni pada infeksi *dengue* disebabkan karena penekanan sumsum tulang akibat proses infeksi virus secara langsung ataupun tidak langsung melalui produksi sitokin-sitokin proinflamasi. Sebuah telaah pustaka mengenai proses ini terjadi dalam enam fase yaitu fase pertama saat terjadi supresi sumsum tulang di hari 3-4 infeksi, fase kedua yaitu saat timbulnya respon inflamasi dari sumsum tulang pejamu, selanjutnya fase ketiga saat hari keempat atau kelima bebas panas terjadi fase nadir dari neutrofil. Fase keempat terjadi hampir secara simultan aktivasi sistem imun yang akan menetralsir viremia dan mempercepat eliminasi sel yang terinfeksi. Fase kelima masa pemulihan dan terakhir terjadi resolusi sitopenia (Setrkrasing

et al., 2007)namely: vasculopathy, thrombocytopenia, coagulopathy and dissiminated intravascular,coagulopathy (DIC).

IMUNOPATOGENESIS DAN PERANAN IMUNOGLOBULIN PADA DEMAM BERDARAH DENGUE

a. Teori *antibody dependent enhacement* (ADE)

Teori ini memperkirakan proses terjadinya kenaikan replikasi virus pada infeksi sekunder merupakan akibat antibodi yang berkadar rendah dan bersifat subnetral yang terbentuk pada saat terjadi infeksi primer tidak mampu membunuh virus Dengue, sehingga kompleks imun melekat pada reseptor Fc sel mononuklear fagosit (terutama makrofag) mempermudah virus masuk ke sel dan meningkatkan multiplikasi (Sutaryo, 2004).

b. Teori endotel

Sel monosit yang telah terinfeksi virus dengue akan melepaskan faktor–faktor yang dapat mengaktivasi kultur sel endotel, yaitu *Interleukin–1* (IL–1) dan *Tumor Nekrosis Faktor* (TNF–alfa). Faktor–faktor itu dapat menyebabkan efek multipel terhadap endotel, yaitu menekan aktivitas antikoagulan, memacu prokoagulan, dan meningkatkan permeabilitas vaskuler. Pada DBD/SSD, jejas pada endotel terjadi akibat pembentukan kompleks imun dan aktivasi komplemen. Aktivasi sel endotel tidak terjadi secara langsung, tetapi melalui faktor–faktor yang dikeluarkan akibat monosit yang terinfeksi oleh virus dengue. Virus dengue dapat menginfeksi sel endotel secara *in vitro* dan menyebabkan pengeluaran sitokin dan kemokin, seperti IL–6, IL–8 dan *regulated and activation T cell excretion and secretion* (RANTES). Sel endotel yang terinfeksi virus dengue dapat mengaktivasi sistem komplemen yakni dilepaskannya

C3a dan C5a yang merupakan anafilatoksin kuat dalam meningkatkan permeabilitas vaskuler serta menginduksi ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1, *E-selektin*, *P-selektin* dan sVCAM-1. Ekspresi ICAM-1 bersama-sama dengan IL-8 serta RANTES meningkatkan terikatnya sel polimorfonuklear dan mononukleus pada endotel. Peningkatan permeabilitas vaskuler dan dilepaskannya trombomodulin yang merupakan petanda kerusakan sel endotel. Virus dengue melalui mekanisme tidak langsung, menyebabkan aktivasi endotel. Monosit yang terinfeksi virus dengue mengeluarkan mediator yang menyebabkan aktivasi endotel melalui ekspresi molekul adhesi VCAM-1 dan ICAM-1 (Murge dan Cassar, 2001)

c. Teori endotoksin

Endotoksin sebagai komponen kapsul luar bakteri gram negatif akan mudah masuk ke dalam sirkulasi pada syok dengan keadaan iskemia berat. Endotoksin mengaktifasi kaskade sitokin terutama TNF α dan IL-1. Telah dibuktikan oleh peneliti sebelumnya bahwa endotoksemia berhubungan erat dengan kejadian syok pada DBD. Endotoksemia terjadi pada 75% penderita SSD dan 50% DBD tanpa syok (Hadinegoro SRH, 2006).

d.. Teori apoptosis

Apoptosis adalah proses kematian sel secara fisiologik yang merupakan reaksi terhadap berbagai stimuli. Proses dibagi menjadi dua tahap sebagai berikut.

1. Kerusakan inti sel.
2. Perubahan bentuk dan membran sel.

Konsekuensi teori apoptosis adalah fragmentasi DNA inti sel, vakuolisasi sitoplasma dan peningkatan granulasi membran plasma

menjadi DNA subselular yang berisi badan-badan apoptotik. Limfosit sitotoksik mengkode protease (granzyme, fragmentasi) yang menginduksi apoptosis sel target. Limfosit yang teraktivasi guna merespons infeksi virus menunjukkan ekspresi Fas dalam kadar tinggi dan sangat rentan terhadap apoptosis (Sutaryo, 2004).

d. Teori mediator

Beberapa mediator telah diketahui meningkat pada DBD, seperti C3 dan C5. Peningkatan kadar dan lama peningkatan berhubungan dengan terjadinya syok dan berat penyakit. Pada DBD beberapa sitokin dan mediator kimia, yaitu IL-2, IL-6, dan TNF- α meningkat kadarnya, sedangkan IL-1 tidak. Peneliti sebelumnya membuktikan bahwa sitokin berperan dalam patogenesis DBD. Fungsi dan mekanisme kerja sitokin adalah sebagai mediator pada imunitas alami yang disebabkan oleh rangsang zat infeksius sebagai regulator yang mengatur aktivasi, proliferasi, diferensiasi limfosit, sebagai aktivator sel inflamasi non spesifik, stimulator pertumbuhan, dan diferensiasi leukosit matur. Teori mediator berkembang sejalan dengan peran endotoksin dan sel limfosit (Meer et al, 2001).

f. DBD dan manifestasi perdarahan

Manifestasi perdarahan, seperti epistaksis, perdarahan ginggiva, perdarahan saluran cerna, dan hematuria diasumsikan karena trombositopenia, vaskulopati, dan Koagulopati (Setiati, 2004). Perdarahan dapat terjadi sendiri atau merupakan bagian dari gangguan kaskade pembekuan yang kompleks, seperti perdarahan intravaskuler menyeluruh (PIM). Beratnya perdarahan bervariasi, mulai dari tempat suntikan atau tempat pengambilan darah sampai yang umum seperti petekia, purpura, ekhimosis, perdarahan usus, hemoptosis atau bahkan DOM (*disfungsi organ multiple*) karena perdarahan

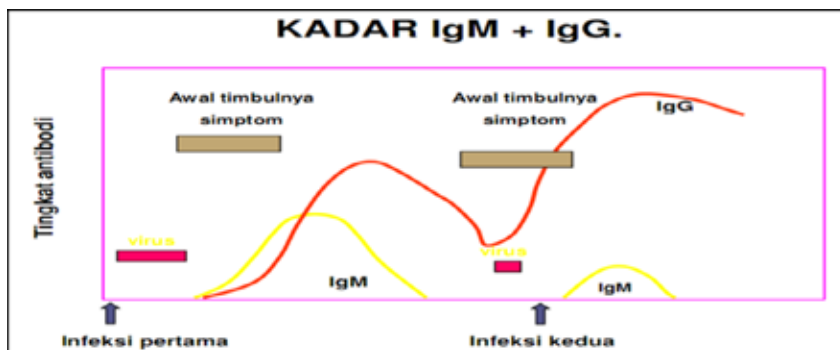
adrenal (*sindroma waterhouse frederichsen*). Pada penyakit perdarahan karena virus seperti DBD, komplikasi perdarahan adalah yang paling sering. Trombositopenia sering terjadi pada infeksi virus umumnya, tetapi kadang-kadang dapat menyebabkan gangguan homeostasis dan komplikasi perdarahan. Mekanismenya adalah penurunan trombopoiesis, pemakaian trombosit yang berlebihan atau kombinasi keduanya. Interaksi langsung virus dengan trombosit dapat menyebabkan trombositopenia atau trombositopati. Jejas pada sel endotel oleh virus menyebabkan peningkatan perlekatan trombosit dan pemakaian trombosit. Trombositopenia merupakan hal yang sering terjadi pada DBD. Akibat penurunan produksi, peningkatan destruksi atau peningkatan pemakaian trombosit yang berhubungan dengan agregasi trombosit. Makin berat trombositopenia, sangat mungkin disebabkan karena pemakaian berlebihan. Demikian pula mekanisme imun berperan dalam trombositopenia pada DBD yang dibuktikan dengan adanya kompleks imun pada permukaan trombosit. Secara *in vitro* terbukti bahwa jejas sel endotel oleh virus dengue mengakibatkan agregasi trombosit dan lisis trombosit, kemudian menyebabkan trombositopenia yang berlebihan dan koagulopati konsumtif (Setiati,2004).

Immunoglobulin dan DBD

Imunoglobulin adalah sejenis protein globulin yang bertindak sebagai antibodi atau memiliki struktur kimia yang sama dengan antibodi. Imunoglobulin berfungsi dalam mengikat antigen spesifik dan memiliki peran penting dalam mengatur respon imun. Pada remaja dan dewasa, kadar total imunoglobulin (IgG, IgM, IgA) >600 mg/dL dengan respon antibodi normal, tidak termasuk defisiensi humoral. Kategori cukup apabila kadar imunoglobulin total 400-600 mg/dL atau tingkat IgG 200-400 mg/dL, dan kategori kurang jika

kadar imunoglobulin total kurang dari 400 mg/dL atau kadar IgG serum <200 mg/dL (Agarwal dan Cunningham, 2011).

Antibodi yang muncul pada umumnya adalah IgG dan IgM, pada infeksi *dengue* primer antibodi mulai terbentuk dan pada infeksi sekunder kadar antibodi yang telah ada jadi meningkat. Menurut hipotesis infeksi sekunder yang diajukan oleh Suvatte 1977, sebagai akibat infeksi sekunder oleh tipe virus *dengue* yang berbeda, respon antibodi anamnestic pasien akan terpicu, menyebabkan proliferasi dan transformasi limfosit dan menghasilkan titer tinggi IgG anti *dengue*.



Gambar 11. Respon primer dan sekunder infeksi virus dengue (Soegijanto, 2002)

Antibodi terhadap virus *dengue* dapat ditemukan di dalam darah sekitar demam hari kelima, meningkat pada minggu pertama sampai dengan ketiga dan menghilang setelah 60-90 hari. Kinetik kadar IgG berbeda dengan kinetik kadar antibodi IgM, oleh karena itu kinetik antibodi IgG harus dibedakan antara infeksi primer dan sekunder. Pada infeksi primer antibodi IgG meningkat sekitar demam hari ke-14 sedang pada infeksi sekunder antibodi IgG meningkat pada hari kedua (Novriani, 2002).

Helstead (1996) yang pada studinya mengatakan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara DHF dengan infeksi sekunder. Infeksi sekunder menandakan bahwa pasien tersebut sudah pernah terinfeksi

sebelumnya dan sembuh kemudian terinfeksi kembali yang dapat menyebabkan muncul penyakit yang lebih berat. Hal ini dikarenakan antibodi heterolog akan membentuk kompleks dengan virus *dengue* baru dengan serotip berbeda namun tidak dapat dinetralisir bahkan membentuk kompleks yang infeksius. Didukung juga dengan *antibody dependen immune enhancement theory* (ADE) yang secara *in vitro* menjelaskan bahwa melalui peranan IgG dapat meningkatkan infeksi virus pada sel monosit sehingga dapat meningkatkan replikasi virus atau pasien tidak perlu dua kali infeksi, yang menurut teori virulensi menyatakan bahwa satu kali infeksi sudah dapat menimbulkan DHF apabila virus penyebab virulen.

Imunitas humoral sebagian besar dimediasi oleh limfosit B, kompleks imun IgM ditemukan pada dinding pembuluh darah dari papilla dermal pada pasien *dengue*. Terdapat dua macam antibodi sel endotel yaitu IgM dan IgG. Komplek imun yang menempel pada permukaan platelet akan meningkatkan penghancuran platelet melalui sistem retikulo endotelial pada hati dan limpa, hal ini akan menyebabkan trombositopenia ketika fase syok dari penyakit ini. Oleh karena itu, level IgM, terutama IgM alami spesifik untuk *dengue*, sangat berpengaruh terhadap prognosis dari infeksi *dengue*. IgM adalah antibodi pertama yang terbentuk setelah stimulasi antigen dan kehadiran IgG setelah respon awal terhadap antigen diasosiasikan dengan memori imunologi. Hal ini menyebabkan IgM lebih tinggi pada paparan pertama sementara IgG pada paparan kedua.

DEMAM BERDARAH DAN STRESS OKSIDATIF

Masuknya virus didalam tubuh akan mengaktivasi sistem imun, seperti neutrofil dan lain lain yang pada gilirannya akan memproduksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) sebagai proteksi dan sinyal pertanda bahaya (Cardier, 2006). Stress oksidatif menginisiasi

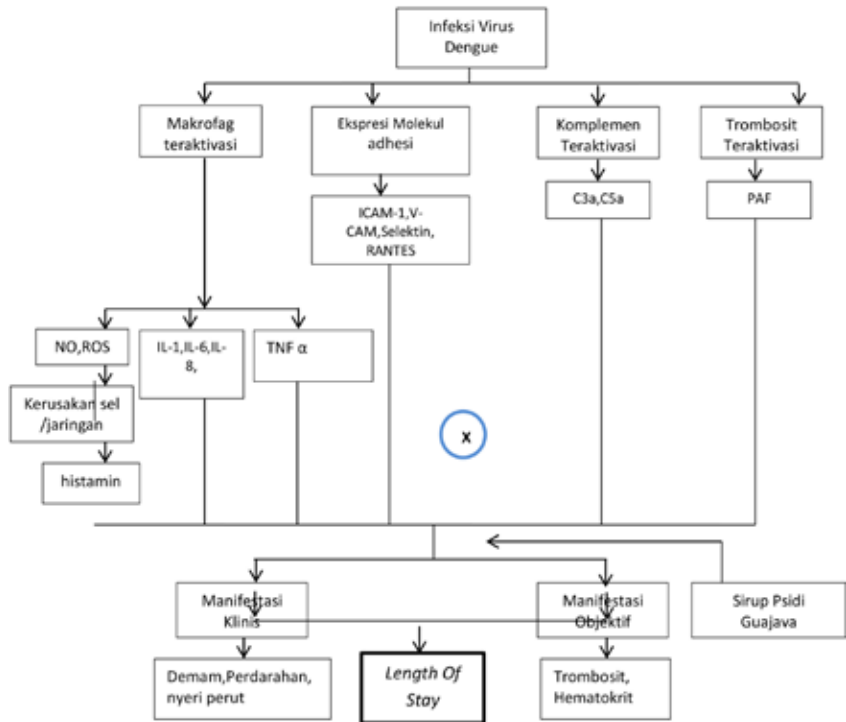
dan meregulasi transkripsi dan aktivasi sejumlah besar mediator lain di sel yang dapat menyebabkan kerusakan seperti nekrosis, inflamasi, respon imun yang berlenihan, iskemia, vasculitis, perubahan ekspresi gen, dan lain-lain.

Keadaan stress oksidatif ini akan meningkat jika terdapat ketidakseimbangan diantara senyawa pengoksidasi (oksidan) dan antioksidan didalam tubuh. Senyawa pengoksidasi (oksidan) diketahui dapat menyebabkan kerusakan pada komponen biokimia meliputi lipid, asam nukleat, protein, karbohidrat, dan makromolekul lain yang terhubung dengan jaringan. Kerusakan ini menyebabkan kerusakan membran sel yang membawa kepada kehilangan sejumlah besar cairan, dan kerusakan pada membran sel akan menyebabkan pembentukan sejumlah besar senyawa lipoperoksidase seperti malonilaldehid (MDA) dan 4-Hydroxyalkenals (4-HDA). Untuk mengatasinya maka diperlukan sejumlah senyawa yang dapat mengeliminasi ROS yaitu senyawa antioksidan sebagai mekanisme pertahanan utama stress oksidatif (Lizette,2004).

Stress oksidatif diketahui dapat disebabkan oleh infeksi virus dengue. Stress oksidatif memegang peranan penting dalam patogenesis Demam dengue atau Demam berdarah/Dengue syok sindrom (DSS) (Seet RC,2009). Gill et al (2004) dan Soundravally et al (2008) Dalam penelitiannya melaporkan bahwa keadaan dimana meningkatnya senyawa prooksidan dan infeksi virus dengue berhubungan dengan trombositopenia. Pada penelitian lainnya bahwa sitokin dilaporkan memegang peranan penting dalam prognosis keparahan infeksi dengue (Anon S,2011).

Produksi dan regulasi dari sitokin merupakan respon dari adanya infeksi dengue dan mengakibatkan komplikasi seperti serebral edema, meningkatnya hematokrit, dan tromositopenia. Aktivasi proinflamasi sitokin seperti TNF- α dan interfeeron gamma ditemukan

khususnya pada infeksi dengue dan dihubungkan dengan keparahan penyakit DBD (Levy A,2010). Ting-Yen (2008) dalam penelitiannya melaporkan Produksi TNF- α , Reactive Nitrogen species, Reactive Oxygen species (ROS) menyebabkan kerusakan sell endotel yang membawa kearah terjadinya perndarahan.



Gambar 12. Imunologi dan patofisiologi demam berdarah dengue

DAFTAR PUSTAKA

Agarwal, S. and Cunningham, C. (2011) ‘NIH Public Access’, 99(3), pp. 281–283. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60665-5. Assessment.

Amin, P. *et al.* (2018) ‘Dengue fever: Report from the task force on tropical diseases by the World Federation of Societies of

- Intensive and Critical Care Medicine’, *Journal of Critical Care*. Elsevier Inc., 43, pp. 346–351. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.11.003.
- Anker, M. and Arima, Y. (2011) ‘Male-female differences in the number of reported incident dengue fever cases in six Asian countries’, *Western Pacific Surveillance and Response*, 2(2), pp. e1–e1. doi: 10.5365/wpsar.2011.2.1.002.
- Berg, P. A. and Germany, W. (1984) ‘Immunoenhancing Effect Of Flavonoid Compounds Lymphocyte Proliferation A N D Immunoglobulin Synthesis’, 6(3).
- Depkes RI (2004) ‘Tata Laksana DBD’, *Tata Laksana Demam Berdarah Dengue Di Indonesia*, pp. 1–62. Available at: <https://silahuddinm.files.wordpress.com/2013/02/bk2007-g4.pdf>.
- Faizah, N. K. (2016) *Dengue Yang Menjalani Rawat Inap Di Rsu Kota Tangerang Selatan Tahun 2014-2015*.
- Gaur, K., Kori, M. L. and Nema, R. K. (2009) ‘Comparative Screening of Immunomodulatory Activity of Hydro-alcoholic Extract of Hibiscus rosa sinensis Linn . and Ethanolic Extract of Cleome gynandra Linn’, *Global Journal of Pharmacology*, 3(2), pp. 85–89.
- Hauser, W. E. and Remington, J. S. (1982) ‘Effect of antibiotics on the immune response.’, *The American journal of medicine*, 72(5), pp. 711–716. doi: 10.1016/0002-9343(82)90534-4.
- Ho, T.-S. *et al.* (2013) ‘Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection’, *Journal of Biomedical Science*. Journal of Biomedical Science, 20(1), p. 75. doi: 10.1186/1423-0127-20-75.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2016) *Profil Kesehatan Indonesia 2016, Profil Kesehatan Provinsi Bali*. Available at: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Profil-Kesehatan-Indonesia-2016.pdf>.

- Kementerian Kesehatan RI (2010) 'Demam Berdarah Dengue', *Buletin Jendela Epidemiologi*, 2, p. 48. doi: ISSN 2442-7659.
- Kullu, A., Tabassum, W. and Sinha, M. (2014) 'Effects of Psidium guajava Aqueous Extract on Testosterone and Serum Lipid Profile of Albino Rats', 21(10), pp. 1893–1897. doi: 10.5829/idosi.mejsr.2014.21.10.84298.
- Laily, N. *et al.* (2015) 'The Potency of Guava Psidium Guajava (L.) Leaves as a Functional Immunostimulatory Ingredient', *Procedia Chemistry*. Elsevier Ltd., 14, pp. 301–307. doi: 10.1016/j.proche.2015.03.042.
- Li, Y. *et al.* (2016) 'Quercetin, inflammation and immunity', *Nutrients*, 8(3), pp. 1–14. doi: 10.3390/nu8030167.
- Masihor, J. J. G., Mantik, M. F. J. and Mongan, A. E. (2013) 'Pada Pasien Anak Demam Berdarah Dengue', *Jurnal e-Biomedik (eBM)*, 1, pp. 391–395.
- Navolokin, N. A. *et al.* (2017) 'Effect of flavonoid-containing extracts on the growth of transplanted sarcoma 45, peripheral blood and bone marrow condition after oral and intramuscular administration in rats', *Russian Open Medical Journal*, 6(3), pp. 1–6. doi: 10.15275/rusomj.2017.0304.
- Nurjannah (2010) 'Faktor-faktor yang berhubungan dengan derajat demam berdarah dengue dbd di kota makassar'.
- P.K.M., N. *et al.* (2014) 'Evaluation of immunomodulatory activity of the flavanoid of Kigelia africana', *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(10), pp. 4359–4365. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(10).4359-65.
- Phuong, C. X. *et al.* (2004) 'Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the world health organization classification system helpful?', *Am J Trop Med Hyg*, 70(2), pp. 172–179. doi: 70/2/172 [pii].

- Rasool, F. *et al.* (2014) 'Evaluating Relationship Between White Blood Cells and Platelets During Recovery Phase In Dengue Hemorrhagic Fever Cases In Punjab, Pakistan: A Retrospective Study', *Value in Health*, 17(7), pp. A536–A537. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1716.
- Rena, N. M. R. A., Utama, S. and Parwati, T. (2009) 'Kelainan Hematologi pada Demam Berdarah Dengue', *Journal Penyakit Dalam*, 10(3), pp. 218–225.
- Rivera, L. *et al.* (2008) 'Quercetin ameliorates metabolic syndrome and improves the inflammatory status in obese Zucker rats', *Obesity*, 16(9), pp. 2081–2087. doi: 10.1038/oby.2008.315.
- Setrkraising, K. *et al.* (2007) 'D-dimer as an indicator of dengue severity', *Asian Biomedicine*, 1(1), pp. 53–57.
- Shabbir, A. *et al.* (2016) 'Immunostimulatory effect of methanolic leaves extract of *Psidium guajava* (Guava) on humoral and cell-mediated immunity in mice', *Journal of Animal and Plant Sciences*, 26(5), pp. 1492–1500.
- Simmons, C. P. *et al.* (2012) 'Dengue', *N Engl J Med*, 366, pp. 1423–32. doi: 10.4103/jrcr.jrcr.
- Slifka, M. K., Pagarigan, R. R. and Whitton, J. L. (2000) 'NK Markers Are Expressed on a High Percentage of Virus-Specific CD8+ and CD4+ T Cells', *The Journal of Immunology*, 164(4), pp. 2009–2015. doi: 10.4049/jimmunol.164.4.2009.
- Tanra, A. A. M., Arkhaesi, N. and Hardian (2011) 'Korelasi Antara Lama Demam Universitas Diponegoro Tahun 2011', *Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro*.
- Tmb, B. and Mjt, C. (2018) 'Pharmaceutica Analytica Acta Platelet and Leukocyte Increasing Effects of *Syzygium cumini* (L .) Skeels (Myrtaceae) Leaves in a Murine Model', 9(5), pp. 5–10. doi: 10.4172/2153-2435.1000586.

- Valentino, B. (2012) *Hubungan Antara Hasil Pemeriksaan Darah Lengkap dengan Derajat Klinik Infeksi Dengue pada Pasien Dewasa di RSUP Dr. Kariadi Semarang, Eprints*. Available at: <http://eprints.undip.ac.id/37427/>.
- Wangsa, P. G. H. and Lestari, A. A. W. L. (2014) '1 1 , 2', pp. 1–7.
- WHO (2003) *Prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever*.
- WHO (2009) 'Clinical Diagnosis', *DNA Sequence*, pp. 1–19. doi: 10.1002/9781444340051.
- Williams, K. J. *et al.* (2017) 'Corticosteroids for the management of immune-related adverse events in patients receiving checkpoint inhibitors', *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, p. 107815521774487. doi: 10.1177/1078155217744872.
- World Health Organization (2009) 'Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control', *Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*, p. x, 147. doi: WHO/HTM/NTD/DEN/2009.1.
- World Health Organization (2012) *Handbook for clinical management of dengue*, Geneva: WHO.
- Yano, S. *et al.* (2006) 'Dietary apigenin suppresses IgE and inflammatory cytokines production in C57BL/6N mice', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(14), pp. 5203–5207. doi: 10.1021/jf0607361.
- Zandi, K. *et al.* (2011) 'Antiviral activity of four types of bioflavonoid against dengue virus type-2', *Virology Journal*. BioMed Central Ltd, 8(1), p. 560. doi: 10.1186/1743-422X-8-560.
- Zhan, J. *et al.* (2017) 'Effects of alfalfa flavonoids on the production performance, immune system, and ruminal fermentation of dairy cows', *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 30(10), pp. 1416–1424. doi: 10.5713/ajas.16.0579.

EVALUASI AKTIVITAS KAPSUL EKSTRAK DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava* Linn.) TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT DAN LAMA RAWAT INAP PASIEN DENGUE FEVER ATAU DENGUE HEMORAGIC FEVER DI RUMAH SAKIT PKU MUHAMMADIYAH WONOSOBO: KAJIAN RETROSPEKTIF

AKROM DAN NOOR SYAM SIDIQ HIMAWAN

INTISARI

Latar Belakang : *Dengue hemoragic fever* (DHF) termasuk dalam sepuluh penyakit terbesar pada pasien rawat inap rumah sakit di Indonesia dengan jumlah kasus pada laki-laki 30.232 kasus dan 28.883 kasus pada perempuan. Jumlah kasus DHF di Kabupaten Wonosobo pada tahun 2015 sebanyak 34 kasus dengan *incidence rate* (IR) sebesar 4,4 per 10.000 penduduk. Daun jambu biji (*P.guajava*) merupakan tanaman yang dilaporkan mengandung berbagai senyawa berkhasiat untuk mengatasi DHF.

Tujuan Penelitian : Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi efek pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) terhadap kadar trombosit dan lama rawat inap pada pasien *dengue fever* (DF) atau *dengue hemoragic fever* (DHF) di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo selama tahun 2015-2017.

Metode Penelitian: Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif. Sebanyak 107 pasien DF/DHF dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok pertama memperoleh terapi standar dan kapsul ekstrak daun jambu biji (n=52) dosis 3x2 kapsul. Kelompok kedua memperoleh terapi standar (kontrol) (n=55). Hasil yang diukur berupa luaran terapi yaitu kadar trombosit dan lama rawat inap/*length of stay* (LOS). Perbedaan antar kelompok dianalisis dengan *unpaired t-test* dan *Chi-Square*.

Hasil Penelitian: Kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan signifikan terhadap rerata kadar trombosit selama rawat inap yang diukur dengan uji *unpaired t-test* dengan nilai ($p>0,05$). Berdasarkan rerata trombosit hari demam diketahui bahwa terdapat perbedaan signifikan rerata trombosit antar kelompok pada demam hari ke-4,5,6,7 ($p<0,05$). Rerata kadar trombosit pasien yang mendapat terapi standar (kontrol) justru lebih baik dibanding pasien yang mendapat terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji. Berdasarkan lama rawat inap pasien, tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok dengan nilai ($p>0,05$)

Kesimpulan: Pemberian Kapsul ekstrak daun jambu biji tidak memberikan perbedaan signifikan terhadap nilai trombosit dan lama rawat inap pasien DF/DHF di rumah sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo tahun 2015-2017.

Kata Kunci: *dengue fever*, *dengue hemoragic fever*, kapsul ekstrak daun jambu biji (*P.guajava.*), kadar trombosit, lama rawat inap/*length of stay* (LOS).

ABSTRACT

Background: *Dengue hemoragic fever* (DHF) is one of ten most common diseases of hospitalized patients in Indonesia with 30,232 male and 28,883 female patients. There were 34 cases with incidence rate (IR) of 4.4 per 10,000 inhabitants in Wonosobo regency in 2015. The leaf of guava is reported to contain many phytochemical compounds useful to cure DHF.

Objectives: The aim of this research is to evaluate the effect of guava leaves extract capsules on the thrombocyte level and length of stay (LOS) of dengue fever (DF) or dengue hemoragic fever (DHF) patients at private Hospital in Indonesia.

Method: This is a cohort retrospective research. There are 107 DF/DHF patients divided into 2 groups. The first group was given by standart therapy and capsules of guava leaves extract (n=52) 500 mg two capsules three times daily. The second group was given with standart therapy (control) (n=55). The results of the thrombocyte level and the LOS between two groups were compared by t-test and Chi-Square. The differences on the two groups are analyzed using unpaired t-test and Chi-Square.

Results: The results showed that there was no significant difference both of group ($p > 0.05$). During fever, the average level of thrombocyte was found that there was a significant difference of both groups in the 4th, 5th, 6th, and 7th day of fever condition ($p < 0.05$). The average level of thrombocyte in standart therapy (control) group higher than the treatment groups. Based on the LOS, there was no significant difference on the two groups ($p > 0.05$).

Conclusion: Guava leaves extract capsules do not significantly effect on the thrombocyte level and LOS of DF/DHF patients at pivate Hospital in Indonesia.

Keywords: *dengue fever, dengue hemoragic fever, guava leaves extract capsules (P.guajava.), thrombocyte level, length of stay (LOS).*

PENDAHULUAN

Penyakit *Dengue Fever* (DF) atau *Dengue Hemoragic Fever* (DHF) merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus *Dengue* dari genus *Flavivirus* Famili *Flaviviridae*. Penyakit ini sering ditemukan di negara tropis dan sub tropis. *World Health Organization* (WHO) mencatat bahwa sejak tahun 1968-2009 Indonesia merupakan negara dengan kasus DHF tertinggi di Asia Tenggara dengan angka kematian sebesar 41,4 % pada tahun 1968 dan terus menurun hingga 0,89% pada tahun 2009 (WHO, 2011). DHF termasuk dalam sepuluh penyakit terbesar pada pasien rawat inap rumah sakit di Indonesia dengan jumlah kasus pada laki-laki 30.232 kasus dan 28.883 kasus pada perempuan (Kemenkes RI, 2010). Jumlah kasus DHF di Kabupaten Wonosobo pada tahun 2015 sebanyak 34 kasus dengan *Incidence Rate* (IR) sebesar 4,4 per 10.000 penduduk (Dinkes Wonosobo, 2015).

Jambu biji (*Psidium guajava* Linn) merupakan tanaman yang dilaporkan mengandung berbagai senyawa berkhasiat untuk mengatasi DHF. Senyawa *quersetin* dan tanin yang merupakan senyawa golongan flavonoid merupakan senyawa yang dinyatakan berkhasiat. Senyawa tersebut bekerja dengan mekanisme menghambat *enzyme revers transcriptase* sehingga dapat menghambat perkembangan virus *Dengue*. Ekstrak daun jambu biji juga dilaporkan memiliki aktifitas dalam meningkatkan jumlah megakariosit dalam sumsum tulang, sehingga dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam darah (Muharini *et al.*, 2013). Penelitian praklinik menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun jambu biji dapat meningkatkan jumlah megakariosit dalam sumsum tulang sehingga dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam darah mencit. Zat aktif ekstrak daun jambu biji diduga bekerja melalui mekanisme peningkatan jumlah sitokin yaitu interleukin *granulocyte macrophage colony stimulating factor*

(GM-CSF). Dengan dibantu TNF- α dan IL-3, interleukin GM-CSF meningkatkan proliferasi dan diferensiasi megakariosit sumsum tulang dan selanjutnya terjadi peningkatan jumlah trombosit dalam darah (Rabbaniyah, 2015). Uji *invitro*, menunjukkan adanya efek dalam penghambatan pertumbuhan virus *dengue* (Siti *et al*, 2013). Penelitian oleh Leli *et al* (2017) menunjukkan bahwa ekstrak daun jambu biji dapat menghambat replikasi virus hingga 92,6% secara *invitro* (Leli *et al.*, 2017).

Berdasarkan uji klinis yang dilakukan di RSUP. DR. M. Jamil Padang pada tahun 2013, diketahui bahwa pemberian suplemen ekstrak daun jambu biji (*P. guajava*) terjadi peningkatan secara signifikan jumlah trombosit pada kelompok perlakuan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (Muharini *et al.*, 2013). Penelitian lain yang dilakukan di RS. Dr. Soetomo Surabaya, RS Hasan Sadikin Bandung, dan RS Cipto Mangun Kusumo Jakarta pada tahun 2006-2007 menunjukkan bahwa pemberian sirup ekstrak daun jambu biji pada pasien DHF terjadi peningkatan secara signifikan jumlah trombosit pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol (Soegijanto *et al.*, 2010). Produk ekstrak daun jambu biji yang diteliti dalam uji klinis diatas hanya terbatas pada sediaan *sachet* dan sirup. Pengujian terhadap ekstrak daun jambu biji dalam bentuk sediaan kapsul yang digunakan luas oleh masyarakat belum pernah dilakukan sehingga perlu untuk diteliti.

Berdasarkan studi pendahuluan yang dilakukan secara retrospektif pada pasien dewasa dengan diagnosa *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* pada tahun 2015-2017 di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo diperoleh data bahwa angka kejadian *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* pada pasien dewasa selama 3 tahun terakhir di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo

yaitu sebanyak 359 pasien. Hal tersebut menunjukkan tingginya angka kejadian penyakit. Ditinjau dari data demografi pasien dengan *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* selama 2015-2017 menunjukkan bahwa kejadian *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* selama 2015-2017 paling banyak terjadi pada laki-laki (53,48%) dengan usia 18-27 tahun (27,85%).

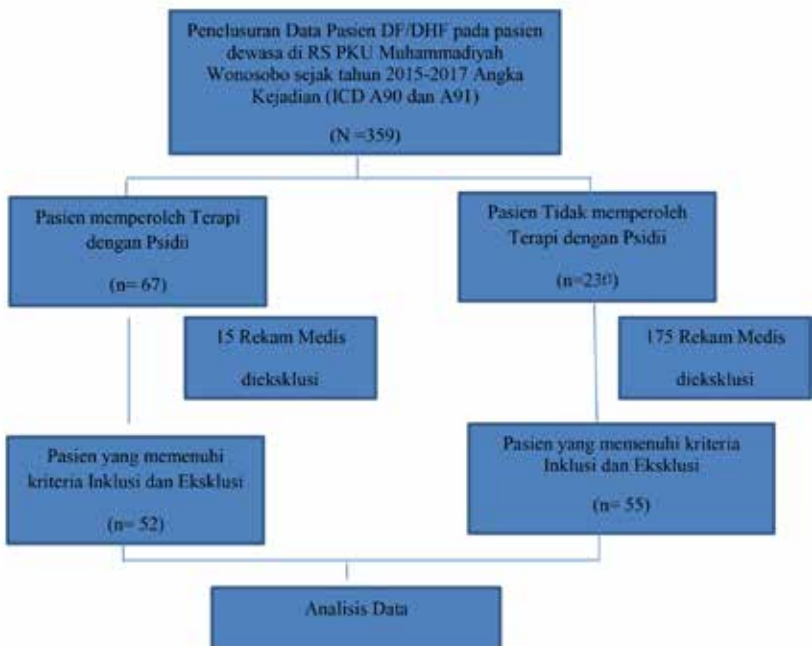
Panduan tatalaksana *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* menyebutkan bahwa terapi yang digunakan dalam penatalaksanaan *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* yaitu penggunaan cairan isotonik kristaloid maupun koloid. Penggunaan antiperetik parasetamol jika demam dan menghindari penggunaan NSAID lain seperti ibuprofen dan aspirin serta pemberian antiemetik jika perlu (WHO, 2009). Penggunaan *adjuvant* terapi seperti penggunaan ekstrak daun jambu biji belum diatur secara resmi dalam panduan pengobatan *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever*. Berdasarkan penelitian pendahuluan diketahui bahwa di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo terdapat 67 Pasien yang memperoleh terapi dengan kapsul ekstrak daun jambu biji. Berdasarkan tingginya angka kejadian *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo dan banyaknya pasien yang diterapi dengan kapsul ekstrak daun jambu biji maka penelitian ini dilakukan untuk membuktikan signifikansi penggunaan kapsul ekstrak daun jambu biji terhadap efektifitas pengobatan *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever*. Adapun parameter yang akan diamati adalah peningkatan kadar trombosit dan penurunan lama rawat inap pasien. Rumusan Masalah adalah (i) Bagaimana pengaruh pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji (*P.guajava*) dan terapi standart terhadap jumlah trombosit pasien *dengue fever* atau *dengue hemoragic fever* rawat inap di RS? Dan (ii) Bagaimana pengaruh pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji (*P.guajava*) dan

terapi standart terhadap lama rawat pasien *dengue fever* atau *dengue hemoragic fever* di RS?

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain kohort retrospektif. Pengambilan subjek menggunakan populasi terjangkau pasien pneumonia di rumah sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo dengan dasar pertimbangan kriteria inklusi dan Eksklusi yang dibuat oleh peneliti.



Gambar 13. Prosedur seleksi subjek

Subjek pada penelitian ini menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

a. Kriteria Inklusi

- 1) Penderita yang telah didiagnosa DF/DHF ICD A90 atau A91
- 2) Usia \geq 18 tahun.

b. Kriteria Eksklusi

- 1) Penderita kelainan Hematologis.
- 2) Penderita penyakit jantung dan paru.
- 3) Penderita yang sedang mendapatkan terapi asam salisilat atau aspirin.
- 4) Data Pemeriksaan Trombosit tidak lengkap.
- 5) Menggunakan Terapi lain yang mengandung Ekstrak daun Jambu Biji dalam bentuk sediaan lain (seperti sachet).

B. Alat/Instrumen Penelitian

Instrumen yang akan digunakan dalam penelitian ini berupa lembar pengumpulan data penelitian/*Case Record Form* untuk mencatat data hasil rekam medik pasien DF/DHF di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo selama tahun 2015 sampai dengan tahun 2017 secara retrospektif.

C. Prosedur Penelitian

Prosedur atau jalannya penelitian mempunyai tiga tahap, yaitu:

1. Tahap Persiapan dan Perizinan
 - a. Terdapat tahap Pra-penelitian yaitu terkait untuk survei di lapangan yaitu di rumah sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo untuk mengetahui prevalensi pola penyakit Dengue Fever atau Dengue Hemoragic Fever di rumah sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo.
 - b. Penyusunan judul dan proposal penelitian dengan

bimbingan dan konsultasi dari dosen pembimbing utama dan pendamping yang kemudian akan dilakukan seminar proposal setelah proposal tesis sudah dinyatakan disetujui oleh masing-masing pembimbing.

2. Tahap Penelitian

- a. Mengumpulkan data populasi penelitian sesuai kriteria inklusi yang dibuat selama jalannya penelitian.
- b. Mengumpulkan data dari rekam medik pasien.
- c. Melakukan Penelusuran melalui SIM RS Terkait Identitas pasien yang Dengue Fever atau Dengue Hemoragic Fever yang memperoleh terapi dengan kapsul ekstrak daun jambu biji (psidii)
- d. Melakukan pengambilan data dengan Form CRF (Case Record Form)
- e. Mengolah data yang didapat sesuai dengan metode yang digunakan untuk mendapatkan hasil dan tujuan penelitian.

3. Tahap Evaluasi dan Analisa Data

- a. Melakukan Pengelompokan Data antara kelompok yang memperoleh terapi kapsul ekstrak daun jambu biji dan pasien yang tidak memperoleh kapsul daun jambu biji.
- b. Melakukan Eksklusi data sesuai dengan kriteria eksklusi
- c. Melakukan Matching Data. Secara normal kadar Trombosit pasien Dengue Fever atau Dengue Hemoragic Fever akan mengalami peningkatan, agar didapat data yang objektif maka dilakukan matching data. Matching data adalah proses penyesuaian subjek berdasarkan Hari demam pasien (jumlah yang memperoleh terapi kapsul ekstrak daun jambu biji dan pasien yang tidak

memperoleh kapsul ekstrak daun jambu biji harus sama jumlah hari demamnya).

- d. Luaran terapi dievaluasi berdasarkan perubahan parameter klinis berupa angka Trombosit tiap 24 jam dan Lama rawat inap pasien.
4. Pengolahan data dilakukan dengan bantuan program komputer menggunakan program SPSS. Analisis data dilakukan dengan cara statistik t-test (untuk menguji perbedaan perubahan jumlah trombosit antar dua kelompok) dan chi-square (untuk menganalisa tingkat respon antar kedua kelompok).
5. Laporan penelitian yang disusun meliputi pembahasan dari data-data yang telah diolah dan dianalisis untuk dapat membuat kesimpulan dan saran yang dapat diberikan kepada pihak rumah sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo, kepada pembaca, ataupun kepada penelitian selanjutnya.

D. Variabel Penelitian

1. Variable Tergantung Merupakan variabel yang dipengaruhi atau yang menjadi akibat, karena adanya variabel bebas (Sugiyono, 2012). Variabel tergantung dalam penelitian ini yaitu kadar trombosit dan lama rawat inap.
2. Variable Bebas Merupakan variabel yang mempengaruhi atau yang menjadi sebab perubahannya atau timbulnya variabel terikat (Sugiyono, 2012). Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu Kapsul Psidii (Ekstrak daun jambu biji).

E. Definisi Oprasional

Definisi Oprasional dalam penelitian digunakan untuk membatasi presepsi dalam penelitian ini, sehingga dapat menyamakan

presepsi dalam analisis untuk mengurangi bias dalam penelitian. Definisi tersebut antara lain:

1. Pasien Dengue Hemoragic Fever (DHF) dan Dengue Fever (DF) adalah semua penderita DHF dan DF yang di diagnosa oleh dokter spesialis penyakit dalam di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo dengan ICD (International Classification Diseases) A90 dan A91.
2. Pasien Dengue Hemoragic Fever (DHF) dan Dengue Fever (DF) ditandai dengan jumlah nilai trombosit yang mengalami penurunan sesuai kriteria diagnosa dan ditunjukkan dengan pembacaan laboratorium.
3. Usia Pasien:
Pasien yang dilibatkan dalam penelitian merupakan pasien Dewasa yang dirawat oleh dokter Spesialis Penyakit Dalam Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo.

F. Analisa Data dan Statistik

Analisis data dalam penelitian ini bertujuan untuk memperoleh gambaran efektivitas antibiotik dari hasil penelitian. Analisis data yang digunakan dalam penelitian meliputi:

1. Analisis Univariat

Analisis univariat adalah analisis yang dilakukan untuk satu variabel saja. Dalam penelitian ini analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan data demografi pasien DF/DHF yakni jenis kelamin, umur pasien, nilai awal trombosit, hari demam, suhu, dan keluhan pasien.

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat adalah analisis yang digunakan untuk dua variabel. Dalam penelitian ini analisis bivariate digunakan untuk mengetahui hubungan antara dua variabel yaitu

variabel bebas dengan variabel terikat dengan tingkat kepercayaan ($p < 0,05$). Pengolahan data dilakukan dengan bantuan program komputer menggunakan program SPSS. Analisis data dilakukan dengan cara statistik t-test (untuk menguji perbedaan perubahan jumlah trombosit antar dua kelompok) dan chi-square (untuk menganalisa tingkat respon antar kedua kelompok).

G. Tahap Pelaksanaan

Penelitian ini direncanakan dimulai pada bulan Maret-April 2018. Penelitian ini dilakukan dengan secara retrospektif terhadap pasien yang didiagnosa akhir *Dengue Hemoragic Fever* (DHF) dan *Dengue Fever* (DF) di bangsal penyakit dalam RS PKU Muhammadiyah Wonosobo.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini bersifat observasional dengan menggunakan desain kohort retrospektif periode tahun 2015 – 2017 di instalasi rekam medik Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo. Total populasi selama tahun 2015 sampai 2017 yaitu 359 pasien terdiagnosis DF/DHF usia dewasa. Dari 359 pasien DF/DHF hanya 67 pasien yang diketahui mendapatkan terapi kapsul ekstrak daun jambu biji sedangkan 230 pasien tidak menggunakan kapsul ekstrak daun jambu biji. Dari 67 pasien yang memperoleh kapsul ekstrak daun jambu biji, 15 pasien dieksklusi dengan rincian sebagai berikut : 1 pasien mengalami kelainan hematologi (bisitopenia), 1 pasien memperoleh kapsul ekstrak daun jambu biji saat pulang saja, 10 pasien pemeriksaan trombosit tidak lengkap, 1 pasien APS, 1 pasien nilai trombosit selama rawat inap > 100 ribu, 1 pasien riwayat

penggunaan CPG dan Aspirin sehingga hanya diperoleh 52 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Untuk pasien yang tidak menggunakan kapsul ekstrak daun jambu biji sebanyak 230 pasien, diketahui 175 pasien dieksklusi sehingga hanya diperoleh 55 pasien yang memenuhi kriteria penelitian. Setelah dilakukan *Matching* data diperoleh sebanyak 42 pasien untuk kelompok yang memperoleh terapi kapsul ekstrak daun jambu biji dan 42 pasien untuk kelompok yang tidak memperoleh terapi kapsul ekstrak daun jambu biji.

Matching data dilakukan untuk memperoleh *base line* hari demam yang sama antara kelompok perlakuan dan kontrol. Perbedaan hari demam akan sangat mempengaruhi profil trombosit pasien karena secara umum nilai trombosit akan mengalami penurunan setelah hari ke 2 demam dan akan berada pada kondisi paling rendah pada demam hari ke 4 dan 5 kemudian akan mulai naik pada hari ke 6 dan masa *recovery* akan terjadi pada hari ke 7-10 (Chen, *et al.*, 2009). *Matching* data akan menghasilkan subjek dengan hari demam yang sama antara kelompok yang memperoleh terapi kapsul ekstrak daun jambu biji dengan kelompok yang tidak memperoleh kapsul ekstrak daun jambu biji.

Tabel 2. Pasien rawat inap dengan *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* 2015 - 2017 Rumah sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta

Tahun	Jumlah Pasien DF/DHF
2015	19
2016	207
2017	133
Total	359

Sumber: Rekam medis rumah sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo

Distribusi pasien berdasarkan kelompok usia.

Distribusi pasien berdasarkan kelompok umur disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Demografi pasien *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* selama 2015-2017 di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo.

Kategori	Jumlah	Prosentase
Jenis Kelamin		
Laki-laki	192 Orang	53,48%
Perempuan	167 Orang	46,52%
Usia		
18-27	100 Orang	27,85%
28-37	80 Orang	22,28%
38-47	59 Orang	16,43%
48-57	61 Orang	16,99%
58-67	39 Orang	10,86%
≥ 67	19 Orang	5,29%

Sumber: Rekam medis rumah sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo

Berdasarkan data pada Tabel 3 diketahui bahwa pasien DBD tersebar merata pada semua kelompok umur.

Karakteritis Klinis Pasien dalam penelitian

Karakteristik subjek penelitian ini meliputi jenis kelamin dan umur pasien DF/DHF dewasa yang menjadi subjek penelitian. Sebanyak 84 Pasien terbagi menjadi dua kelompok yakni kelompok yang memperoleh terapi kapsul ekstrak daun jambu biji (n= 42 pasien), dan kelompok yang tidak memperoleh terapi kapsul ekstrak daun jambu biji (n= 42 pasien). Karakteristik pasien yang menerima antibiotik tersebut dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Karakteristik pasien DF/DHF dewasa rawat inap di rumah sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo sebelum diberi perlakuan

Karakteristik pasien yang	Standar terapi + KEPG (n=52)	Standart terapi (n=55)	p
Jenis Kelamin			
Laki-laki	28 (53,85)	28 (50,91)	p= 0,761
Perempuan	24 (46,15)	27 (49,09)	
Usia (mean±SD)	40,904±13,481	37,982±15,542	p= 0,302
Suhu (mean±SD)	37,258±0,933	37,34±1,06	p= 0,672
Trombosit Awal (mean±SD)	75,712±41,83	88,218±37,49	P=0,106
Hari Demam (mean±SD)	3,85±1,66	3,64±1,91	P=0,547
Keluhan			
Demam	43 (83,33)	44 (80,95)	P= 0,342
Mual,muntah	32 (61,90)	39 (71,43)	
Pusing	21 (40,48)	16 (28,57)	
Nyeri ulu hati	10 (19,05)	10 (19,05)	
Nyeri sendi	9 (16,67)	9 (16,67)	
lemas	6 (11,90)	6 (11,90)	
Perdarahan (gusi, BAB,BAK, bintik merah)	1 (2,38)	3 (4,76)	

Karakteristik pasien dalam penelitian ini :

1. Berdasarkan jenis kelamin

Berdasarkan jenis kelamin diketahui bahwa penderita laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan yaitu sebanyak 56 orang (52,34%) sedangkan penderita wanita sebanyak 51 orang (47,66%). Pada penelitian ini tidak ada perbedaan signifikan jenis kelamin pasien pada kelompok yang memperoleh terapi dengan kapsul ekstrak daun jambu biji dengan kelompok yang memperoleh terapi kapsul ekstrak daun jambu biji $p=0,761$ ($p>0,05$). Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan di India Selatan dengan jumlah penderita *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* sebesar 641 Orang memberikan informasi serupa bahwa angka kejadian *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* lebih banyak terjadi pada laki-laki dengan prosentase sebesar 54% sedangkan wanita sebesar 46% (SuhailJeelani Shah *et al*, 2014). Sedangkan berdasarkan penelitian yang dilakukan di Indonesia oleh Zumaroh (2015) diketahui bahwa dari 57 kasus kejadian DBD di Puskesmas Putat Jaya prosentasi penderita DBD lebih banyak terjadi pada laki-laki yaitu sebesar 54% dan perempuan sebesar 46% (Zumaroh, 2015)

2. Berdasarkan Usia

Kelompok usia pada penelitian ini menunjukkan bahwa penderita *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* pada penelitian ini diketahui rerata usia pasien pada kelompok yang diberikan terapi kapsul ekstrak daun jambu biji yaitu 41 tahun sedangkan pada kelompok yang tidak mendapat terapi dengan kapsul ekstrak daun jambu biji yaitu 38 tahun. Hal tersebut menunjukkan tidak adanya perbedaan usia pada antar kelompok $p=0,302$ ($p>0,05$). Penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa angka kejadian

DBD paling banyak terjadi pada usia 15-44 tahun yaitu sebesar 95% dan pada usia > 45 tahun sangat sedikit yaitu sebesar 3,64% (Aryu Candra, 2010). Sedangkan berdasarkan penelitian yang dilakukan di Indonesia oleh Zumaroh (2015) diketahui bahwa dari 57 kasus kejadian DBD di Puskesmas Putat Jaya prosentasi penderita DBD yaitu pada usia 0-11 bulan sebanyak 11%, usia 1-5 tahun sebanyak 33%, usia 6-12 tahun sebanyak 33%, usia 13-18 tahun sebanyak 11% dan usia 19- > 50 tahun sebanyak 12% (Zumaroh, 2015).

3. Berdasarkan kadar trombosit, suhu dan hari demam

Berdasarkan data (tabel 4) diketahui bahwa nilai *base line* rerata nilai trombosit awal pasien kelompok yang diterapi kapsul ekstrak daun jambu biji yaitu 75,71 ($\times 10^3/\mu\text{L}$) sedangkan pada pasien yang tidak mendapat terapi dengan kapsul ekstrak daun jambu biji rerata trombosit yaitu 88,22 ($\times 10^3/\mu\text{L}$). Nilai rerata trombosit awal antara kelompok tidak berbeda signifikan ditunjukkan dengan nilai $p=0,106$ ($p>0,05$). Jika ditinjau berdasarkan fase perjalanan penyakit pasien DF/DHF diketahui bahwa nilai trombosit pasien akan mengalami penurunan mulai hari ke 2 demam dengan kadar trombosit paling rendah pada demam hari ke 4-6. Demikian juga dengan suhu tubuh pasien, puncak demam akan terjadi pada demam hari ke 2, kemudian suhu tubuh pasien akan mengalami penurunan secara bertahap (WHO, 2013).

4. Berdasarkan keluhan pasien

Berdasarkan data (tabel 4) diketahui bahwa keluhan yang paling banyak terjadi pada pasien DF/DHF yaitu demam (82,14%), mual-muntah 66,67%), pusing (34,52%), nyeri perut (19,04%), nyeri sendi (16,67%), lemas (11,90%), adanya perdarahan (perdarahan gusi, BAB darah, BAK darah) (3,57%). Keluhan tersebut sesuai

dengan gejala klisis DF/DHF yang disebutkan WHO (2013) yaitu terjadinya demam, *rush*, manifestasi hemoragik, nyeri ulu hati yang dapat dikaitkan dengan peningkatan *amino aspartate transferase* (AST) dan mual muntah (WHO, 2013).

Berdasarkan data karakteristik pasien diketahui untuk seluruh variabel tidak menunjukkan adanya perbedaan antar kelompok ($p>0,05$). Tidak adanya perbedaan antar kelompok menunjukkan kemiripan karakteristik pada pasien yang dilibatkan dalam penelitian ini.

Analisa bivariante pengaruh KEPG terhadap *jumlah Trombosit dan Lenght Of Stay* (LOS)

Analisa dengan menggunakan *T-test*, *Chi-square* didapatkan hasil bahwa Tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok yang memperoleh terapi kapsul ekstrak daun jambu biji dengan kelompok yang tidak memperoleh kapsul ekstrak daun jambu biji terhadap kadar trombosit dan *Lenght Of Stay* (LOS).

Tabel 5. Perbedaan rata-rata trombosit pasien antar kelompok berdasarkan hari demam

Jumlah tromosit	Standart+KEPG	Standart trapi	p
Demam Hari ke-1 (mean±SD)	95,00±76,98 (n=7)	73,58±39,14 (n=12)	p= 0,43
Demam Hari ke-2 (mean±SD)	68,60±37,56 (n=10)	74,47±30,29 (n=17)	p= 0,66
Demam Hari ke-3 (mean±SD)	78,48±36,42 (n=21)	75,71±29,64 (n=21)	p= 0,78
Demam Hari ke-4 (mean±SD)	68,24±27,57 (n=33)	84,87±33,77 (n=31)	p= 0,03
Demam Hari ke-5 (mean±SD)	60,39±30,07 (n=41)	89,87±41,63 (n=38)	p= 0,001

Demam Hari ke-6 (mean±SD)	63,25±33,65 (n=44)	80,33±29,63 (n=36)	p= 0,020
Demam Hari ke-7 (mean±SD)	68,76±42,76 (n=38)	87,94±38,21 (n=36)	p= 0,046
Demam Hari ke-8 (mean±SD)	84,14±38,07 (n=8)	94,84±42,18 (n=24)	p= 0,341
Demam Hari ke-9 (mean±SD)	91,85±31,29 (n=13)	95,64±48,52 (n=11)	p= 0,819
Demam Hari ke-10 (mean±SD)	184,33±122,18 (n=6)	73,67±29,37 (n=3)	p= 0,178
Demam Hari ke-11 (mean±SD)	181,5±27,57 (n=2)	65,00±00,00 (n=1)	p= 0,180

Berdasarkan data diatas setelah dilakukan pengolahan data dengan *impaired T-test* diketahui bahwa terdapat perbedaan signifikan rerata trombosit antar kelompok pada demam hari ke-4,5,6,7 ($p < 0,05$) dimana rerata kadar trombosit pasien yang tidak mendapat terapi kapsul ekstrak daun jambu biji justru lebih baik dibanding pasien yang mendapat terapi dengan kapsul ekstrak daun jambu biji.

Tabel 6. Perbedaan rata-rata trombosit pasien antar kelompok selama rawat inap

Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p
Kapsul Ekstrak Daun Jmbu biji	42	77,47	28,90	4,00	0,13
Non Kapsul Ekstrak Daun Jmbu biji	42	86,32	31,00	4,18	

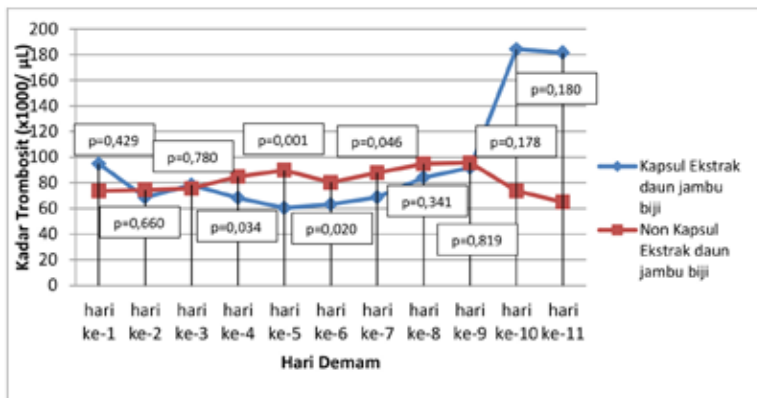
Berdasarkan data diatas setelah dilakukan pengolahan data dengan *impaired T-test* diketahui bahwa tidak ada perbedaan signifikan terhadap rata-rata kadar trombosit antara pasien yang

mendapat terapi dengan kapsul ekstrak daun jambu biji dengan pasien yang tidak mendapat terapi kapsul ekstrak daun jambu biji yang ditunjukkan dengan nilai $p = 0,13$ ($p > 0,05$).

Tabel 7. Perbedaan *Lenght Of Stay* (LOS)/Jumlah Hari Perawatan pasien

Kelompok	N	Mean	Std.Deviation	Std. Error Mean	p
Kapsul Ekstrak Daun Jmbu biji	52	4,62	1,05	0,15	0,67
Non Kapsul Ekstrak Daun Jmbu biji	55	4,25	0,96	0,13	

Berdasarkan data diatas setelah dilakukan pengolahan data dengan *impaired T-test* diketahui bahwa tidak ada perbedaan signifikan terhadap *Lenght Of Stay* (LOS) antara pasien yang mendapat terapi dengan kapsul ekstrak daun jambu biji dengan pasien yang tidak mendapat terapi kapsul ekstrak daun jambu biji yang ditunjukkan dengan nilai $p = 0,067$ ($p > 0,05$).



Gambar 14. Perbandingan Rata-rata trombosit berdasarkan Hari Demam

Dengue Fever atau *Dengue Hemoragic Fever* merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus *Dengue*. Penyakit ini umumnya dipicu oleh banyaknya populasi nyamuk *Aedes Aegypti* akibat perubahan musim yaitu musim hujan yang terjadi disaat musim panas.

Reaksi antigen antibodi dari virus dengue selanjutnya akan menyebabkan reaksi imunologi yang manifestasi klinisnya menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang berakibat ekstrasvasasi cairan intravaskular. Pelepasan mediator peradangan didalam tubuh juga akan menyebabkan penderita *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* mengalami gejala seperti demam, nyeri sendi, otot malaise. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah selanjutnya akan menyebabkan perubahan hemostasis akibat perubahan vaskular, trombositopenia dan kelainan koagulasi. Gejala pada penderita *Dengue Fever* atau *Dengue Hemoragic Fever* muncul setelah masa inkubasi virus. Tahap demam (Febrile) akan berlangsung kurang lebih selama 3 hari dimana hari ke 2 merupakan puncak demam. Masa kritis/*shock bleeding* akan terjadi pada hari ke 4-6 diikuti dengan masa pemulihan pada hari ke 7-10 (Chen et al.,2009).

Tahapan demam *dengue* secara lebih rinci dapat dijelaskan sebagai berikut (WHO, 20012) :

1. Fase Demam (*Febrile Phase*)

Pasien DF/DHF umumnya mengalami demam tinggi secara tiba-tiba. Fase demam umumnya terjadi mulai sakit hari ke-2 sampai sakit hari ke-7. Fase ini juga ditandai dengan beberapa gejala seperti pusing, mual, muntah nyeri otot, eritema, anoreksia dan beberapa pasien juga mengalami nyeri tenggorokan. Pasien juga dapat mengalami perbesaran hati setelah beberapa hari demam.

2. Fase Kritis (*Critical Phase*)

Fase ini umumnya terjadi dimulai pada sakit hari ke-3 sampai

sakit hari ke-7 justru ketika terjadi penurunan suhu tubuh antara 37,5°C-38 °C. Peningkatan permeabilitas kapiler diikuti dengan peningkatan kadar hematokrit merupakan penanda awal terjadinya masa kritis. Terjadinya leukopenia dan trombositopenia yang progresif adalah hal yang menunjukkan adanya kebocoran plasma. Periode kebocoran plasma yang signifikan secara klinis umumnya berlangsung 24-48 jam. Tingkat kebocoran plasma bervariasi dan pada fase ini manifestasi klinis berupa ascites dan efusi pleura dapat terjadi. Syok dapat terjadi ketika banyaknya volume cairan yang hilang dari tubuh. Syok yang berkepanjangan dapat menyebabkan hipoperfusi organ, asidosis metabolik dan *disseminated intravascular coagulation*. Perdarahan yang hebat ditandai dengan penurunan jumlah hematokrit.

3. Fase pemulihan (*Recovery Phase*)

Jika pasien dapat bertahan setelah 24-48 jam masa kritis, akan terjadi reabsorpsi secara bertahap cairan kompartemen ekstrasvaskular dalam 48-72 jam. Pada fase ini umumnya status hemodinamik akan stabil, kesehatan membaik, nafsu makan kembali, gejala gastrointestinal mereda, jumlah leukosit akan mengalami peningkatan demikian juga dengan trombosit yang akan mengalami peningkatan namun peningkatan trombosit tidak secepat peningkatan leukosit.

Berdasarkan tahapan tersebut menunjukkan bahwa penyakit *Dengue Fever* atau *Dengue Hemorrhagic Fever* merupakan penyakit yang secara alami akan sembuh dimana nilai trombosit akan mengalami kenaikan secara otomatis pada hari ke 7-10. Penelitian lain yang dilakukan oleh Rizkiya Candra Sari *et al* (2017) terkait pola jumlah trombosit pasien infeksi *dengue* menunjukkan bahwa rerata trombosit pasien DHF dengan syok hari sakit ke-3 adalah

52.382 sel/mm³ dan rerata terendah pada hari sakit ke-6 yaitu 40.815 sel/mm³ dan mulai meningkat pada hari sakit ke 7. Penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan bermakna rerata trombosit DF dan DHF pada hari sakit ke-3,4,5,6 ($p < 0,001$) dan ke-8 ($p = 0,012$). Perbedaan rerata trombosit pasien DHF dengan dan tanpa syok bermakna pada hari sakit ke-6 (40.815 sel/mm³ dan 68.589 sel/mm³, $p = 0,004$) (Rizkiya Candra Sari et al, 2017).

Trombositopenia merupakan salah satu kriteria penting yang digunakan sebagai indikator potensial tingkat keparahan klinis DHF/DF. Trombositopenia adalah suatu kondisi yang menggambarkan penurunan trombosit < 150.000 per mikroliter darah. Mekanisme terjadinya trombositopenia adalah virus *Dengue* dapat secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi progenitor sumsum tulang atau menginduksi hipoplasia sumsum tulang dengan cara menghambat fungsi progenitor sumsum tulang sehingga mengurangi kapasitas proliferasi sel hematopoietik. Selain itu mekanisme Trombositopenia yang lain, adalah terjadinya peningkatan penggunaan untuk koagulasi intravaskular yang luas/ *disseminated intravascular coagulation* (DIC) karena pada DHF/DF terjadi kebocoran plasma atau peningkatan permeabilitas vaskular sehingga jumlah trombosit dalam darah akan berkurang. Trombositopenia juga dikaitkan dengan mekanisme apoptosis dan adanya lisis karena keterlibatan sistem komplemen dan antibodi platelet. Mekanisme lain adalah terjadinya kompleks antigen-antibodi antara virus dengan antibodi yang selanjutnya akan mengaktifkan sistem koagulasi. Proses ini dimulai dengan pengaktifan faktor XII (Hageman) menjadi Faktor XIIa yang aktif. Selanjutnya faktor XIIa akan mengaktifkan faktor-faktor lainnya secara berurutan mengikuti kaskade sehingga menghasilkan fibrin. Di samping itu aktivasi faktor XII akan mengaktifkan sistem kinin yang berperan meningkatkan permeabilitas kapiler. Faktor XIIa

juga akan mengaktifkan sistem fibrinolisis melalui proses enzimatik sehingga terjadi perubahan plasminogen menjadi plasmin, di mana plasmin mempunyai sifat proteolitik dengan sasaran khusus adalah fibrin. Aktivasi sistem koagulasi dan fibrinolisis yang berkepanjangan berakibat menurunnya berbagai faktor koagulasi seperti fibrinogen II, V, VII, VIII, IX dan X serta plasminogen. Keadaan ini menyebabkan dan memperberat perdarahan pada pasien DBD, ditambah lagi dengan adanya trombositopenia. Secara klinis dapat dijumpai gejala perdarahan berat sebagai akibat trombositopenia berat, masa perdarahan dan masa protombin yang memanjang, penurunan kadar faktor pembekuan II, V, VII, VIII, IX dan X bersama dengan hipofibrinogenemia dan peningkatan produk pemecahan fibrin (FDP) (Tirta, C., 2008).

Trombositopeni juga dapat terjadi akibat adanya peningkatan antibodi antitrombosit yang ditandai dengan pembentukan IL-6 sehingga merangsang aktivasi yang berlebihan dari sel B untuk membentuk antibodi. Reaksi tersebut merupakan autoantibodi antitrombosit yang puncaknya terjadi pada hari ke 5 demam (Doarest, 2010). Selain IL-6 beberapa mediator peradangan yang berhubungan dengan terjadinya syok dengue antara lain adalah sitokin, IL 2 dan TNF α . mekanisme kerja mediator peradangan tersebut adalah sebagai mediator pada imunitas alami yang disebabkan oleh rangsang zat infeksius sebagai regulator yang mengatur aktivasi, proliferasi, diferensiasi limfosit, sebagai aktivator sel inflamasi non spesifik, stimulator pertumbuhan, dan diferensiasi leukosit matur (Meer *et al*,2001). Trombositopenia akibat peningkatan permeabilitas vaskuler juga dapat terjadi akibat aktivasi sistem komplemen yaitu dengan pelepasan C3a dan C5a yang merupakan anafilatoksin kuat dalam meningkatkan permeabilitas vaskuler. Penghancuran platelet yang dimainkan oleh aktivasi komplemen sebagai ikatan antara trombosit

dengan fragmen dan antigen virus dengue, atau dapat terjadi dengan serangan langsung terhadap trombosit tanpa virus dengue melalui respon imun (Murge & Cassar, 2001).

Manifestasi perdarahan yang sering ditemukan pada kasus DF/DHF dapat berupa bintik merah pada kuli, gejala perdarahan berat yang dapat muncul berupa perdarahan gastro intestinal, hematemesis dan melena. Perdarahan pada DF/DHF terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu *vasculopathy*, *trombopat*y dan *trombocytopenia*, *coagulopathy*, dan *disseminated Vascular Coagulation* (DIC) (Arif Suseno & Nasroudin, 2015).

Vasculopathy dapat ditandai dengan adanya hemokonsentrasi, efusi pleura atau ascitee yang merupakan karakteristik kebocoran darah pada kasus DBD. Beberapa teori terkait terjadinya kebocoran plasma antara lain adalah terjadinya peningkatan permeabilitas pembuluh dara, teori lain menyebutkan bahwa kebocoran plasma dapat juga disebabkan oleh terjadinya kerusakan sel endotel oleh pelepasan mediator inflamasi (IL 6, IL 8 dan RANTES/*regulated and activation T cell excretion and secretion*) akibat infeksi virus *dengue*. Virus dengue juga akan mengaktifkan sistem komplemen dan menginduksi ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1 dimana ICAM-1 bersama dengan IL 8 dan RANTES juga akan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah (Ley HY et al, 2001). Kerusakan sel endotel juga dapat dipicu oleh adanya mekanisme apoptosis yang dipicu oleh produk TNF α dan Sitokin yang diproduksi akibat infeksi virus *dengue* (Krisnamurti C et al, 2002).

*Trombopat*y dan *trombocytopenia* dapat disebabkan oleh beberapa hal seperti penurunan produksi trombosit oleh sumsum tulang, peningkatan kerusakan trombosit di *Reticulo Endothelial System* (RES) dan agregasi trombosit pada endotelium vaskular yang rusak yang mengakibatkan penggunaan trombosit secara berlebihan.

Penghancuran platelet terjadi karena aktivasi komplemen terhadap ikatan antara trombosit dengan fragmen dan antigen virus dengue atau dapat juga terjadi melalui serangan langsung kepada trombosit akibat aktivasi respon imun. Selain mengalami penurunan secara kuantitatif juga terjadi penurunan fungsi trombosit dalam beberapa penelitian ditandai dengan peningkatan sekresi ADP dan Plasma Prostaglandin Metabolit (PGI₂) yang disebut 6-keto-PGF_{1α} (6KPGFI). ADP berfungsi sebagai agen yang berperan dalam agregasi platelet, pada kasus DF/DHF fungsi ini akan terganggu sementara hal tersebut diperparah dengan adanya PGI₂ yang merupakan penghambat agregasi trombosit. Efek PGI₂ selain berlawanan terhadap ADP juga berlawanan dengan fungsi Tromboxan A₂ (TX A₂) yang berperan dalam proses koagulasi. (Arif Suseno & Nasroudin, 2015).

Coagulopathy dimulai dengan pengaktifan faktor XII (Hageman) menjadi Faktor XII a yang aktif. Selanjutnya faktor XIIa akan mengaktifkan faktor-faktor lainnya secara berurutan mengikuti kaskade sehingga menghasilkan fibrin. Di samping itu aktivasi faktor XII akan mengaktifkan sistem kinin yang berperan meningkatkan permeabilitas kapiler. Faktor XIIa juga akan mengaktifkan sistem fibrinolisis melalui proses enzimatik sehingga terjadi perubahan plasminogen menjadi plasmin, di mana plasmin mempunyai sifat proteolitik dengan sasaran khusus adalah fibrin. Aktivasi sistem koagulasi dan fibrinolisis yang berkepanjangan berakibat menurunnya berbagai faktor koagulasi seperti fibrinogen II, V, VII, VIII, IX dan X serta plasminogen (Tirta, C., 2008).

Disseminated Vascular Coagulation (DIC) adalah sindrom klinis yang ditandai dengan aktivasi sistem koagulasi yang luas yang menghasilkan pembentukan fibrin intravaskular dan akhirnya trombosis pembuluh darah mengakibatkan penurunan darah ke organ

dan menyebabkan kegagalan organ. Karena defisiensi koagulasi yang berlebihan dari trombosit dan faktor koagulasi yang dapat menyebabkan hemoragik berat (Arif Suseno & Nasroudin, 2015).

Tatalaksana pengobatan DF/DHF menurut WHO (2013) ada 4 klasifikasi antara lain dengan:

a. Group A

Merupakan pasien dengan perawatan di rumah/rawat jalan yaitu dengan menjaga asupan cairan oral yang cukup, menggunakan Parasetamol jika demam dengan dosis 10 mg/kgBB/6-8 jam, hindari penggunaan aspirin dan NSAID lain yang dapat menyebabkan penurunan jumlah trombosit dan memperparah pendarahan. Pasien harus segera dibawa ke rumah sakit jika ditemukan tanda-tanda tidak ada perbaikan klinis, nyeri perut hebat, mual muntah, dingin dan berkeringat, gelisah serta tidak buang air kecil selama 4-6 jam.

b. Group B

Merupakan pasien yang dirawat di rumah sakit. Tatalaksana terapi pada kelompok ini adalah dengan pemberian cairan kristaloid isotonik seperti NaCl 0,9% atau Ringer Laktat dengan dosis 5-7 ml/kgBB/jam selama 1-2 jam diikuti dengan 3-5 ml/kgBB/jam selama 2-4 jam diikuti dengan 2-3 ml/kgBB/jam kemudian dilakukan evaluasi kondisi klinis pasien, jika kondisi klinis pasien serta evaluasi trombosit dan hematokritny baik maka pertahankan dosis 2-3 ml/kgBB/jam selama 2-4 jam namun jika tanda-tanda vital memburuk dan terjadi peningkatan hematokrit makadilakukan peningkatan dosis menjadi 5-10 ml/kgBB/jam. selama 1-2 jam kemudian dilakukan evaluasi tanda vital, hematokrit dan urin output 0,5 ml/kgBB/jam. Kunci keberhasilan terapi adalah pada penggantian cairan secara cepat.

c. Group C

Merupakan kondisi pasien dengan dengue yang berat dimana terjadi syok dengue, perdarahan hebat dan terjadi kerusakan organ (hati, ginjal, kardiomiopati, ensefalitis, atau ensefalopati) pada kondisi ini dianjurkan untuk memberi cairan dalam volume yang lebih besar seperti dengan 10-20 ml/kgBB secara bolus dalam 1 jam pertama kemudian diikuti dengan dosis 7-10 ml/kgBB/ jam selama 1-2 jam kemudian diturunkan secara bertahap jika kondisi darurat dapat juga diberikan transfusi darah.

d. Terapi suportif

Terapi suportif yang dapat diberikan antar lain dengan pemberian *Oral Rehidrasi Solution* (ORS), pemberian Jus Buah, dan minuman yang mengandung elektrolit dan gula.

Berdasarkan panduan pengobatan DF/DHF dari WHO diatas menunjukkan bahwa tidak adanya anjuran untuk penggunaan suplemen-suplemen tambahan termasuk kapsul ekstrak daun jambu biji.

Ekstrak daun jambu biji mengandung senyawa Flavonoid berupa tanin dan quercetin bekerja pada penyakit DF/DHF dengan mekanisme menghambat aktivitas enzim *reverse transcriptase* yang diuji menggunakan *reverse transcripase* secara pra klinis sehingga dapat membantu menghambat pertumbuhan virus yang berintikan RNA (Lutterodt, 1992 ; Kakiuchi, 1985 ; Parvaiz & Javaid, 2013). Beberapa penelitian Pra Klinik menunjukkan bahwa Ekstrak Etanol terstandar daun jambu biji menunjukkan bahwa pada mencit yang digunakan sebagai subjek penelitian, ekstrak daun jambu biji dapat meningkatkan jumlah megakariosit dalam sumsum tulang sehingga dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam darah. Jika ditinjau dari aspek Imunologi pada penelitian ini terjadi melalui mekanisme

peningkatan jumlah sitokin, GM-CSF, IL. Selanjutnya rangsangan proliferasi dan diferensiasi tersebut yang dikontrol oleh TNF α dan IL 3 dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam darah (Rabbaniyah, 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Hasim *et al* (2015) yang dilakukan secara pra klinis dengan menggunakan hewan uji tikus Sprague-Dawley yang diinduksi quinin. Quinin merupakan obat yang kerap digunakan untuk malaria dan dapat menyebabkan trombositopenia. Penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan ekstrak etanol 70% daun jambu biji dengan dosis 50 mg/kgBB tikus p.o yang dikombinasi dengan ekstrak angkak dosis 400 mg/kgBB tikus p.o selama 14 hari mampu meningkatkan jumlah trombosit tikus (Hasim *et al*, 2015). Jika dilakukan konfersi dosis ekstrak daun jambu biji menjadi dosis manusia didapatkan dosis konfersi sebesar 2000 mg (2 gram) namun harus dikombinasi dengan ekstrak angkak.

Berdasarkan penelitian yang sebelumnya dilakukan oleh Listyo Erna Santi (2004) yang melakukan penelitian terkait pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% daun jambu biji terhadap jumlah megakariosit pada mencit diketahui bahwa dari 3 dosis ekstrak etanol yang diujikan pada mencit yaitu dosis 1 107,927 mg ekstrak (mengandung quersetin sebesar 2,655 mg), dosis 2 yaitu 215, 854 mg ekstrak (mengandung quersetin sebesar 5,31 mg) dan dosis 3 yaitu 431,708 mg (mengandung quersetin sebesar 10,62 mg) diketahui bahwa ke-3 dosis tersebut berbeda signifikan dalam meningkatkan jumlah megakariosit dibandingkan kelompok kontrol dimana dosis 431,708 mg ekstrak (mengandung quersetin sebesar 10,62 mg) merupakan dosis paling baik dalam meningkatkan jumlah megakariosit mencit (Listyo Erna Santi, 2004).

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Kadar trombosit pasien yang mendapat terapi dengan kapsul ekstrak daun jambu biji mengalami peningkatan namun tidak berbeda signifikan dengan pasien yang tidak mendapat terapi dengan kapsul ekstrak daun jambu biji $p < 0,05$.

Lama rawat inap pasien yang mendapat terapi dengan kapsul ekstrak daun jambu biji tidak berbeda signifikan dengan pasien yang tidak mendapat terapi dengan kapsul ekstrak daun jambu biji $p < 0,05$.

Saran

Agar dilakukan penelitian lanjutan dengan metode yang lebih baik, jumlah pasien yang lebih banyak serta dilakukan penelitian juga terhadap sediaan yang mengandung kombinasi ekstrak daun jambu biji dengan angkak.

DAFTAR PUSTAKA

- Arif Suseno., Nasroudin, 2015, Patogenesis of Hemorrhagic Due To Dengue Virus, *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*, vol.5, no. 4, p. 107-111.
- Candra A, 2010, Demam Berdarah Dengue: Epidemiologi, Patogenesis, dan Faktor Risiko Penularan, *Aspirator*, vol 2, no. 2, p. 114.
- Chen K., Pohan HT., Sinto R., 2009, Diagnosis dan Terapi Cairan pada Demam Berdarah Dengue, *Scientific Journal Of Pharmaceutical Development dan Medical Aplication*, vol. 22, no.4
- Doarest Y, 2010, Hubungan Antara Kadar Antibodi Antitrombosit Dengan Jumlah Trombosit, Umur dan Lama Demam Pada

Penderita Demam Berdarah Dengue (DBD), Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam, *Thesis*, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang.

- Elixabet D., Vito V., Ana MG., 2017, Health Effects of *Psidium guajava* L. Leaves: An Overview of the Last Decade, *International Journal of Molecular Science*, vol.18, no.4, p. 1-31.
- Etuk EU., Francis UU., 2003, Acute Toxicity and Efficacy of *Psidium guajava* Leaves Water Extract on *Salmonella Typhi* Infected Wistar Rats, *Pakistan Journal of Biological Sciences*, vol. 6, no.3, p. 195-197.
- Hasim., Dimas A., Aryani S., Fitri R., 2015, Combination of Angkak (Red Yeast Rice), Red Guava (*Psidium guajava* Linn) Leaf Extract and Red Guava Fruit Juice Increase Thrombocyte in Quinine-Exposed Rats, *IOSR Journal Of Pharmacy*, Vol.5, no. 4, p.01-06.
- Kakiuchi N., Hattori M., Namba T., 1985, Inhibitory effect of tanin on revers transcriptase from RNA Tumor Virus, *Journal of Natural Products*, vol. 48, no. 4, p. 614-21.
- Kamth JV., Nair R., 2008, *Psidium guajava* L: A Review, *International Journal of Green Pharmacy*, Vol. 2, no. 1, p. 1-54.
- Krishnamurti C., Peat RA., Cutting MA., Rothwell SW., 2002, Platelet adhesion to dengue-2 virus-infected endothelial cells, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 66, no. 4, p. 435-441.
- Kushik A., Pineda C., Khest H., 2010, Diagnosis and Management Of Dengue Fever in Children, *Departemen of Pediatrics*, vol. 31, no. 4.
- Latifah S., Kadie A., Yaakob H., Zulkifli RM., 2013, Potential anti-dengue medicinal plants: a review, *Journal of Natural Medicine*, Vol. 67, no. 4, p. 677-689.

- Lei HY., Yeh TM., Lin YS., Liu CC., Liu HS., Chen SH., 2001, Immunopathogenesis of Dengue Virus Infection, *Journal Biomedicine Science*, vol. 4, no.5, p. 877–388.
- Listyo Erna Santi., 2004, Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Daun Jambu Biji terhadap Jumlah Megakariosit pada Mencit, *Thesis*, Universitas Airlangga, Surabaya, p. 43.
- Lutterodt GD., 1992, Inhibition of Microlax-induced experimental diarrhoea with narcotic like extracts of Psidium guajava leaf in rats, *Journal Ethnopharmacol*, vol. 37, no.2, p. 151-7.
- Maria ,F., Morais, B., 2016, Psidium guajava L., from ethnobiology to scientific evaluation: Elucidating bioactivity against pathogenic microorganisms, *Journal of Ethnopharmacology*, vo. 194, p. 1-13.
- Meer VD., Juffrie M., Suharti C., 2001, Levels of soluble Fas in Children with dengue virus infection, *Critical Care and Shock*, vol. 4, no. 3, p. 152
- Metwally AM., Omar AA., 2011, Monograph of Psidium guajava L leaves, *Review Article Pharmacognosy Journal*, vol. 6, no. 21, p. 86-103.
- Muharini S., Almahdy., Martini RD., 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 Rumah Sakit DR. M. Djamil Padang, *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, vol. 1, no.2, p. 57–61.
- Murgue B., Cassar O., Guigon M., Chungue E., 1997, Dengue virus inhibits human hematopoietic progenitor growth in vitro, *The Journal of Infection Diseases*, vol. 175, no. 6, p. 497-501

- Notoatmodjo S., 2012, *Metodologi Penelitian Kesehatan*, Rineka Cipta, Jakarta.
- Parvaiz M., Javaid N., 2013, Effect of medicinal plants on Dengue: Review article, *Pharmacologyonline*, vol.3, p. 1-7
- Rabbaniyah F., 2015, Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn.) terhadap Peningkatan Trombosit pada Pasien Demam Berdarah Dengue The Effect of Leaf Extract Guava (*Psidium guajava* Linn .) Against Increased Platelets in Patients with Dengue Hemorrhagi, *Majority*, vol. 4, no.7, p. 91–96
- Rizkiya CR., Hartono K., Dwiyantri P., 2017, Pola Jumlah Trombosit Pasien Infeksi Virus Dengue yang dirawat di SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, *Sari Pediatri*, vol. 19, no. 1, p. 1-6
- Soegijanto S., Tumbelaka AR., Anggraini RR., Sary DD., 2010, Uji Klinik Multisenter Sirup Ekstrak Daun Jambu Biji Pada Penderita Demam Berdarah Dengue, *Journal Medicinus*, vol. 23, no. 1.
- Subenthiran S., Choon TC., Cheong KC., Thayan R., Teck MB., Muniandy PK., Ismail Z., 2013, Carica papaya Leaves Juice Significantly Accelerates the Rate of Increase in Platelet Count among Patients with Dengue Fever and Dengue Haemorrhagic Fever, *Hindawi Publishing Corporation*, p. 7.
- Suhailjeelani S., Shanmugavelu S., T Kalimuthu, 2014, Epidemiological and Entomological Investigation During An Outbreak Of Dengue Fever In Puducherry, South India, *International Journal of Recent Scientific Research*, vol. 5, no. 11, p. 2026.
- Sugiyono, 2010, *Statistik Untuk Penelitian*, Alfabeta, Bandung, p. 63

- Tirtha Chakraborty, 2008, Dengue Fever and Other Hemorrhagic viruses, *World Health Organization*.
- World Health Organization, 2009, Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. *Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*, 147, <<https://doi.org/WHO/HTM/NTD/DEN/2009.1>>
- Anonim, 2011, Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever, *World Health Organization Regional Office for South-East Asia*, p. 3-5
- Anonim, 2012, Handbook for Clinical Management of Dengue, *World Health Organization*, p. 1-111.
- Zumaroh, 2015, Evaluasi Pelaksanaan Surveilans Kasus Demam Berdarah Dengue Di Puskesmas Putat Jaya Berdasarkan Atribut Surveilans, *Jurnal Berkala Epidemiologi*, Vol. 3, no. 1, p. 87.

EKSTRAK DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava* Linn.) DAN JUMLAH LEUKOSIT DAN KADAR IMUNOGLOBULIN G PASIEN *DENGUE FEVER* DAN *DENGUE HAEMORRHAGIC FEVER* DI RUMAH SAKIT PKU MUHAMMADIYAH WONOSOBO

AKROM DAN LESTARI WAHYU HERAWATI

ABSTRAK

Latar Belakang: Pada pasien *Dengue Fever* (DF) dan *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) terjadi penurunan sistem imun yang ditandai dengan leukopenia. Leukosit pada sistem imun bertugas untuk melawan antigen yang masuk ke dalam tubuh. Salah satu jenis leukosit yang berperan dalam sistem imun spesifik adalah limfosit B. Limfosit B menghasilkan immunoglobulin G (IgG) yang dapat mengenali dan merusak partikel virus *dengue*. Daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) mengandung berbagai senyawa yang dapat memperbaiki respon sistem imun akibat paparan virus *dengue*.

Tujuan Penelitian: Untuk mengetahui pengaruh pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) terhadap jumlah leukosit dan kadar IgG pada pasien DF dan DHF di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo bulan Maret-Agustus 2018.

Metode Penelitian: Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan pendekatan kohort prospektif. Sebanyak 37 pasien DF dan DHF dibagi menjadi dua kelompok, (1) Kelompok perlakuan diberi terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji (n=18) (2) Kelompok kontrol (*placebo*), diberi terapi standar+kapsul *placebo* (n=19) dosis 3x2 selama 3-4 hari. Pemeriksaan jumlah leukosit menggunakan *flowcytometer*, kadar IgG menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Nilai rerata± SD antar kelompok diuji dengan *independent t-test* dengan kemaknaan nilai $p < 0,05$.

Hasil Penelitian: Hasil penelitian menunjukkan rerata±SD jumlah leukosit pada kelompok 1 sebesar $4,67 \pm 1,88 \times 10^3/\mu\text{L}$ dan kelompok 2 sebesar $4,66 \pm 1,88 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($p=0,99$). Nilai rerata±SD kadar IgG pada kelompok 1 sebesar $272,82 \pm 33,57 \text{ mg/dL}$ dan kelompok 2 sebesar $279,14 \pm 67,86$ ($p=0,72$).

Kesimpulan: Pemberian terapi tambahan kapsul ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) dosis 3x2 sehari selama 3-4 hari tidak dapat meningkatkan jumlah leukosit dan kadar IgG ($p > 0,05$) pada pasien DF dan DHF di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo.

Kata kunci: *Dengue Fever*, *Dengue Haemorrhagic Fever*, leukosit, Imunoglobulin G, kapsul ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.)

ABSTRACT

Background: In patients with dengue fever (DF) and dengue hemorrhagic fever (DHF), there is a decrease in the immune system which is characterized by leukopenia. Leukocytes in the immune system are responsible for fighting antigens that enter the body. One type of leukocytes that play a role in the specific immune system is B lymphocytes. B lymphocytes produce immunoglobulin G (IgG) which can recognize and damage dengue virus particles. Guava leaves (*Psidium guajava* Linn.) contain various compounds that can improve the immune system response due to dengue virus.

Objective: To determine the effect of guava leaf extract (*Psidium guajava* Linn.) on the number of leukocytes and IgG levels in DF and DHF patients in PKU Muhammadiyah Wonosobo Hospital in March-August 2018

Method: This study used observational analytical methods with a prospective cohort approach. A total of 37 DF and DHF patients were divided into two groups, (1) The treatment group was given standard therapy+guava leaf extract capsules (n=18) (2) Control group (placebo), given standard therapy+placebo capsules (n=19) 3x2 dose for 3-4 days. Examination of the number of leukocytes using a flowcytometer, IgG levels use enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The mean value of \pm SD between groups was tested with independent t-test with a significance value of $p < 0.05$.

Result: The results showed that the mean \pm SD leukocyte count in group 1 was $4.67 \pm 1.88 \times 10^3/\mu\text{L}$ and group 2 was $4.66 \pm 1.88 \times 10^3/$

μL ($p=0.99$). The mean value of \pm SD IgG levels in group 1 was 272.82 ± 33.57 mg/dL and group 2 was 279.14 ± 67.86 ($p=0.72$).

Conclusion: Provision of additional therapy of guava leaf capsules (*Psidium guajava* Linn.) Dose 3x2 a day for 3-4 days can not increase the number of leukocytes and IgG levels ($p > 0.05$) in DF and DHF patients in PKU Muhammadiyah Wonosobo Hospital.

Keywords: Dengue fever, dengue hemorrhagic fever, leukocytes, immunoglobulin G, guava leaf capsules (*Psidium guajava* Linn)

PENDAHULUAN

World Health Organization (2009) mencatat Indonesia sebagai negara dengan kasus *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) tertinggi di Asia Tenggara tahun 1968-2009. DHF termasuk dalam 10 penyakit terbesar pada pasien rawat inap rumah sakit di Indonesia dengan jumlah 30.232 kasus pada laki-laki dan 28.883 kasus pada perempuan (Kementerian Kesehatan RI, 2010) sedangkan jumlah kasus DHF di Kabupaten Wonosobo tahun 2015 sebanyak 34 kasus dengan *Incidence Rate* (IR) sebesar 4,4 per 100.000 penduduk (Dinas Kesehatan (Dinkes) Wonosobo, 2015).

Pada DHF terjadi penurunan sistem imun dalam melindungi tubuh dari antigen yang sering ditandai dengan kondisi leukopenia. Leukosit pada sistem imun bertugas untuk melakukan perlawanan terhadap antigen yang masuk ke dalam tubuh. Salah satu jenis leukosit yang berperan dalam sistem imun spesifik adalah limfosit B. Limfosit B menghasilkan immunoglobulin G (IgG) yang dapat mengenali dan merusak partikel virus *dengue*. Pemberian agen imunomodulator dapat memperbaiki status imunitas akibat paparan virus *dengue* (Mahasi, 2001).

Daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) mengandung senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas imunostimulan seperti quercetin yang efektif melawan *dengue* virus (DENV)-2 dengan menghambat aktivitas RNA polimerase virus serta mengikat asam nukleat atau protein kapsid virus (Zandi *et al.*, 2011).

Berdasarkan uji penelitian pada tikus sehat di Universitas Lahore Pakistan tahun 2016 menunjukkan bahwa pengaruh ekstrak daun jambu biji memiliki efek imunostimulan yang ditandai dengan peningkatan jumlah leukosit total dan diferensial, eritrosit, trombosit, hemoglobin dan antibodi ($p < 0,05$) (Shabbir *et al.*, 2016). Penelitian lain yang dilakukan pada tikus albino di Universitas Ranchi tahun

2013 juga menunjukkan bahwa ekstrak daun jambu biji memiliki aktivitas hematologi positif yang ditandai dengan peningkatan sel darah putih secara signifikan ($p < 0,05$), sehingga direkomendasikan pada gangguan imunitas (Kullu *et al.*, 2013). Penelitian Bandiola dan Corpuz (2018) pada tikus *Sprague-Dawley* di Universitas Santo Tomas Filipina yang diinduksi hydroxyurea agar terjadi leukopenia, kemudian diberikan ekstrak daun *Syzygium cumini* Linn. (satu family dengan *Psidium guajava*) pada dosis 800 mg/kgBB menunjukkan peningkatan leukosit ($p = 0,021$).

Berdasarkan penelitian di atas, terdapat beberapa keterbatasan penelitian seperti subyek penelitian masih pada hewan uji, belum dengan sediaan ekstrak daun jambu biji bentuk kapsul dan belum dilakukan uji di rumah sakit. Pada penelitian sebelumnya juga belum dilakukan uji untuk mengetahui pengaruh jumlah leukosit dan kadar IgG setelah pemberian ekstrak daun jambu biji. Oleh karena itu, penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) terhadap jumlah leukosit dan kadar IgG pasien DF dan DHF di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo dengan berbagai keterbaruan penelitian. Berikut keaslian penelitian terkait pemberian ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) pada pasien DF dan DHF dari sumber yang berbeda.

Tabel III. Keaslian penelitian ekstrak daun jambu biji dari sumber yang berbeda

Peneliti	Judul Penelitian	Metode	Outcome	Kesimpulan
Shabbir A et al. (2016)	<i>Immunostimulatory Effect Of Methanolic Leaves Extract Of Psidium Guajava (Guava) On Humoral And Cell-Mediated Immunity In Mice</i>	RCT	Efek ekstrak daun jambu biji terhadap sistem imun pada kelompok perlakuan dosis 100 mg/kgBB (257±4,583), 150 mg/kgBB (307.0±.583) dan 200 mg/kgBB (800±51.41) dibandingkan kelompok kontrol (118.7± 6.839) dengan nilai p<0,001	Ekstrak daun jambu biji menyebabkan peningkatan yang signifikan pada titer antibodi anti-SRBCs dan mengurangi rasio letalitas tikus dibandingkan dengan kontrol (siklofosamid). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun jambu biji dapat menstimulasi sistem imun humoral dan seluler pada tikus.
Kullu et al. (2013)	<i>Effects Of Psidium Guajava Aqueous Extracts On Haematological Profile And Serum Lipid Variables Of Albino Rats</i>	RCT	Efek ekstrak daun jambu biji terhadap jumlah leukosit pada kelompok perlakuan 250 mg/kgBB (9.1±1.57) dan 500 mg/kgBB (8.9±0.59) dibandingkan kelompok kontrol (6.8±1.62) (p<0,05)	Ekstrak <i>Psidium guajava</i> Linn menunjukkan aktivitas hematologi positif pada tikus dan dapat direkomendasikan dalam pengelolaan anemia dan gangguan imunitas
Bandiola dan Corpuz (2018)	<i>Platelet and Leukocyte Increasing Effects of Syzygium cumini (L.) Skeels (Myrtaceae) Leaves in a Murine Model</i>	RCT	Efek ekstrak <i>Syzygium cumini</i> terhadap jumlah leukosit dengan dosis 400 mg/kg (p=0,054) dan 800 mg/kg (p=0,021) pada tikus <i>Sprague-Dawley</i>	Ekstrak <i>Syzygium cumini</i> Linn. (family Myrtaceae) satu family dengan <i>Psidium guajava</i> Linn. yang mengandung flavonoid dapat meningkatkan leukosit

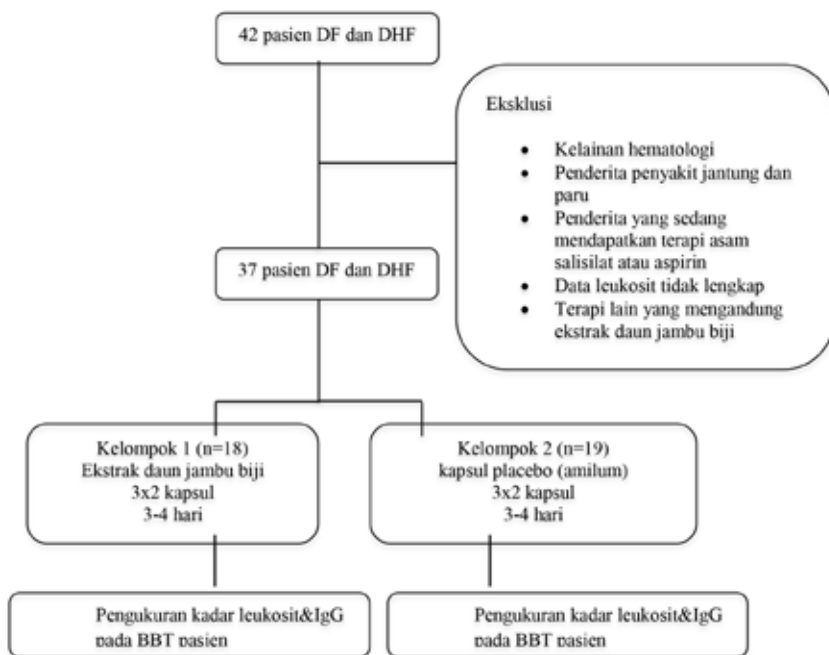
Nagarath- na <i>et al.</i> , 2014	<i>Evaluation of Immunomodula- tory activity of the flavanoid from Kigelia africana</i>	In vivo	Efek ekstrak <i>Kigelia africana</i> terhadap nilai titer hemaglutinasi atau antibodi dosis 100 dan 200 mg/kgBB ($p < 0,05$) pada tikus albino wistar dan mencit albino Swiss	Ekstrak <i>Kigelia africana</i> yang mengandung flavonoid menin- gkatkan nilai titer antibodi
---	---	---------	--	---

Rumusan Masalah penelitian adalah (i) Apakah pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) dapat mempengaruhi jumlah leukosit pasien DF dan DHF? (ii) Apakah pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) dapat mempengaruhi kadar IgG pasien DF dan DHF?

METODE PENELITIAN

A. Jenis dan Rancangan Desain Penelitian

Penelitian ini termasuk jenis penelitian observasional analitik dengan design penelitian kohort prospektif dengan menggunakan bahan biologi tersimpan (BBT) berupa plasma darah pasien DF dan DHF yang sudah mendapatkan perlakuan oleh peneliti pertama di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni 2018 setelah memperoleh kelayakan etik dari Komite Etik Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta Nomor 011805077.



Gambar 15. Rancangan penelitian

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo. Analisis parameter jumlah leukosit dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo, sedangkan uji kadar IgG dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Universitas Gadjah Mada Yogyakarta dengan menggunakan darah (plasma) atau bahan biologi tersimpan (BBT) terhitung dari bulan Maret – Agustus 2018.

C. Subyek Penelitian

Subyek penelitian ini menggunakan tersebut menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria Inklusi subjek adalah Pasien dengan diagnosis DF dan DHF grade I dan II, dan Usia ≥ 18 tahun. Kriteria Eksklusi adalah Penderita kelainan hematologis, Penderita penyakit jantung dan paru, penderita yang sedang mendapatkan

terapi asam salisilat atau aspirin, Data pemeriksaan leukosit tidak lengkap, Menggunakan terapi lain yang mengandung ekstrak daun jambu biji dalam bentuk sediaan yang lain (sachet).

D. Instrumen dan Bahan Penelitian

Instrumen yang akan digunakan dalam penelitian ini berupa lembar pengumpulan data penelitian atau case record form (CRF) dan lembar tabulasi data untuk mencatat data hasil rekam medik pasien DF/DHF di instalasi rawat inap rumah sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo selama bulan Maret-Agustus 2018 secara prospektif. Bahan uji yang digunakan pada penelitian ini yaitu kapsul psidii yang berisi ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) yang diproduksi oleh PT. Dexa Medica dan diperoleh dari bagian farmasi RS PKU Muhammadiyah Wonosobo serta placebo berupa kapsul berisi amilum.

E. Variabel Penelitian

1. Variabel tergantung: Jumlah leukosit dan kadar IgG
2. Variabel bebas : Kapsul psidii (ekstrak daun jambu biji) dan kapsul placebo

F. Definisi Operasional

1. Ekstrak daun jambu biji adalah kapsul Psidii@ yang mengandung ekstrak daun jambu biji 71,4% dan amilum hingga 100% atau setara dengan ekstrak daun jambu biji 500 mg.
2. Placebo merupakan kapsul lunak yang berisi amilum.
3. Jumlah leukosit adalah jumlah leukosit darah vena pasien DF dan DHF selama pasien dirawat, sebelum dan sesudah mendapatkan perlakuan yang dianalisis menggunakan

flowcytometer dan hasilnya dinyatakan dalam satuan $\times 10^3$ μL . Data diperoleh dari form pemeriksaan darah rutin (DR) atau pemeriksaan darah lengkap (DL).

4. Kadar Imunoglobulin G (IgG) adalah kadar IgG plasma pasien DF dan DHF setelah mendapatkan perlakuan yang dianalisis menggunakan metode ELISA dan hasilnya dinyatakan dalam satuan mg/dL.
5. Kadar trombosit adalah kadar trombosit darah vena pasien DF dan DHF selama pasien dirawat, sebelum dan sesudah mendapatkan perlakuan yang dianalisis dan hasilnya dinyatakan dalam satuan $\times 10^3$ μL . Data diperoleh dari form pemeriksaan darah rutin (DR) atau pemeriksaan darah lengkap (DL).
6. Bahan biologi tersimpan (BBT) adalah sampel pada penelitian ini yang diambil dari spesimen plasma darah pasien DF dan DHF yang sudah mendapatkan perlakuan di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo periode Maret-Agustus 2018. Prosedur pengambilannya dilakukan oleh tenaga ahli dan profesional di bidangnya.
7. Suhu awal pasien diperoleh dari data yang tercatat pada lembar pemeriksaan IGD (dalam skala derajat celsius) dalam rekam medik.
8. Usia diperoleh dari data yang tercatat pada lembar identitas pasien dalam rekam medik. Usia diambil dalam satuan tahun.

G. Jalannya Penelitian

1. Tahap persiapan dan perizinan
Tahap pra penelitian untuk mengetahui prevalensi pola penyakit DF dan DHF di RS PKU Muhammadiyah

Wonosobo dan menyiapkan formulir-formulir yang digunakan dalam penelitian meliputi formulir pengambilan data, CRF dan tabulasi data.

2. Tahap pelaksanaan

a. Prosedur rekrutmen, randomisasi dan pemberian intervensi subyek

- 1) Melakukan koordinasi dengan perawat rawat inap bangsal penyakit dalam untuk memberikan informasi apabila terdapat pasien dewasa suspect DF dan DHF.
- 2) Cross-check dengan melihat data pasien pada rekam medis untuk memastikan bahwa pasien tersebut memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.
- 3) Menjelaskan kepada pasien mengenai maksud dan tujuan penelitian. Apabila pasien bersedia untuk berpartisipasi dalam penelitian, pasien diminta untuk mengisi blangko persetujuan penelitian (informed consent). Data baseline pasien pada penelitian ini dicatat dalam case report form (CRF). Untuk menjaga kerahasiaan subyek penelitian, identitas subyek diganti menggunakan kode.
- 4) Melakukan koordinasi dengan penulis resep untuk menambahkan kapsul ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) selain terapi standar yang diterima pasien.
- 5) Peneliti memberikan informasi kepada petugas farmasi rawat inap bahwa terdapat pasien yang masuk ke dalam subyek penelitian.
- 6) Penggolongan subyek penelitian secara random dengan double blind dimana antara observer

(peneliti atau penulis resep) dan subyek tidak mengetahui perlakuan yang diberikan. Randomisasi dilakukan oleh petugas farmasi rawat inap. Petugas farmasi rawat inap akan mencatat dan memberi nomor setiap pasien yang masuk dengan diagnosis DF dan DHF dicatat berdasarkan tanggal masuk dan dinomori mulai dari nomor urut 1. Pada penelitian ini diasumsikan pasien dengan nomor urut ganjil (1, 3, 5, 7 sampai 37) akan dimasukkan kedalam kelompok perlakuan dan nomor urut (2, 4, 6 sampai 36) akan dimasukkan kedalam kelompok kontrol. Pemberian kode tersebut tidak dibuka melainkan setelah penelitian selesai.

- 7) Pemberian intervensi dilakukan setelah petugas farmasi rawat inap mengelompokkan subyek masuk kedalam kelompok perlakuan atau kontrol. Kelompok perlakuan diberikan kapsul ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) dan kelompok kontrol diberikan kapsul plasebo yang berisi amilum, diberikan secara one daily dose (ODD) dengan dosis 3x2 kapsul selama 3-4 hari. Perawat memastikan pasien sudah minum obat dengan memberi tanda *checklist* dan waktu minum obat pada form pemberian obat di rekam medis.
- b. Prosedur pengambilan, distribusi dan penyimpanan sampel darah
- 1) Memberikan identitas pada tabung EDTA meliputi: nama pasien, nomor rekam medis, waktu pengambilan sampel.

- 2) Pengambilan darah vena pasien sesuai prosedur aseptis.
 - 3) Melakukan sentrifuge pada kecepatan 3000 rpm selama 5 menit pada suhu ruang.
 - 4) Plasma diambil kemudian dimasukkan ke dalam mikrotube 1,5 mL, diberi identitas sampel.
 - 5) Sampel plasma dikirim ke Laboratorium Patologi Klinik UGM menggunakan cooling box yang diberikan ice gel agar suhu tetap stabil (18-25°C).
 - 6) Sampel disimpan di kulkas dengan suhu -20°C dan dikontrol dengan termometer hingga sampel terpenuhi dan dilakukan pemeriksaan kadar IgG
- c. Analisis jumlah leukosit dan kadar IgG.

Analisis jumlah leukosit dilakukan di laboratorium RS PKU Muhammadiyah Wonosobo menggunakan flowcytometer. Data jumlah leukosit terdapat pada rekam medis. Analisa kadar IgG dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik UGM menggunakan metode ELISA.

1. Prinsip metode ELISA

Reagen yang digunakan adalah IgG (FineTest, Code Batch: ER1079 dan R1079D068, China) antibodi spesifik IgG dilapiskan pada sumuran. Standar dan sampel mengandung IgG yang ditambahkan pada sumuran akan diikat oleh antibodi yang terfiksasi. Setelah pencucian akan membersihkan semua yang tidak terikat. Selanjutnya ditambahkan konjugat yang terdiri dari antibodi spesifik IgG dan enzim. Setelah pencucian lagi, penambahan substrat pada tiap sumuran akan terjadi perubahan warna yang intensitasnya tergantung kandungan IgG dalam sampel.

2. Prosedur pemeriksaan kadar IgG

Prosedur pemeriksaan kadar IgG dilakukan sesuai petunjuk pada reagen FineTest Instruction Manual dengan protokol sebagai berikut (i) plate dicuci 2 kali menggunakan larutan buffer masing-masing 100 μ L sebelum menambahkan larutan standar, sampel dan kontrol; (ii) larutan standar 100 μ L dan larutan sampel ditambahkan ke setiap sumuran, kemudian ditutup dengan strip perekat yang tersedia dan inkubasi selama 90 menit pada suhu 37 $^{\circ}$ C; (iii) plate dicuci sebanyak 4 kali menggunakan larutan buffer masing-masing 100 μ L. Setelah pencucian terakhir, sisa larutan buffer dibersihkan dengan cara aspirasi atau dituangkan. Plate dibalik dan dikeringkan dengan tissue bersih; (iv) larutan Biotin-deteksi antibodi 100 μ L ditambahkan kedalam masing-masing sumuran, ditutup dengan strip perekat yang tersedia dan inkubasi selama 60 menit pada suhu 37 $^{\circ}$ C; (v) plate dicuci sebanyak 4 kali menggunakan larutan buffer masing-masing 100 μ L, proses pencucian sama seperti point (iii); (vi) larutan SABC 100 μ L ditambahkan kedalam masing-masing sumuran, ditutup dengan strip perekat yang tersedia dan inkubasi pada suhu 37 $^{\circ}$ C selama 30 menit. Plate dicuci sebanyak 5 kali seperti proses pencucian sebelumnya (point iii); (vii) substrat TMB 90 μ L ditambahkan kedalam masing-masing sumuran dan inkubasi selama 30 menit pada suhu 37 $^{\circ}$ C; (viii) larutan stop solution 50 μ L ditambahkan kedalam masing-masing sumuran. Warna larutan dalam sumuran akan berubah dari biru menjadi kuning; (ix) hasil dibaca segera dengan mikroplate ELISA reader pada panjang gelombang 450 nm, dan dinyatakan dalam satuan mg/dL.

3. Tahap akhir penelitian
 - a. Melakukan penyusunan naskah publikasi penelitian.
 - b. Diseminasi hasil penelitian kepada pihak rumah sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo, kepada pembaca, ataupun kepada peneliti selanjutnya.

H. Analisa Data dan Statistik

Analisis data dalam penelitian ini adalah untuk memperoleh gambaran tentang pengaruh kapsul ekstrak daun jambu biji dari hasil penelitian. Data yang akan diperoleh dalam penelitian ini diolah dengan menggunakan software SPSS. Analisis data yang digunakan dalam penelitian ini meliputi:

1. Analisis Univariat

Analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan karakteristik subyek penelitian meliputi umur, jenis kelamin, suhu awal, kadar leukosit awal, kadar trombosit awal, hari demam, terapi standar dan keluhan yang disajikan dengan jumlah (n), persentase (%), mean \pm SD. Analisis menggunakan chi square dan independent t-test. Perbedaan dinilai bermakna apabila nilai $p < 0,05$.

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui hubungan antara dua variabel yaitu variabel bebas dan terikat. Hasil pengukuran jumlah leukosit dan kadar IgG pada kedua kelompok dianalisis menggunakan uji independent t-test. Perbedaan dinilai bermakna apabila nilai $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Gambaran Umum

Penelitian ini menggunakan subjek sebanyak 42 pasien Dengue Fever (DF) dan Dengue Haemorrhagic Fever (DHF) berdasarkan data

yang diperoleh dari rekam medik RS PKU Muhammadiyah Wonosobo bulan Maret-Agustus 2018. Total pasien tersebut dibagi menjadi dua kelompok yaitu 20 pasien mendapat terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji dan 22 pasien mendapat terapi standar (kontrol), dimana 20 pasien yang memperoleh terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji, dua pasien dieksklusi karena pulang atas permintaan sendiri (APS) menjadi 18 pasien, sedangkan dari 22 pasien yang mendapat terapi standar (kontrol), tiga pasien dieksklusi karena APS dan memiliki kelainan hematologi menjadi 19 pasien.

Tabel IV. Jumlah dan demografi pasien rawat inap DF dan DHF bulan Maret-Agustus 2018 di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo

Kategori	Jumlah	Persentase (%)
Bulan		
Maret	2	4,76
April	11	26,20
Mei	8	19,05
Juni	7	16,67
Juli	12	28,57
Agustus	2	4,76

B. Karakteristik Pasien dalam Penelitian

Karakteristik pasien yang diamati pada penelitian ini meliputi jenis kelamin, usia, suhu, kadar leukosit awal, hari demam serta keluhan kemudian dilaporkan dalam mean \pm SD, jumlah (n) atau frekuensi (%). Nilai p menunjukkan signifikansi statistik perbedaan antar kelompok. Karakteristik pasien tersebut dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel V. Karakteristik pasien rawat inap DF dan DHF bulan Maret-Agustus 2018 di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo antar kelompok terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji dan kelompok terapi standar (kontrol)

Karakteristik Pasien	Terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji (n=18)	Terapi standar (kontrol) (n=19)	p value
Laki-laki	10 (47,60%)	11 (52,40%)	1,00
Usia (tahun)	42,22±14,84	37,53±14,48	0,29
Suhu (°C)	37,18±0,73	37,63±0,96	0,13
Kadar leukosit awal(x10 ³ /μL)	5,03±2,36	4,37±2,44	0,42
Kadar trombosit awal(x10 ³ /μL)	109±4,28	94,79±3,77	0,31
Hari Demam	4,00±0,91	3,68±0,82	0,27
Keluhan			
Demam	18 (100%)	19 (100%)	0,47
Mual muntah	10 (55,55%)	8 (42,11%)	
Sakit kepala	10 (55,55%)	8 (42,11%)	
Nyeri ulu hati	4 (22,22%)	3 (15,79%)	
Nyeri sendi	0 (0%)	4 (21,05%)	
Lemas	5 (27,78%)	6 (31,58%)	
Pendarahan (mimisan, gusi, hematuria, melena)	0 (0%)	1 (5,26%)	
Diare/ BAB cair	1 (5,55%)	2 (10,52%)	
Batuk	1 (5,55%)	2 (10,52%)	
Kesemutan	0 (0%)	1 (5,26%)	
Myalgia	1 (5,55%)	3 (15,79%)	
Sulit BAK	0 (0%)	1 (5,26%)	
Sesak	1 (5,55%)	0 (0%)	

Karakteristik pasien yang diteliti pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

1 Jenis kelamin

Pada penelitian ini jumlah pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan, yaitu laki-laki dengan jumlah 21 pasien (56,76%) dan perempuan 16 pasien (43,24%). Setelah dilakukan uji chi square didapatkan nilai $p > 0,05$ yang berarti bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan terjadinya DF dan DHF. Hasil tersebut sama dengan penelitian Wangsa dan Lestari (2014) di RSUP Sanglah pada 33 pasien infeksi dengue yang menyebutkan bahwa laki-laki (75.8%) lebih sering terkena DF dan DHF dibandingkan perempuan (24.2%) karena nyamuk *Aedes aegypti* yang aktif menggigit pada siang hari dengan dua puncak aktivitas yaitu pada pukul 08.00-12.00 dan 15.00-17.00 dimana pada jam tersebut laki-laki lebih sering beraktivitas di luar rumah. Penelitian serupa oleh Valentino (2012) di RSUP Dr. Kariadi Semarang juga menyebutkan bahwa >50% pasien yang terdiagnosis DF dan DHF adalah laki-laki. Hasil penelitian surveilans yang dilakukan Anker and Arima (2011) di enam negara Asia terdiri dari empat negara dalam regional WHO Pasifik Barat meliputi Singapura, Filipina, Laos, Sri Lanka, ditambah Malaysia dan Kamboja menunjukkan bahwa dalam rentang 10 tahun, diantara kelompok umur >15 tahun jumlah kasus dengue secara konsisten lebih banyak terjadi pada laki-laki. Hal ini menggambarkan bahwa laki-laki lebih banyak terkena resiko DF dan DHF dibandingkan perempuan, tetapi secara statistik tidak bermakna.

2. Usia

Pada penelitian ini diketahui rerata usia kelompok pasien yang mendapat terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji adalah 42

tahun dan kelompok pasien yang mendapat terapi standar (kontrol) adalah 38 tahun. Setelah dilakukan uji t tidak berpasangan, diperoleh nilai $p > 0,05$ yang menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia dengan terjadinya DF dan DHF. Penelitian Wangsa and Lestari (2014) di RSUP Sanglah juga menyatakan bahwa usia mayoritas yang terkena DF dan DHF adalah yang berusia di atas 15 tahun, dimana orang dewasa lebih sering melakukan aktivitas di luar rumah pada waktu puncak aktivitas nyamuk *Aedes aegypti*. Penelitian Faizah (2016) pada 103 sampel pasien infeksi dengue di RSU Kota Tangerang Selatan mendapatkan jumlah pasien terbanyak dari kelompok usia 18-24 tahun (26,2%) dan jumlah kasus terendah pada kelompok usia > 65 tahun (1,9%). Penelitian oleh Kurniasary (2014) di RS Universitas Hasanuddin didapatkan 30 pasien (65,21%) pada usia 18-30 tahun. Hal ini kemungkinan dikarenakan golongan usia tersebut merupakan golongan usia dewasa muda yang cenderung lebih produktif dan aktif serta memiliki banyak kegiatan tambahan di luar rumah sehingga lebih beresiko tergigit nyamuk *Aedes aegypti*.

3. Kadar leukosit awal

Rerata jumlah leukosit pada pasien kelompok terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji adalah $5,03 \pm 2,36 \times 10^3/\mu\text{L}$, sedangkan pada kelompok terapi standar (kontrol) adalah $4,37 \pm 2,44 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($p > 0,05$). Pada infeksi dengue jumlah leukosit biasanya normal atau menurun dengan dominasi sel neutrophil (Depkes RI, 2004). Terjadinya leukopenia pada DF dan DHF disebabkan karena adanya penekanan sumsum tulang akibat dari proses infeksi virus secara langsung ataupun karena mekanisme tidak langsung melalui produksi sitokin-sitokin proinflamasi yang menekan sumsum tulang. Penelitian Valentino (2012) di RSUP Dr. Kariadi Semarang juga menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan

antara jumlah leukosit awal dengan terjadinya DF dan DHF, dimana terdapat 55 sampel (48,2%) dengan jumlah leukosit awal $<5.000/\text{mm}^3$ (leukopenia) dan sisanya sebanyak 59 sampel (51,8%) dengan jumlah leukosit awal $\geq 5.000/\text{mm}^3$. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah leukosit awal dengan terjadinya DF dan DHF.

4. Suhu dan hari demam

Rerata suhu dan hari demam pasien kelompok terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji adalah 37°C dan $4,00\pm 0,91$, sedangkan pada kelompok terapi standar (kontrol) adalah 38°C dan $3,68\pm 0,82$. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara suhu dan hari demam dengan DF dan DHF ($p>0,05$). Salah satu gejala khas DF dan DHF adalah demam antara 2-7 hari. Gejala ini muncul sebagai respon tubuh terhadap infeksi virus dengue dan sebagai mekanisme defensif tubuh terhadap antigen (Tanra et al., 2011). Penelitian yang dilakukan oleh Ho et al. (2013) di Rumah Sakit Cheng Kung pada periode Januari-Desember 2007 juga menunjukkan bahwa banyak pasien dengue mulai masuk rumah sakit pada hari ke-4 demam. Menurut World Health Organization (WHO) (2012) hari ke 3-8 merupakan fase kritis dari demam dengue. Adapun fase kritis ditandai dengan kebocoran plasma dan leukopenia secara progresif yang diikuti dengan penurunan trombosit secara cepat. Penelitian Sutaryo (2004) terhadap 48 sampel yang diinokulasi virus dengue dan didapatkan lama demam paling banyak 3-6 hari dengan rerata 3,92 hari. Penelitian Nurjannah (2010) di RSUD Islam Faisal, RS Haji dan Labuang Baji Makassar juga menunjukkan pasien dengue masuk rumah sakit pada hari ke 4-7 (60%) dikarenakan pengetahuan yang belum memadai dalam mengenali secara dini gejala awal DF dan

DHF serta kebiasaan mengobati sendiri di rumah sehingga terlambat datang ke rumah sakit. Berdasarkan hal ini tidak terdapat hubungan antara suhu dan hari demam dengan terjadinya DF dan DHF.

5. Keluhan pasien

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa keluhan yang dialami antara kelompok yang mendapat terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji dengan kelompok yang mendapat terapi standar (kontrol) tidak berbeda signifikan ($p>0,05$). Keluhan pasien dalam penelitian ini sesuai dengan manifestasi klinis pasien DF dan DHF yang tertera di WHO (2011) yaitu meliputi demam 2-7 hari, mual muntah (57,9%), nyeri ulu hati atau perut (50%), sakit kepala (44,6%), batuk (21,5%), lemas (21,5%), diare (6,4%). Penelitian Sutaryo (2004) bahwa gejala demam selalu timbul (100%) akibat infeksi virus dengue. Hal ini menunjukkan bahwa demam merupakan indikator penting dalam DF dan DHF. Penelitian kohort oleh Phuong et al. (2004) no clinical or basic laboratory parameters clearly differentiated between children with and without dengue, although petechiae and hepatomegaly were independently associated with the diagnosis. Among the 712 dengue-infected children there was considerable overlap in the major clinical features. Mucosal bleeding was observed with equal frequency in those with dengue fever and dengue hemorrhagic fever (DHF di Dong Nai Pediatric Center (DNPC) Vietnam pada pasien DF dan DHF anak sebanyak 631 pasien menunjukkan bahwa terdapat gejala batuk (16%), mual muntah (60%), nyeri perut (62%), diare (10%), sakit kepala (38%), nyeri sendi (10%) dan perdarahan (15%) terjadi pada >60% pasien.

6. Kadar trombosit awal

Berdasarkan data (tabel 3) diketahui bahwa nilai base line rerata trombosit awal pasien kelompok yang mendapat terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji yaitu $109 \pm 4,28$ ($\times 10^3/\mu\text{L}$) sedangkan pada pasien yang mendapat terapi standar (kontrol) rerata trombosit yaitu $94,79 \pm 3,77$ ($\times 10^3/\mu\text{L}$). Nilai rerata trombosit awal antara kelompok tidak berbeda signifikan ditunjukkan dengan nilai $p > 0,05$.

7. Terapi standar

Tabel 4 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan ($p > 0,05$) antar kelompok standar+kapsul ekstrak daun jambu biji dan terapi standar (kontrol) berdasarkan terapi standar kecuali kapsul ekstrak daun jambu biji ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada faktor perancu lain dari terapi yang diterima pasien.

Penatalaksanaan terapi DF dan DHF di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo sudah merujuk pada pedoman terapi WHO 2012 meliputi pemberian cairan untuk terapi dehidrasi seperti cairan kristaloid atau koloid dan terapi suportif lainnya yang disesuaikan dengan keluhan pasien. Pada penelitian ini antar kelompok terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji dengan kelompok terapi standar (kontrol) sudah diberikan terapi yang sama ($p > 0,05$) sehingga faktor pengganggu dari segi terapi dapat diminimalisir, perbedaannya hanya pada pemberian ekstrak daun jambu biji ($p < 0,05$). WHO (2012) tidak menyebutkan adanya penambahan terapi berupa ekstrak daun jambu biji untuk tatalaksana DF dan DHF.

Tabel VI. Profil terapi pasien rawat inap DF dan DHF bulan Maret-Agustus 2018 di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo antara kelompok terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji dan kelompok terapi standar (kontrol)

Nama Obat	Terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji (n=18)	Terapi standar (kontrol) (n=19)	p value
Cairan Kristaloid			
NaCl	9 (50%)	9 (50%)	0,36
RL	7 (43,8%)	9 (56,2%)	
Asering	2 (100%)	0	
Cairan Koloid			
HES	0	1 (100%)	1,00
Kapsul ekstrak daun jambu biji	37 (100%)	0	0,00
Antipiretik			
Paracetamol	13 (56,5%)	10 (43,5%)	0,32
Paracetamol+NAC	1 (20%)	4 (80%)	
Analgesik			
NSAID	6 (46,2%)	7 (53,8%)	0,58
Opioid	1 (100%)	0	
Antibiotik			
Ceftriaxone	11 (57,9%)	8 (42,1%)	0,37
Cefotaxime	1 (50%)	1 (50%)	
Metronidazole	1 (100%)	0	
Ciprofloxacin	0	1 (100%)	
Cefixime	1 (100%)	0	
Kortikosteroid			
Dexamethasone	2 (100%)	0	0,15
Methylprednisolon	5 (33,3%)	10 (66,7%)	
GI Protektor			

PPI	4 (26,7%)	11 (73,3%)	0,33
H2-Bloker	3 (75,0%)	1 (25%)	
Sukralfat	0	1 (100%)	
PPI+Sukralfat	5 (62,5%)	3 (37,5%)	
PPI+H2 bloker	1 (100%)	0	
Antasida + H2 bloker	1 (100%)	0	
PPI+Sukralfat+H2 bloker	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Antiemetik			
Ondansetron	9 (45,0%)	11 (55,0%)	0,49
Metoklopramide	0	1 (100%)	
Hepatoprotektor			
Hepa Q + Curcuma	0	1 (100%)	0,47
Curcuma	4 (40%)	6 (60%)	
Neuroprotektor			
Gabapentin + Mecobalamin + Neurobion	0	1 (100%)	0,08
Neurobion	4 (28,6%)	10 (71,4%)	
Antidiare			
Adsorben	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,13
L-Bio	0 (0%)	2 (100%)	
L bio+ adsoben		3 (100%)	
Anti trombolitik			
Asam tranexamat	0	2 (100%)	0,49

Beberapa terapi standar yang diberikan ada yang memiliki kemungkinan berpengaruh pada nilai leukosit dan IgG yang berperan dalam sistem imun tubuh, seperti antibiotik dan kortikosteroid walaupun secara statistik tidak bermakna signifikan ($p > 0,05$). Antibiotik pada penelitian ini tidak diindikasikan untuk DF dan DHF, melainkan untuk keluhan atau penyakit penyerta yang dialami pasien seperti infeksi saluran kemih (ISK), diare dan infeksi saluran nafas akut (ISPA). Antibiotik yang digunakan seperti ceftriaxone

(48,98%), cefotaxime (5,41%), metronidazole (5,41%) dan ciprofloxacin (2,63%). Hauser and Remington (1982) menunjukkan bahwa terdapat beberapa antibiotik yang menimbulkan adverse event pada sistem imun hewan, salah satunya adalah metronidazole yang dapat menyebabkan hipersensitivitas tertunda. Namun pasien pada penelitian ini yang mendapat metronidazole tidak mengalami adverse event tersebut.

Sebuah penelitian retrospektif oleh Williams et al. (2017) yang mengevaluasi penggunaan kortikosteroid jenis glukokortikoid terhadap efek samping imunitas menunjukkan bahwa kortikosteroid akan berefek pada sistem imun dalam waktu yang berkepanjangan sekitar 18 hari. Pada penelitian ini pasien hanya memiliki rata-rata rawat inap lima hari dan tidak berpengaruh ada sistem imun tubuh dilihat dari sebagian besar pasien memiliki kadar IgG >200 mg/dL.

Berdasarkan data karakteristik pasien, seluruh variabel tidak menunjukkan adanya perbedaan antar kelompok ($p>0,05$). Hal ini menunjukkan kemiripan karakteristik pada pasien yang dilibatkan dalam penelitian ini.

C. Analisa Jumlah Leukosit dan Kadar Imunoglobulin G (IgG)

Berdasarkan pada tabel 5, setelah dilakukan pengolahan data dengan menggunakan uji t tidak berpasangan diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan rerata leukosit antar kelompok yang memperoleh terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji dan kelompok yang memperoleh terapi standar (kontrol) ($p>0,05$) berdasarkan hari demam. Rerata jumlah leukosit pasien yang memperoleh terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji lebih tinggi dibanding pasien yang memperoleh terapi standar (kontrol).

Tabel VII. Perbedaan rerata leukosit pasien rawat inap DF dan DHF bulan Maret-Agustus 2018 berdasarkan hari demam di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo antara kelompok terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji dan kelompok terapi standar (kontrol)

Demam hari ke-	Terapi standar+ kapsul ekstrak daun jambu biji (n=18)	Terapi Standar (kontrol) (n=19)	p value
3			
mean±SD	4,77±2,75	4,20±2,03	0,69
n (%)	4 (33,33)	8 (66,67)	
4			
mean±SD	3,99±1,92	3,81±2,32	0,82
n (%)	12 (48)	13 (52)	
5			
mean±SD	3,93±2,07	3,89±2,19	0,97
n (%)	18 (50)	18 (50)	
6			
mean±SD	4,24±2,01	4,21±2,36	0,97
n (%)	15 (46,87)	17 (53,13)	
7			
mean±SD	5,24±2,37	5,00±2,79	0,81
n (%)	13 (44,83)	16 (55,17)	
8			
mean±SD	5,78±3,24	6,08±3,37	0,86
n (%)	8 (50)	8 (50)	

Uji t tidak berpasangan (tabel 6) menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan terhadap rerata jumlah leukosit antara pasien yang memperoleh terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji dengan pasien yang memperoleh terapi standar (kontrol) ($p > 0,05$).

Tabel VIII. Perbedaan rerata leukosit pasien rawat inap DF dan DHF bulan Maret-Agustus 2018 di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo antara kelompok terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji dan kelompok terapi standar (kontrol)

Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	p value
Terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji	18	4,67	1,88	0,99
Terapi standar (kontrol)	19	4,66	1,88	

Pada penelitian ini terdapat 25 pasien (67,57%) yang mengalami leukopenia ($\leq 5.000 \text{ sel}/\mu\text{L}$) dan tidak mengalami leukopenia ($> 5.000 \text{ sel}/\mu\text{L}$) sebanyak 12 pasien (32,43%). Sebelumnya telah dijelaskan bahwa secara umum pada infeksi virus akan disertai leukopenia. Salah satu penyebab terjadinya leukopenia pada infeksi virus dengue yaitu adanya penekanan sumsum tulang sebagai akibat dari proses penekanan virus secara langsung ataupun karena mekanisme tidak langsung melalui produksi sitokin-sitokin proinflamasi yang menekan sumsum tulang (Rena et al., 2009). Pada akhir fase demam (hari ke-3) biasanya akan terjadi leukopenia secara signifikan. Pada penelitian ini tidak semua subyek mengalami leukopenia, hal ini sama seperti hasil yang diperoleh pada penelitian retrospektif Masihor et al. (2013) di RSUP Kandou Manado terhadap 56 pasien anak, yang mana didapatkan jumlah pasien leukopenia sebanyak 26,8% dan yang tidak mengalami leukopenia sebanyak 73,2% dengan rerata leukosit $8,65 \pm 0,51$.

Penelitian Navolokin et al. (2017) di Saratof State Medical University Rusia pada 48 tikus wistar albino jantan usia tiga bulan yang diberikan flavonoid (mengandung quercetin dan rutin) dari ekstrak *Gratiola officinalis*, *Helichrysum arenarium* dan *Zea mays* dibagi menjadi tiga kelompok: kelompok 1 mendapat ekstrak *Helichrysum arenarium* oral 1 g/kg, kelompok 2 mendapat ekstrak *Zea mays* oral 0,32 g/kg, kelompok 3 mendapat ekstrak *Gratiola officinalis* oral 0,11 g/kg menunjukkan bahwa terdapat peningkatan limfosit dalam hitung jenis sel darah putih pada masing-masing kelompok, tetapi tidak berbeda signifikan antar kelompok ($p>0,05$) yaitu $70,30\pm 1,20$; $70,00\pm 4,00$; $67,67\pm 2,72$.

Penelitian Bandiola dan Corpuz (2018) pada 24 tikus Sprague-Dawley di University Santo Tomas Filipina yang diinduksi hidroxyurea agar terjadi leukopenia dan trombositopenia, kemudian diberikan ekstrak daun *Syzygium cumini* dari famili Myrtaceae (satu famili dengan *Psidium guajava*) yang mengandung flavonoid dengan dosis 400 mg/kg dan 800 mg/kg menunjukkan bahwa ekstrak daun *Syzygium cumini* dapat meningkatkan leukosit dengan dosis 400 mg/kg dibandingkan kelompok kontrol tetapi tidak berbeda signifikan ($p=0,054$) dan dengan dosis 800 mg/kg dibandingkan kelompok kontrol secara signifikan ($p=0,021$). Selama infeksi dengue, leukopenia terjadi karena virus menginfeksi sel dendritik epidermal yang kemudian berpindah ke kelenjar getah bening dan menginfeksi makrofag, monosit dan jenis lain dari leukosit. Di sisi lain, trombositopenia terjadi karena penekanan sumsum tulang akibat virus, kerusakan platelet dan modulasi sel endotel. Sebuah penelitian oleh Rasool et al. (2014), peningkatan jumlah leukosit sementara jumlah trombosit masih di bawah normal menunjukkan pemulihan pasien. Jumlah trombosit masih di bawah normal walaupun replikasi virus dengue telah dihentikan karena antibodi anti dengue

masih membersihkan trombosit yang terinfeksi dan kemokin yang diproduksi oleh sel endotel yang terinfeksi masih menyebabkan efek (Bandiola dan Corpuz, 2018).

Tabel IX. Perbedaan kadar IgG pasien rawat inap DF dan DHF bulan Maret-Agustus 2018 di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo antara kelompok terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji dan kelompok terapi standar (kontrol)

Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	P value
Terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji	18	272,82	33,57	0,72
Terapi standar (kontrol)	19	279,14	67,86	

Berdasarkan tabel 7 uji t tidak berpasangan menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap kadar IgG antara pasien yang memperoleh terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji dengan pasien yang memperoleh terapi standar (kontrol) ($p > 0,05$).

Penelitian Zhan et al. (2017) pada sapi perah Holstein di Yangzhou University bertujuan untuk mengetahui efek flavonoid yang terkandung dalam *Medicago sativa* terhadap sistem imun dan hitung sel darah, dibagi menjadi empat kelompok: kontrol, 20 mg/kgBB, 60 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB menunjukkan bahwa flavonoid tidak mempengaruhi konsentrasi imunoglobulin seperti IgA ($p = 0,57$), IgM ($p = 0,04$), IgG ($p = 0,29$) dan leukosit ($p = 0,83$) antar kelompok.

Senyawa flavonoid adalah agen lipofilik yang dapat berinteraksi dengan lipid membran dan dapat mempengaruhi respon sistem imun. Penelitian invitro oleh Brattig et al. (1984) di University of Tübingen Jerman mempelajari pengaruh kandungan pada senyawa flavonoid seperti cianidanol ((+)-catechin, O-metil-derivatif (+)-3-methoxy-5,7,3',4'-tetrahydroxyflavan dan palmitoyl-derivatif

(+)-3-palmitoyl-5,7,3',4'-tetrahydroxyflavand dibandingkan dengan kontrol yang menggunakan siklosporin A dan inosin yang diketahui dapat menghambat atau meningkatkan respon imun terhadap fungsi sel T dan B. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hanya cianidanol ((+)-catechin dan O-metil-derivatif (+)-3-methoxy-5,7,3',4'-tetrahydroxyflavan pada senyawa flavonoid dapat memberikan efek imunomodulator pada fungsi sel T dan sel B ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok palmitoyl-derivatif (+)-3-palmitoyl-5,7,3',4'-tetrahydroxyflavand dan kontrol ($p > 0,05$).

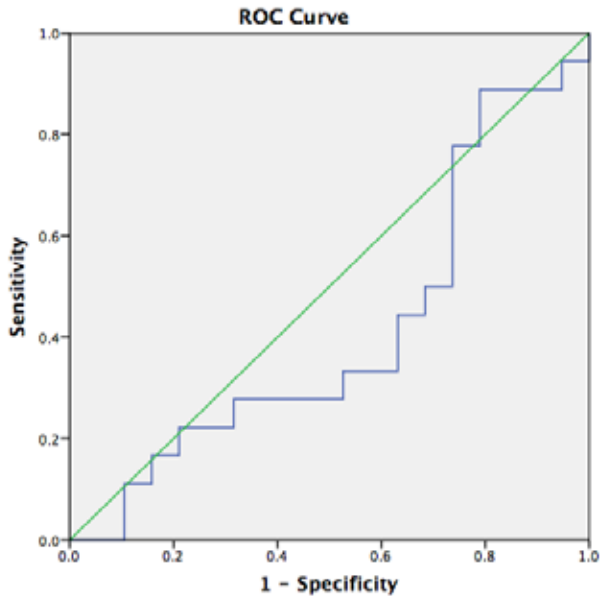
Penelitian oleh Nagarathna et al. (2014) di Karnataka College of Pharmacy India pada kelompok tikus albino wistar dan mencit albino Swiss yang diberikan ekstrak *Kigelia africana* yang mengandung senyawa flavonoid dosis 100 mg/kg/hari dan 200 mg/kg/hari serta kelompok kontrol yang diberikan Levamisol 2,5 mg/kg/hari menunjukkan peningkatan signifikan nilai titer hemaglutinasi yang menandakan peningkatan titer antibodi ($p < 0,05$). Molekul antibodi yang disekresikan oleh sel-sel plasma memicu respon imun humoral. Pada reaksi hipersensitivitas awal, antibodi antigen membentuk kompleks imun, yang diketahui menginduksi peradangan lokal dengan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, edema dan infiltrasi leukosit PMN. Peningkatan awal permeabilitas pembuluh darah serta masuknya neutrofil telah dianggap berasal dari komplemen fragmen C yang diaktifkan oleh kompleks imun ini (Gaur et al., 2009). Dalam uji reaksi hipersensitivitas tipe tertunda (DTH), respon DTH secara langsung berkorelasi dengan imunitas seluler (CMI). Mekanisme peningkatan DTH pada CMI dapat disebabkan oleh limfosit T. Ketika terdapat antigen akan diubah menjadi limfoblas dan mensekresikan berbagai molekul termasuk limfokin proinflamasi. Flavonoid dari *Kigelia Africana* menunjukkan peningkatan signifikan reaksi DTH dibandingkan dengan kelompok kontrol. Temuan dari penelitian

ini menunjukkan efek stimulasi secara keseluruhan flavanoid dari *Kigelia africana* baik imunitas humoral dan seluler (Nagarathna et al., 2014).

Penelitian Yano et al. (2006) di Kyushu University Jepang pada tikus jantan usia 8 minggu tentang pengaruh apigenin yang terkandung di dalam flavonoid selama dua minggu terhadap sistem imun C57BL/6N yang diukur dengan metode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) menunjukkan bahwa selama periode dua minggu tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p>0,05$) antara kelompok yang diberikan apigenin (perlakuan) $2,1\pm 0,1$ dengan kelompok yang tidak diberikan apigenin (kontrol) $4,3\pm 1,2$ untuk IgG, namun apigenin dapat mengurangi sitokin dalam inflamasi seperti regulated upon activation normal T cell expressed and secreted (RANTES) dan soluble tumor necros factor receptor I (TNFRI) pada tikus.

D. Pengaruh Ekstrak Daun Jambu Biji Berdasarkan Berat Penyakit atau Derajat Trombositopenia

WHO (2012) mengklasifikasikan derajat trombositopenia dalam dua kategori yaitu trombositopenia ringan (>50.000 sel/ μL) dan trombositopenia berat atau severe thrombocytopenia (<50.000 sel/ μL). Berdasarkan gambar 9 dan 10 menunjukkan pada pasien yang mengalami trombositopenia ringan atau berat pada demam hari ke-2 sampai demam hari ke-11 antar kedua kelompok selama dirawat menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan ($p>0,05$).



Gambar 16. Pengaruh pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji pada kadar trombositopenia pasien rawat inap RS PKU Muhammadiyah Wonosobo (periode Maret-Agustus 2018) berdasarkan hari demam

Kelainan hematologi pada DF dan DHF dapat berupa trombositopenia, leukopenia serta penekanan sumsum tulang, hal ini terjadi karena respon dari sistem imun terhadap infeksi dengue dan melibatkan proses interaksi beberapa sitokin proinflamasi (Rena et al., 2009). Berdasarkan gambar ROC curve dan Area Under the Curve (AUC) (gambar 9), menunjukkan secara visual dan angka berapa nilai prediksi dari kadar trombosit untuk memprediksikan tingkat keparahan DF dan DHF. Nilainya adalah 41,2% dengan IK95% antara 22,3% sampai dengan 60,2%. Pada infeksi dengue, leukopenia biasanya diikuti oleh trombositopenia. Leukopenia dapat untuk memprediksi periode kritis dari kebocoran plasma yang nantinya akan menyebabkan trombositopenia. Trombositopenia memiliki

peran penting dalam patogenesis infeksi dengue. Trombositopenia pada infeksi dengue terjadi melalui mekanisme supresi sumsum tulang, destruksi trombosit dan pemendekan masa hidup trombosit.

E. Keterbatasan Penelitian

1. Sampel yang digunakan tidak semua kalangan umur, hanya dilakukan pada pasien dewasa saja sehingga jumlah sampel yang didapatkan belum memenuhi sampel minimal.
2. Subjek DHF dianggap sama dari segi tingkat keparahannya (grade I,II,III,IV). Perbedaan tingkat keparahan penyakit juga akan mempengaruhi jumlah leukosit dan kadar IgG.
3. Pemeriksaan kadar IgG hanya setelah mendapat perlakuan.

Kesimpulan dan Saran

A. Kesimpulan

1. Jumlah leukosit antara kelompok yang diberikan terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji dan terapi standar (kontrol) tidak berbeda signifikan ($p>0,05$).
2. Kadar IgG antara kelompok yang diberikan terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji dan terapi standar (kontrol) tidak berbeda signifikan ($p>0,05$).

B. Saran

1. Dilakukan penelitian lanjutan dengan kriteria tingkat keparahan subjek yang sama.
2. Dilakukan penelitian dengan subjek penelitian yang lebih banyak.
3. Pemeriksaan kadar IgG dilakukan sebelum dan sesudah mendapat perlakuan untuk mengetahui pengaruh terapi.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, S. and Cunningham, C. (2011) 'NIH Public Access', 99(3), pp. 281–283. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60665-5.Assessment.
- Amin, P. et al. (2018) 'Dengue fever: Report from the task force on tropical diseases by the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine', *Journal of Critical Care*. Elsevier Inc., 43, pp. 346–351. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.11.003.
- Anker, M. and Arima, Y. (2011) 'Male-female differences in the number of reported incident dengue fever cases in six Asian countries', *Western Pacific Surveillance and Response*, 2(2), pp. e1–e1. doi: 10.5365/wpsar.2011.2.1.002.
- Berg, P. A. and Germany, W. (1984) 'Immunoenhancing Effect Of Flavonoid Compounds Lymphocyte Proliferation A N D Immunoglobulin Synthesis', 6(3).
- Depkes RI (2004) 'Tata Laksana DBD', *Tata Laksana Demam Berdarah Dengue Di Indonesia*, pp. 1–62. Available at: <https://silahuddinm.files.wordpress.com/2013/02/bk2007-g4.pdf>.
- Faizah, N. K. (2016) *Dengue Yang Menjalani Rawat Inap Di Rsu Kota Tangerang Selatan Tahun 2014-2015*.
- Gaur, K., Kori, M. L. and Nema, R. K. (2009) 'Comparative Screening of Immunomodulatory Activity of Hydro-alcoholic Extract of *Hibiscus rosa sinensis* Linn . and Ethanolic Extract of *Cleome gynandra* Linn', *Global Journal of Pharmacology*, 3(2), pp. 85–89.
- Hauser, W. E. and Remington, J. S. (1982) 'Effect of antibiotics on the immune response.', *The American journal of medicine*, 72(5), pp. 711–716. doi: 10.1016/0002-9343(82)90534-4.
- Ho, T.-S. et al. (2013) 'Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection', *Journal of Biomedical Science*. *Journal*

of Biomedical Science, 20(1), p. 75. doi: 10.1186/1423-0127-20-75.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2016) Profil Kesehatan Indonesia 2016, Profil Kesehatan Provinsi Bali. Available at: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Profil-Kesehatan-Indonesia-2016.pdf>.

Kementerian Kesehatan RI (2010) 'Demam Berdarah Dengue', Buletin Jendela Epidemiologi, 2, p. 48. doi: ISSN 2442-7659.

Kullu, A., Tabassum, W. and Sinha, M. (2014) 'Effects of Psidium guajava Aqueous Extract on Testosterone and Serum Lipid Profile of Albino Rats', 21(10), pp. 1893–1897. doi: 10.5829/idosi.mejsr.2014.21.10.84298.

Laily, N. et al. (2015) 'The Potency of Guava Psidium Guajava (L.) Leaves as a Functional Immunostimulatory Ingredient', Procedia Chemistry. Elsevier Ltd., 14, pp. 301–307. doi: 10.1016/j.proche.2015.03.042.

Li, Y. et al. (2016) 'Quercetin, inflammation and immunity', Nutrients, 8(3), pp. 1–14. doi: 10.3390/nu8030167.

Masihor, J. J. G., Mantik, M. F. J. and Mongan, A. E. (2013) 'Pada Pasien Anak Demam Berdarah Dengue', Jurnal e-Biomedik (eBM), 1, pp. 391–395.

Navolokin, N. A. et al. (2017) 'Effect of flavonoid-containing extracts on the growth of transplanted sarcoma 45, peripheral blood and bone marrow condition after oral and intramuscular administration in rats', Russian Open Medical Journal, 6(3), pp. 1–6. doi: 10.15275/rusomj.2017.0304.

Nurjannah (2010) 'Faktor-faktor yang berhubungan dengan derajat demam berdarah dengue dbd di kota makassar'.

P.K.M., N. et al. (2014) 'Evaluation of immunomodulatory activity of the flavanoid of *Kigelia africana*', International Journal of

- Pharmaceutical Sciences and Research, 5(10), pp. 4359–4365. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(10).4359-65.
- Phuong, C. X. et al. (2004) ‘Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the world health organization classification system helpful?’, *Am J Trop Med Hyg*, 70(2), pp. 172–179. doi: 70/2/172 [pii].
- Rasool, F. et al. (2014) ‘Evaluating Relationship Between White Blood Cells and Platelets During Recovery Phase In Dengue Hemorrhagic Fever Cases In Punjab, Pakistan: A Retrospective Study’, *Value in Health*, 17(7), pp. A536–A537. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1716.
- Rena, N. M. R. A., Utama, S. and Parwati, T. (2009) ‘Kelainan Hematologi pada Demam Berdarah Dengue’, *Journal Penyakit Dalam*, 10(3), pp. 218–225.
- Rivera, L. et al. (2008) ‘Quercetin ameliorates metabolic syndrome and improves the inflammatory status in obese Zucker rats’, *Obesity*, 16(9), pp. 2081–2087. doi: 10.1038/oby.2008.315.
- Setrkraising, K. et al. (2007) ‘D-dimer as an indicator of dengue severity’, *Asian Biomedicine*, 1(1), pp. 53–57.
- Shabbir, A. et al. (2016) ‘Immunostimulatory effect of methanolic leaves extract of *Psidium guajava* (Guava) on humoral and cell-mediated immunity in mice’, *Journal of Animal and Plant Sciences*, 26(5), pp. 1492–1500.
- Simmons, C. P. et al. (2012) ‘Dengue’, *N Engl J Med*, 366, pp. 1423–32. doi: 10.4103/jrcr.jrcr.
- Slifka, M. K., Pagarigan, R. R. and Whitton, J. L. (2000) ‘NK Markers Are Expressed on a High Percentage of Virus-Specific CD8+ and CD4+ T Cells’, *The Journal of Immunology*, 164(4), pp. 2009–2015. doi: 10.4049/jimmunol.164.4.2009.

- Tanra, A. A. M., Arkhaesi, N. and Hardian (2011) 'Korelasi Antara Lama Demam Universitas Diponegoro Tahun 2011', Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Tmb, B. and Mjt, C. (2018) 'Pharmaceutica Analytica Acta Platelet and Leukocyte Increasing Effects of *Syzygium cumini* (L .) Skeels (Myrtaceae) Leaves in a Murine Model', 9(5), pp. 5–10. doi: 10.4172/2153-2435.1000586.
- Valentino, B. (2012) Hubungan Antara Hasil Pemeriksaan Darah Lengkap dengan Derajat Klinik Infeksi Dengue pada Pasien Dewasa di RSUP Dr. Kariadi Semarang, Eprints. Available at: <http://eprints.undip.ac.id/37427/>.
- Wangsa, P. G. H. and Lestari, A. A. W. L. (2014) '1 1 , 2', pp. 1–7.
- WHO (2003) Prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever.
- WHO (2009) 'Clinical Diagnosis', DNA Sequence, pp. 1–19. doi: 10.1002/9781444340051.
- Williams, K. J. et al. (2017) 'Corticosteroids for the management of immune-related adverse events in patients receiving checkpoint inhibitors', *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, p. 107815521774487. doi: 10.1177/1078155217744872.
- World Health Organization (2009) 'Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control', *Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*, p. x, 147. doi: WHO/HTM/NTD/DEN/2009.1.
- World Health Organization (2012) *Handbook for clinical management of dengue*, Geneva: WHO.
- Yano, S. et al. (2006) 'Dietary apigenin suppresses IgE and inflammatory cytokines production in C57BL/6N mice', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(14), pp. 5203–5207. doi: 10.1021/jf0607361.

- Zandi, K. et al. (2011) 'Antiviral activity of four types of bioflavonoid against dengue virus type-2', *Virology Journal*. BioMed Central Ltd, 8(1), p. 560. doi: 10.1186/1743-422X-8-560.
- Zhan, J. et al. (2017) 'Effects of alfalfa flavonoids on the production performance, immune system, and ruminal fermentation of dairy cows', *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 30(10), pp. 1416–1424. doi: 10.5713/ajas.16.0579.

KAPSUL EKSTRAK DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava* Linn.) DAN FUNGSI HATI PASIEN *DENGUE FEVER* DAN *DENGUE HEMORAGIC FEVER* DI RUMAH SAKIT PKU MUHAMMADIYAH WONOSOBO

AKROM & AMALIA AGAMASI

INTISARI

Latar Belakang: Penderita DHF di 34 provinsi berjumlah 126,675 dan 1.229 orang diantaranya meninggal dunia, sementara *Incidence Rate* (IR) di Jawa Tengah 47,9 per 100.000 penduduk dengan *Case Fatality Rate* (CFR) sebesar 1,6. Pada pasien DHF kejadian hepatomegali sebesar 60% dan DF 40% pasien. Selain dapat menurunkan angka trombosit, juga dapat mempengaruhi nilai SGOT dan SGPT pada hati. Terdapat 96% pasien dengan infeksi *dengue* mengalami peningkatan kadar SGOT dan SGPT. Dilihat dari keamanan *Psidium guajava* Linn, toksisitas *P. guajava* dengan menghitung rata-rata dosis letal pada tikus Swiss dan tikus Wistar menyimpulkan bahwa tidak ada kematian dari dua model eksperimen dalam rentang dosis 2g/kg BB. Uji toksisitas akut pada tikus membuktikan *lethal dose* 50 (LD_{50}) ekstrak daun jambu biji lebih dari 5g/kg

Tujuan Penelitian: penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kapsul psidii yang berisi ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) terhadap aktivitas enzim (SGOT dan

SGPT) pasien DF dan DHF di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo.

Metode penelitian: penelitian ini adalah observasional analitik kohort prospektif menggunakan BBT (Bahan Biologis Tersimpan) berupa plasma darah pasien RS PKU Muhammadiyah Wonosobo dengan subyek penelitian sebanyak 37 pasien DF dan DHF periode Maret - Agustus 2018 yang terbagi menjadi kelompok yang mendapat terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji dan kelompok yang mendapat terapi standar saja. Kapsul psidii 3x2 kapsul selama 3-4 hari. Pemeriksaan dan pengujian kadar SGOT dan SGPT menggunakan spektrofotometri uv-vis. Analisis data dilakukan menggunakan *general linear model*.

Hasil penelitian: tidak terdapat perbedaan pemberian ekstrak daun jambu biji terhadap kadar SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji pada pasien DF dan pada pasien DHF dengan nilai p masing-masing 0,641 dan 0,223 pada pasien DF sedangkan pada pasien DHF nilai $p= 0,279$ dan 0,909. Pada nilai rata-rata terdapat perbedaan aktivitas enzim SGOT pada sebelum dan sesudah pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji.

Kesimpulan: Penggunaan kapsul ekstrak daun jambu biji dengan dosis 3x2 kapsul selama 3-4 hari pada kadar SGOT dan SGPT pasien DF dan DHF tidak berbeda signifikan ($p > 0.05$). Berdasarkan rerata kadar SGOT mengalami kenaikan setelah pemberian ekstrak duan jambu biji.

Kata kunci: *Dengue Fever*; *Dengue Hemorrhagic Fever*; kapsul ekstrak daun jambu biji, SGOT SGPT

PENDAHULUAN

Dengue Hemmorrhagic Fever (DHF) masih merupakan salah satu permasalahan kesehatan masyarakat yang utama di Indonesia. Pada tahun 2015 terdapat 126,675 penderita DHF di 34 provinsi dan 1.229 orang diantaranya meninggal dunia, sementara *Incidence Rate* (IR) di Jawa Tengah 47,9 per 100.000 penduduk dengan *Case Fatality Rate* (CFR) sebesar 1,6 (Dinas Kesehatan (Dinkes), 2015; Kementerian Kesehatan (Kemenkes), 2016). Terkait dengan permasalahan ekonomi, kasus ini menyita perhatian pada masalah biaya dan beban ekonomi di Asia Tenggara. Departemen Kesehatan Filipina melaporkan 842.867 kasus dengue yang didiagnosis secara klinis, menghabiskan biaya pengobatan langsung pada tahun 2012 sebesar \$345 juta dolar Amerika Serikat (\$3,26 per kapita), angka tersebut 54% lebih tinggi dari perkiraan sebelumnya tanpa biaya khusus. Kasus rawat jalan menangani 35% kasus (mewakili 10% biaya langsung), sedangkan rawat inap melayani 65% kasus (Edillo *et al.*, 2015).

Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn.) memiliki komponen senyawa tanin dan flavonoid yang dinyatakan sebagai quersetin yang dapat menghambat aktivitas enzim *reverse transcriptase* sehingga dapat menghambat pertumbuhan virus dengue. Infeksi dengue, selain menyebabkan penurunan trombosit, leukopenia dan peningkatan hematokrit, juga dapat menyebabkan gangguan fungsi hati yang ditandai dengan peningkatan SGPT (*Serum Glutamic Pyruvate Transaminase*) dan SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*). SGOT dan SGPT adalah metabolit didalam tubuh yang dipengaruhi oleh adanya infeksi virus. Penelitian yang dilakukan Itha *et al.*, (2005) India, during September-December 2003, we looked for evidence of liver dysfunction among patients with dengue fever. Results: A total of 45 patients with dengue fever (age range, 7-65

years; median 33 years; 29 men; 39 adults di India pada 43 pasien infeksi *dengue* dewasa (96 %) mengalami peningkatan kadar SGPT dan SGOT. Penelitian yang dilakukan oleh Darmawan *et al* (2015) di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya pada 162 sample bahwa rata-rata nilai SGPT dan SGOT pada penderita *dengue fever* (DF) lebih kecil dibandingkan DHF. Ekstrak daun jambu biji, selain memiliki aktivitas dalam peningkatan trombosit, juga memiliki aktivitas lain sebagai hepatoprotektor. Penelitian mengenai efek hepatoprotektif jambu biji (*Psidium guajava* L.) pada sembilan sel hati tikus yang diinduksi etanol dan aseton dengan dosis 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ selama 24 jam menunjukkan bahwa ekstrak dan jambu biji memiliki aktivitas hepatoprotektif, meskipun ekstrak menggunakan air panas dilaporkan memiliki efek yang lebih besar dan menurunkan sitotoksitas. Pada uji toksisitas *P. guajava* dengan ekstrak air dalam konsentrasi 500 $\mu\text{g} / \text{mL}$ menghasilkan sel dengan tingkat kelangsungan hidup sekitar 94%, dan tidak ada toksisitas terjadi pada konsentrasi 500 $\mu\text{g} / \text{mL}$ atau lebih rendah, secara signifikan. Namun, sel yang diobati dengan 400 $\mu\text{g} / \text{mL}$ dan 200 $\mu\text{g} / \text{mL}$ ekstrak air panas memiliki viabilitas sel sekitar 92% dan 96%, tetapi tidak ada toksisitas yang signifikan terjadi pada 9 klon sel hati di konsentrasi 400 $\mu\text{g} / \text{mL}$ atau lebih rendah (Chen *et al.*, 2011).

Ekstrak daun jambu biji dengan dosis 500 mg/kg secara per oral berdasarkan uji histologi jaringan hepar mendukung hepatoproteksi pada penyakit hati kronis sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak dan jambu biji memiliki aktivitas hepatoprotektif yang baik. Pada uji toksisitas akut *P. guajava* dengan dosis 2000 mg/kg po tidak menimbulkan mortalitas apapun. (Roy *et al*, 2006). Penelitian toksisitas *P. guajava* lainnya dilakukan oleh Gutiérrez *et al* (2008) dengan menghitung rata-rata dosis letal pada tikus Swiss dan pada tikus Wistar menyimpulkan bahwa tidak ada kematian dari dua model

eksperimen dalam rentang dosis sampai 2g/kg BB. Uji toksisitas akut pada tikus membuktikan *lethal dose* 50 (LD₅₀) ekstrak daun jambu biji lebih dari 5g/kg. *Psidium guajava* telah banyak digunakan untuk terapi penunjang DHF dan telah teruji keamanannya untuk fungsi hati pada uji praklinik. Penelitian mengenai EP pada pasien DHF sudah banyak dilakukan. Daftar penelitian EP pada pasien DHF disajikan pada Tabel.

Tabel I. Keaslian Penelitian

Peneliti	Judul penelitian	Metode	Outcome	Kesimpulan
Roy <i>et al.</i> , 2005	Aktivitas hepatoprotektor pada ekstrak daun jambu biji	<i>In vitro</i>	Kadar ALT, AST, ALP, dan bilirubin dianalisa dengan ANOVA	Dosis ekstrak daun jambu biji menunjukkan aktivitas hepatoprotektor pada tikus yang mengalami kerusakan hati kronis maupun akut yang diinduksi CCl ₄ , paracetamol, dan thioacetamide
Taju <i>et al.</i> , 2011	Evaluasi aktivitas hepatoprotektor dan antioksidan ekstrak daun jambu biji terhadap cedera hati pada tikus yang diinduksi acetaminophen	<i>In vitro</i>	Parameter AST,ALT,ALP dan bilirubin dianalisa dengan menggunakan one way ANOVA <i>Bonferroni's multiple comparison test post hock test</i>	<i>Psidium guajava</i> memiliki potensi sebagai hepatoprotektor terhadap stres oksidatif dan toksisitas hati pada tikus yang dibuktikan dengan kemampuannya mengurangi aktivitas enzim.

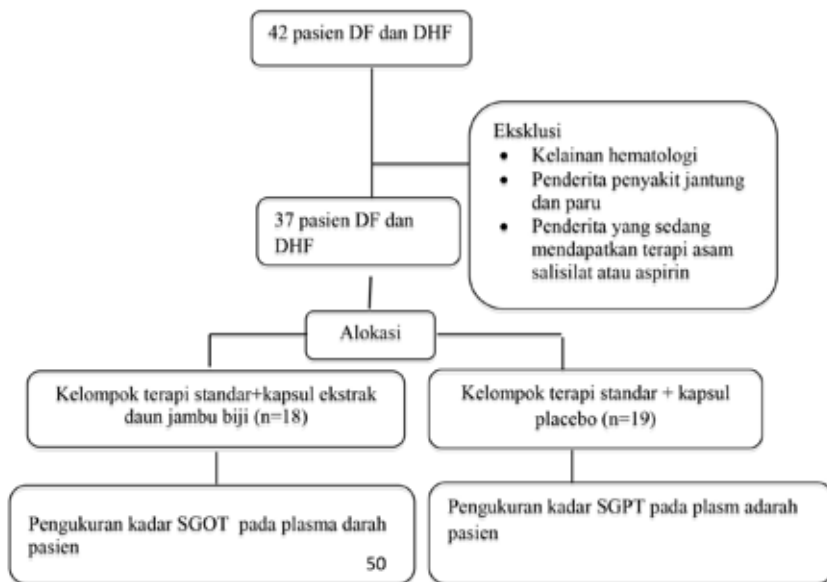
Udem <i>et al.</i> , 2011	Efek ekstrak kloroform daun <i>Psidium guajava</i> Linn (Myrtaceae) terhadap hematologi dan biokemikal parameter pada tikus	<i>In vitro</i>	Kadar ALT, ALT, ALP dianalisa menggunakan prosedur outline oleh (Steel and Torrie 1980)	Tidak terdapat efek samping yang serius atau mengancam jiwa pada hematologi dan biokimia tikus yang diberi <i>P.guajava</i> namun terdapat peningkatan yang signifikan pada aktivitas enzim
Gitierrez <i>et al.</i> , 2008	<i>Psidium guajava: review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology</i>	<i>In vitro</i> (mean lethal dose)	Menghitung rata-rata dosis letal pada tikus Swiss dan pada tikus Wistar dalam rentang dosis sampai 2g/kg BB	Uji toksisitas akut pada tikus membuktikan <i>lethal dose</i> 50 (LD ₅₀) ekstrak daun jambu biji lebih dari 5g/kg.

Rumusan Masalah penelitian ini adalah (i) Apakah pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) dapat mempengaruhi kadar SGOT pada pasien DF dan DHF? (ii) Apakah pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) dapat mempengaruhi kadar SGPT pada pasien DF dan DHF?

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk jenis penelitian observasional analitik dengan design penelitian kohort (prospektif).



Gambar 17. Rancangan Penelitian

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo. Analisis parameter kadar SGOT dan SGPT dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Universitas Gadjah Mada Yogyakarta dengan menggunakan plasma yang terhitung dari periode bulan Maret – Agustus 2018.

Subyek Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah penderita rawat inap bangsal penyakit dalam RS PKU Muhammadiyah Wonosobo dengan

diagnosa DF dan DHF yang ditegakkan berdasarkan kriteria WHO terdiri dari kriteria klinis dan laboratoris. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah penderita dewasa rawat inap di bangsal penyakit dalam RS PKU Muhammadiyah Wonosobo dengan diagnosa DF dan DHF yang ditegakkan berdasarkan kriteria WHO yang memenuhi kriteria inklusi bulan Juni - Agustus 2018. Kriteria inklusi Subyek penelitian adalah (i) Penderita DF dan DHF ICD 9 dan 10, (ii) Dirawat di bangsal penyakit dalam RS PKU Wonosobo dan (iii) Bersedia dilibatkan dalam penelitian. Kriteria eklusi adalah (i) Penderita kelainan hematologis, (ii) Penderita penyakit jantung dan paru, (iii) Penderita yang sedang mendapatkan terapi asam salisilat atau aspirin dan (iv) Menggunakan terapi lain yang mengandung ekstrak daun jambu biji dalam bentuk sediaan lain.

Instrumen dan Bahan Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah CRF (*Case Record Form*), *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 16 dan Spektrofotometer UV-Vis tipe microlab 300. Operasionalisasi alat dilakukan oleh tenaga terlatih. Bahan uji yang digunakan pada penelitian ini yaitu kapsul psidii yang berisi ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) yang diproduksi oleh PT. Dexa Medica dan diperoleh dari bagian farmasi RS PKU Muhammadiyah Wonosobo serta placebo berupa kapsul berisi amilum.

Variabel Penelitian

1. Variable Tergantung : SGOT dan SGPT
2. Variable Bebas : Kapsul ekstrak daun jambu biji dan kapsul plasebo

Definisi Oprasional

1. Ekstrak daun jambu biji berupa kapsul Psidii@ yang mengandung ekstrak daun jambu biji 71,4% dan amilum hingga 100% atau setara dengan ekstrak daun jambu biji 500 mg.
2. Terapi standar adalah terapi berdasarkan clinical pathway rumah sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo yang merujuk pada pedoman WHO yaitu pemberian cairan, pemberian antipiretik, antiemetik, dan terapi simptomatik sesuai keluhan pasien
3. Usia pasien adalah selisih antara tahun kelahiran dan tahun penelitian yang dihitung dalam satuan tahun.
4. Jenis kelamin disebutkan untuk pasien yang terbagi dalam jenis perempuan dan laki-laki.
5. Hari demam adalah menunjukkan hari pasien demam dihitung sebelum masuk rumah sakit.
6. Manifestasi klinik merupakan keluhan (demam, mual, muntah, pusing, nyeri sendi, lemas, perdarahan) yang tercatat pada lembar pemeriksaan IGD dalam rekam medik.
7. Kadar SGOT dan SGPT awal yang merupakan pemeriksaan pertama kali setelah pasien diperiksa di IGD. Data diperoleh dari CRF dan form pemeriksaan darah rutin atau darah lengkap di rekam medik.
8. *Case Record Form* adalah lembar catatan pasien selama dirawat dirumah sakit.
9. BBT adalah sampel darah berupa plasma yang disimpan pada suhu -20 C selama kurang dari 6 bulan.

Prosedur Penelitian

Tahapan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Tahap persiapan dan penyusunan laporan

Tahap ini diawali dengan *survey* di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo, untuk mengetahui prevalensi penyakit DF dan DHF. Selanjutnya menyusun proposal penelitian dan melakukan konsultasi dengan pembimbing dan diakhiri dengan ujian proposal.

2. Tahap pelaksanaan

Penelitian ini dimulai pada bulan Juni sampai Agustus 2018 setelah mendapatkan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari komite etik penelitian UAD. Pengambilan data dilakukan secara prospektif dengan menganalisa plasma darah pasien dewasa yang didiagnosis DF dan DHF dirawat inap rumah sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo. Adapun prosedurnya sebagai berikut :

- a. Perekrutan subyek dengan meminta bantuan tenaga medis lain untuk menginformasikan apabila terdapat pasien dewasa dengan *suspect* DF maupun DHF.
- b. Mengecek kembali catatan rekam medis untuk memastikan bahwa pasien tersebut memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.
- c. Mendatangi pasien untuk meminta kesediaannya untuk ikut serta pada penelitian ini dengan menunjukkan *Inform Consent*. Data *baseline* pasien dicatat dalam CRF dan untuk menjaga kerahasiaan, identitas subyek diganti menggunakan kode.
- d. Melakukan koordinasi dengan penulis resep untuk menambahkan kapsul ekstrak daun jambu biji selain terapi standar yang diterima pasien.

- e. Peneliti memberikan informasi kepada petugas farmasi rawat inap bahwa terdapat pasien yang masuk kedalam subyek penelitian.
 - f. Penggolongan subyek penelitian secara random dengan double blind dimana antara *observer* (peneliti atau penulis resep) dan subyek tidak mengetahui perlakuan yang diberikan. Randomisasi dilakukan oleh petugas farmasi. Petugas farmasi rawat inap akan mencatat dan memberi nomor setiap pasien yang masuk dengan diagnosis DF dan DHF dicatat berdasarkan tanggal masuk dan dinomori mulai dari nomor urut 1. Pada penelitian ini diasumsikan pasien dengan nomor urut ganjil (1, 3, 5, 7 sampai 37) akan dimasukkan kedalam kelompok perlakuan dan nomor urut (2, 4, 6 sampai 36) akan dimasukkan kedalam kelompok kontrol. Pemberian kode tersebut tidak dibuka melainkan setelah penelitian selesai.
 - g. Pemberian intervensi dilakukan setelah petugas farmasi rawat inap mengelompokkan subyek yang masuk kedalam kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Kelompok perlakuan diberikan kapsul ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) dan kelompok kontrol diberikan kapsul plasebo yang berisi amilum, diberikan secara *one daily dose* (ODD) dengan dosis 3x2 kapsul selama 3-4 hari. Perawat memastikan pasien sudah minum obat dengan memberi tanda *checklist* dan waktu minum obat pada form pemberian obat di rekam medis.
3. Tahap pengambilan, distribusi dan penyimpanan sampel
- a. Pemberian label pada tabung EDTA yang meliputi identitas pasien: nama, nomor rekam medis dan waktu pengambilan sampel.

- b. Pengambilan darah pasien yang dilakukan oleh perawat sesuai prosedur aseptis.
 - c. Sampel darah di sentrifuge pada kecepatan 3000 rpm selama 5 menit pada suhu ruang.
 - d. Bagian plasma diambil kemudian dimasukkan kedalam mikrotube 1,5 mL yang telah diberi identitas sampel.
 - e. Sampel dikirim ke Laboratorium Patologi Klinik UGM yang disimpan dalam cooling box dilengkapi dengan ice gel untuk menjaga agar suhu tetap stabil stabil (18-25°C).
 - f. Sampel disimpan di kulkas pada suhu -20 °C dan dikontrol dengan termometer hingga jumlah sampel terpenuhi
4. Analisis kadar SGOT dan SGPT
- a. Analisis kadar SGOT dan SGPT menggunakan Spektrofotometri Uv-Vis seri microlab 300. Analisis diawali dengan penyiapan reagen. Untuk reagen pada pemeriksaan SGOT dan SGPT tidak sama. Masing-masing pengujian membutuhkan 2 reagen R1 dan R2. Pertama menyiapkan sampel plasma sebanyak 50 mcL pada tabung kemudian mengambil R1 dan R2 dengan perbandingan 4:1 dan campur kedalam tabung. Setelah itu dihomogenkan dan didiamkan selama 1 menit sambil digenggam agar sesuai dengan suhu tubuh. Setelah 1 menit kemudian dicek pada spektrofotometri. Pada pengukuran SGOT dan SGPT tidak menggunakan blanko dikarenakan melalui proses kinetik.
5. Tahap akhir penelitian
- a. Penyusunan naskah publikasi penelitian
 - b. Diseminasi hasil penelitian kepada pihak rumah sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo, pembaca atau kepada peneliti selanjutnya.

Analisis Data

Pengolahan data dilakukan dengan bantuan program komputer menggunakan program SPSS versi 16. Analisis data dilakukan dengan:

1. Analisis univariat

Merupakan analisis yang dilakukan untuk satu variabel. Analisis univariat bertujuan untuk mendeskripsikan karakteristik masing-masing variabel yang diteliti. Analisis univariat dalam penelitian ini digunakan untuk mendeskripsikan karakteristik demografi subyek penelitian meliputi usia, jenis kelamin, keluhan, suhu, hari demam, nilai SGOT awal dan SGPT awal pasien.

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui hubungan yang signifikan antara dua variabel yaitu antara variabel bebas dengan variabel terikat. Analisis bivariat dilakukan pada dua variabel yang diduga berhubungan dan berkorelasi. Uji yang digunakan adalah *chi square*, *independent t- test* tidak berpasangan dan uji *General Linear Model*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Gambaran Umum

Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret – Agustus 2018 di ruang rawat penyakit dalam Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo. Total pasien selama Maret-Agustus 2018 sebanyak 42 pasien usia dewasa yang terdiagnosis DF dan DH. Dari 42 pasien DF dan DHF hanya 37 pasien yang masuk dalam kriteria inklusi. Terdapat 5 pasien yang di ekklusi dengan alasan 1 pasien mengalami kelainan hematologi (bisitopenia) dan 4 lainnya APS. Berdasarkan 37 pasien, terdapat 18 pasien yang mendapat terapi kapsul ekstrak

daun jambu biji dan 19 pasien tidak mendapat terapi ekstrak daun jambu biji.

Tabel II. Jumlah Pasien *Dengue Fever* dan *Dengue Hemorrhagic Fever* selama Maret-Agustus 2017 di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo

Bulan	Jumlah	Presentase (%)
Maret	2	4,76
April	11	26,19
Mei	8	19,05
Juni	7	16,67
Juli	12	28,57
Agustus	2	47,6

Karakteristik pasien dalam penelitian

Karakteristik pasien pada penelitian ini meliputi jenis kelamin, usia, suhu awal, kadar SGOT dan SGPT awal, hari demam, kadar trombosit awal serta keluhan yang terbagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok yang mendapat terapi standar dan kapsul ekstrak daun jambu biji (n=18) serta kelompok yang mendapatkan terapi standar saja atau kontrol (n=19) yang dilaporkan dalam mean±SD, jumlah (n) atau frekuensi (%). Nilai p menunjukkan signifikansi statistik perbedaan antar kelompok. Berikut adalah karakteristik pasien DF dan DHF dewasa di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo.

Tabel III. Karakteristik Pasien DF dan DHF Dewasa Rawat Inap di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo Bulan Maret-Agustus 2018

Karakteristik Pasien	terapi standar+ kapsul ekstrak daun jambu biji (n=18)	terapi standar (kontrol) (n=19)	P value
Laki-laki (n,%)	10 (47.60)	11 (52.40)	1.000

Usia (mean±SD)	42.22±14.83	37.53±14.48	0.491
Suhu (mean±SD)	37.18±0.72	37.63±0.96	0.125
Kadar SGOT awal	64.61±36.68	70.21±55.38	0.721
Kadar SGPT awal	44.88±22.98	57.57±55,87	0.377
Hari Demam	4.00±0.90	3.68±0.82	0.274
Keluhan			
Demam (n,%)	18 (100)	19 (100)	0.468
Mual muntah (n,%)	10 (55.55)	8 (42.11)	
Sakit kepala (n,%)	10 (55.55)	8 (42.11)	
Nyeri ulu hati (n,%)	4 (22.22)	3 (15.79)	
Nyeri sendi (n,%)	0 (0)	4 (21.05)	
Lemas (n,%)	5 (27.78)	6 (31.58)	
Pendarahan (mimisan, gusi, hematuria, melena)	0 (0)	1 (5.26)	
Diare/ BAB cair	1 (5.55)	2 (10.52)	
Batuk	1 (5.55)	2 (10.52)	
Kesemutan	0 (0)	1 (5.26)	
Myalgia	1 (5.55)	3 (15.79)	
Sulit BAK	0 (0)	1 (5.26)	
Sesak	1 (5.55)	0 (0)	

Subyek pada penelitian ini dapat dikelompokkan sesuai dengan karakteristik sebagai berikut:

1. Jenis kelamin

Jenis kelamin pasien diketahui bahwa penderita laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan yaitu sebanyak 21 orang (56,75%) sedangkan perempuan sebanyak 16 orang (43,24%) dengan nilai $p > 0,05$. Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya pasien yang terdiagnosa DF dan DHF sebanyak 162 penderita, pada *dengue fever* banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan dengan presentase sebesar 68,30% untuk laki-laki dan 31,70% perempuan begitu pula pada penderita *dengue hemorrhagic fever* 67 (57,26%) laki-laki dan

50 (42,74%) perempuan (Darmawan, 2015) Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Mehboob *et al* (2012) di Pakistan dari total 74 penderita *dengue*, 52 (70,27%) berjenis kelamin laki-laki dan 22 (29,72%) berjenis kelamin perempuan. Penelitian surveilans yang dilakukan oleh Anker *et al* (2011) pada rentang 10 tahun yang dilakukan pada enam negara yaitu Singapura, Filipina, Sri Lanka, Malaysia, Kamboja dan Laos menunjukkan bahwa jumlah kasus *dengue* lebih banyak terjadi pada laki-laki dibanding perempuan pada kelompok umur > 15 tahun.

2. Usia

Kelompok usia pada penelitian ini menunjukkan bahwa penderita DF dan DHF memiliki rerata usia pasien pada kelompok yang mendapat terapi standar dan kapsul ekstrak daun jambu biji yaitu 42 tahun sedangkan pada kelompok terapi standar saja yaitu 37 tahun dengan nilai $p=0,291$. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan usia antar kelompok ($p>0,05$). Penelitian oleh Mehboob (2012) angka kejadian *dengue fever* paling banyak terjadi pada usia 11- 30 tahun sebesar 60%, usia 31-50 sebesar 31,08% dan paling sedikit pada usia 51-70 tahun sebesar 8,10%. Hasil penelitian di India yang dilakukan oleh Chhina *et al* (2008) records of 214 serologically confirmed cases of dengue infection with available biochemical liver tests, admitted to our tertiary-care institute, were analysed. Patients were classified as classical dengue fever (DF bahwa rata-rata usia pasien yang mengalami infeksi *dengue* adalah 31,6 tahun pada *range* usia 15 sampai 80 tahun dengan kelompok usia terbanyak 21-30 tahun.

3. Kadar SGOT dan SGPT awal

Berdasarkan data (tabel III) diketahui nilai *base line* rerata aktivitas enzim SGOT awal pasien kelompok yang diterapi kapsul ekstrak daun jambu biji yaitu 64 (U/L) sedangkan pada

pasien yang tidak diberi terapi ekstrak daun jambu biji rerata aktivitas enzim SGOT sebesar 70 (U/L). Aktivitas enzim SGOT awal antar kelompok tidak berbeda signifikan karena nilai $p > 0,05$. Untuk rerata aktivitas enzim SGPT awal pasien pada kelompok yang diberi terapi ekstrak daun jambu biji sebesar 44 (U/L) dan yang tidak diberikan terapi sebesar 57 (U/L). Kelainan hati yang terjadi karena infeksi *dengue* diakibatkan oleh infeksi virus pada sel hati atau akibat dari disregulasi dan respon imun terhadap virus (Seneviratne, Malavige and de Silva, 2006). Virus *dengue* dapat menyebabkan aktivitas enzim transaminase meningkat 1-1,5 kali dengan aktivitas enzim SGOT lebih tinggi dibanding SGPT (Lex et al, 2001 & Smith et al 2009). Penelitian tersebut menghasilkan aktivitas enzim SGOT pasien dengan disfungsi hati mengalami peningkatan yang signifikan pada fase demam < 72 jam dan saat suhu mereda dengan nilai $p = 0,05$. Pada hasil analisis bivariat pembesaran hati lebih sering terjadi pada pasien dengan disfungsi hati, namun pada analisis multivariat memberikan penjelasan bahwa hepatomegali bukan *variable independen* yang dapat menjadi prediksi adanya disfungsi hati.

4. Keluhan pasien

Berdasarkan data (tabel III) dapat diketahui dari keluhan yang paling sering terjadi pada pasien DF dan DHF yaitu 37 pasien mengalami demam (100%), mual-muntah (48,64%), sakit kepala (48,64%), nyeri ulu hati (18,91%), nyeri sendi (10,81%), lemas (29,72%), pendarahan (mimisan, gusi, hematuria, melena) 2,70%, diare 8,10 %, batuk (8,10%), kesemutan (2,70%), meriang (10,81%), susah BAK dan sesak (2,70%). WHO (2012) menyebutkan bahwa gejala klinis pada pasien DF dan DHF yaitu demam, sakit kepala, manifestasi hemoragik, nyeri ulu hati, yang dapat dikaitkan dengan terjadinya peningkatan SGPT serta mual

muntah (WHO, 2012). Guilarde (2008) juga menyebutkan bahwa *dengue fever* didefinisikan sebagai penyakit demam akut yang diikuti dengan lebih dari dua gejala seperti sakit kepala, nyeri otot, nyeri sendi, *rash*, dan manifestasi hemoragik (Guilarde *et al.*, 2008).

5. Suhu awal dan hari demam

Berdasarkan data (tabel III) rerata suhu awal pasien masuk rumah sakit pada kelompok pasien yang mendapat terapi standar + kapsul ekstrak daun jambu biji $37,18^{\circ}\text{C}$ dan pada kelompok terapi standar (kontrol) $37,63^{\circ}\text{C}$. Untuk hari demam, pasien mengalami demam rata-rata 4 hari pada dua kelompok tersebut. WHO (2012) menyebutkan pada fase demam biasanya akan berlangsung 2-7 hari disertai dengan keluhan.

6. Terapi standar

Terapi standar yang diterima oleh pasien berdasarkan *clinical pathway* rumah sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo merujuk pada pedoman pengobatan DF/DHF oleh WHO (2012). Berdasarkan data (tabel IV) diketahui bahwa terapi standar yang diterima oleh pasien tidak terdapat perbedaan antar kelompok dengan signifikansi $p = >0,05$. Terapi standar meliputi pemberian cairan kristaloid isotonik, cairan koloid, antipiretik, antiemetik dan steroid. Tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap terapi standar antara kedua kelompok menunjukkan bahwa pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji yang memiliki ($p < 0,05$) sehingga memberi penjelasan bahwa pada penelitian ini tidak ada faktor perancu dari terapi lain yang diterima pasien.

Tabel IV. Profil terapi pasien DF dan DHF di Rumah Sakit PKU Wonosobo

Nama Obat	Kelompok terapi standar+KEDJB (n=18)	Kelompok terapi standar (n=19)	P value
Cairan kristaloid			0,358
NaCl	9 (50%)	9 (50%)	
RL	7 (43,8%)	9 (56,2%)	
Asering	2 (100%)	0	
Cairan koloid			1,000
HES	0	1 (100%)	
Antipiretik			0,320
Paracetamol	13 (56,5%)	10 (43,5%)	
Paracetamol+NAC	1 (20%)	4 (80%)	
Analgesic			0,579
NSAID	6 (46,2%)	7 (53,8%)	
Opioid	1 (100%)	0	
GI protector			0,326
PPI	4 (26,7%)	11 (73,3%)	
H2-Bloker	3 (75,0%)	1 (25%)	
Sukralfat	0	1 (100%)	
PPI+sukralfat	5 (62,5%)	3 (37,5%)	
PPI+H2 bloker	1 (100%)	0	
Antasida + H2 bloker	1 (100%)	0	
PPI+sukralfat+H2 bloker	2 (66,7%)	1(33,3%)	
Antiemetic			0,491
Ondansetron	9 (45,0%)	11 (55,0%)	
Metoclopramide	0	1 (100%)	
steroid			0,146
Dexamethasone	2 (100%)	0	
Metilprednisolon	5 (33,3%)	10 (66,7%)	
Antibiotik			0,372
Inj Ceftriaxone 2x1 gr	11 (57,9%)	8 (42,1%)	

Inj cefotaxime 2x1 gr	1 (50%)	1 (50%)	
Inj Metronidazole 3x500 mg	1 (100%)	0	
Inj Ciprofloxacin 2x1 gr	0	1 (100%)	
Cefixime	1 (100%)	0	
Anti diare			0,132
adsorben	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
L-Bio	0 (0%)	2 (100%)	
L bio+ adsoben		3 (100%)	
Kapsul ekstrak daun jambu biji	37 (100%)	0	0,000
Anti-trombolitic			0,486
Inj asam tranexamat	0	2 (100%)	

Berdasarkan data karakteristik pasien diketahui untuk seluruh variable menunjukkan tidak adanya perbedaan antar kelompok ($p > 0,05$) termasuk terapi kurkuma tablet yang diperoleh pasien sebagai hepatoprotektor tidak memiliki perbedaan antara kelompok hal ini menunjukkan kemiripan karakteristik pada pasien yang dilibatkan dalam penelitian. Penelitian yang dilakukan oleh Salama *et al* (2013) mengenai aktivitas Curcuma Longa sebagai hepatoprotektor pada tikus yang diinduksi dengan tioksetamide pada dosis 2 g/kg dan 5g/kg selama 15 hari pengobatan menunjukkan bahwa status normal hati dapat dipertahankan. Pada penelitian ini terapi kurkuma diberikan pada pasien hanya 3-5 hari saja.

Analisa Aktivitas Enzim SGOT dan SGPT

Kadar SGOT dan SGPT pasien DF dan DHF pada data (tabel V) menghasilkan nilai $p = 0,641$ untuk SGOT pada DF dan $p = 0,270$ untuk SGOT pada DHF, sedangkan SGPT pada DF nilai $p = 0,223$ dan

pada DHF 0,909 dengan demikian tidak ada perbedaan kadar SGOT dan SGPT antar kelompok pada sebelum terapi dan sesudah terapi pada pasien DF dan DHF. Rerata kadar SGOT pada penyakit DF sesudah terapi lebih tinggi dibanding sebelum terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji sedangkan pada DHF mengalami penurunan sedangkan pada kadar SGPT pada pasien DF dan DHF sesudah terapi standar+ kapsul ekstrak daun jambu biji mengalami penurunan. Terdapat pasien yang sebelumnya telah memiliki gangguan hati dengan kadar SGOT 238 U/L sebelum pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji namun terjadi penurunan setelah pemberian ekstrak daun jambu biji menjadi 200 U/L. Penelitian serupa dilakukan oleh (Udem *et al.*, 2011) menggunakan tikus sebagai hewan uji yang diberi ekstrak kloroform *Psidium guajava* Linn. dengan dosis 24,3mg/ml pada kelompok 2 dan 45,9 mg/ml pada kelompok 3 dan kelompok 1 sebagai kontrol yang diberikan secara oral selama 28 hari. Hasil pengukuran AST dan ALT terjadi peningkatan kadar AST pada kedua kelompok perlakuan. Pada hasil analisis peningkatan ini tidak signifikan diantara kelompok 2 dan kelompok 3 sedangkan dibandingkan dengan kontrol memiliki nilai $p < 0,05$. Peningkatan aktivitas AST pada penelitian ini dikarena adanya sesuatu gangguan pada hati dan kemungkinan pada jaringan tubuh lainnya. Penelitian Anggraini dan Nasution (2013) mengemukakan pada demam bukan *dengue* kadar SGOT dan SGPT meningkat 1-3x nilai normal sedangkan pada demam positif *dengue* kadar SGOT meningkat 1-3 kali nilai normal, namun pada kadar SGPT masih dalam batas normal dengan nilai $p = 0,022$. Kadar SGPT dan bilirubin jarang meningkat pada pasien *dengue fever* dibandingkan dengan kadar SGOT (Itha *et al.*, 2005).

Tabel V. Perbedaan kadar SGOT dan SGPT antara kelompok terapi standar + kapsul ekstrak daun jambu biji dan terapi standar (kontrol) berdasarkan penyakit

SGOT		Kelompok 1	Kelompok 2	<i>p value</i>
DF	Pre	53±(2,55)	71±(6,02)	0,641
	Post	64±(3,96)	62±(3,77)	
DHF	Pre	102±(4,88)	67±(4,46)	0.233
	post	99±(4,33)	53±(3,01)	

Keterangan:

Kelompok 1= terapi standar + kapsul ekstrak daun jambu biji

Kelompok 2= terapi standar + placebo (kontrol)

SGPT		Kelompok 1	Kelompok 2	<i>p value</i>
DF	Pre	45±(2,56)	57±(5,63)	0,270
	Post	30±(2,79)	50±(5,45)	
DHF	Pre	42±(1,13)	52±(3,97)	0,909
	post	35±(1,29)	35±(9,54)	

Keterangan:

Kelompok 1= terapi standar + kapsul ekstrak daun jambu biji

Kelompok 2= terapi standar + placebo (kontrol)

Pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji sebagai terapi suportif dilakukan selama pasien dirawat di rumah sakit. Penelitian yang dilakukan Taju et al (2011) mengenai evaluasi aktivitas ekstrak daun jambu biji sebagai hepatoprotektor dan antioksidan pada tikus yang diinduksi paracetamol bahwasanya efek hepatoprotektor pada ekstrak daun jambu biji memiliki kolerasi terhadap penurunan aktivitas enzim serum dan memiliki status antioksidan. *Psidium guajava*. Linn selain aman, murah dapat dijadikan sebagai pengobatan alternatif

kemopreventif dan proteksi pada manajemen penyakit hati. Penelitian ini dilakukan pada tikus dengan dosis 500 mg/kg BB dengan lama pemberian selama 10 hari. Penelitian lain di India pada tikus yang diinduksi menggunakan CCl₄, Psidium Guajava menunjukkan aktivitas sebagai hepatoprotektor dengan lama pemberian selama 9 hari (Roy et al., 2006).

Hati adalah salah satu dari sekian banyak organ yang menjadi target virus *dengue*. Virus *dengue* diduga masuk ke aliran darah dan sel *Langerhans* epidermal dan keratinosit pada inokulasi nyamuk (Martina et al., 2009). Sel yang terinfeksi akan bermigrasi menuju kelenjar getah bening melalui sistem limfatik dan mencapai ke makrofag hati. Replikasi virus *dengue* terjadi pada hepatosit dan sel kuppfer. Nekrosis hepatosit yang dimediasi oleh virus dan tau apoptosis mengakibatkan pelepasan sitokin dan racun ke dalam darah. Akibatnya sistem fibrinolitik dan faktor koagulasi akan aktif. Innate immune dan host immune memainkan peran penting dalam menentukan keparahan infeksi *dengue*. DHF terjadi secara imunologis. Peran respon host immune di hati yang mengalami kerusakan tidak jelas. Chen et al (2004) melaporkan bahwa terdapat hubungan kuat antara aktivasi sel T dan infiltrasi seluler hepatik pada tikus yang terinfeksi virus *dengue*. Peningkatan enzim hati juga memiliki korelasi dengan aktivasi sel T. Aktivasi sitokin terutama dari TNF- α diduga memainkan peran mendasar dalam pathogenesis infeksi *dengue* termasuk keterlibatan hati. Jalur JAK/STAT 3 memproduksi kemokin dari hepatosit yang terinfeksi virus *dengue* (Tsal et al, 2011).

Berdasarkan pemaparan diatas, keterlibatan hati terletak pada manifestasi klinis sebagai nyeri hipokondrium, hepatomegali dan *jaundice*. Hepatomegali sering terjadi pada infeksi *dengue* dan umumnya pada DHF dibandingkan DF. Wahid et al., (2000) indicating

that the degree of liver impairment may be related to the severity of DHF. Hyperbilirubinemia was noted in 3 (12% mengemukakan hepatomegali terjadi pada DHF sebesar 60% dan DF 40%. Pada hati yang mengalami kerusakan, mengakibatkan kerusakan organel dan membran sel yang dapat menyebabkan enzim SGOT dan SGPT dilepaskan ke dalam darah dari organel subsel dan sitosol, oleh karena itu kadar enzim dalam pembuluh darah akan mengalami peningkatan (Novianto, 2016).

Penelitian Kuo *et al* (1992) melaporkan bahwa kadar SGOT mulai mengalami peningkatan pada hari ketiga demam dan puncak pada hari ke 7 atau ke 8 demam dan kemudian berangsur normal pada minggu ketiga. Pendapat lain menyebutkan bahwa pembesaran hati mulai terjadi pada hari kedua demam dan mengalami penambahan ukuran sampai maksimal pada masa kritis hari keenam, dan menjadi normal kembali setelah hari ke sembilan sampai dua minggu setelah masa penyembuhan (Sutaryo, 2004).

Ekstrak daun jambu biji mengandung asam asiatik yaitu terpenoid yang pada dosis 25 mg/kg, 50 mg/kg dan 100 mg/kg secara signifikan dapat memblok lipopolisakarida dan D-GaIN yang dapat meningkatkan SGOT dan SGPT, menunjukkan peningkatan kondensasi atom, perbaikan proliferasi dan menurunnya deposisi lipid (Pan *et al.*, 2006)

Pada tata laksana DF dan DHF, pengobatan ini bersifat simptomatis dan suportif. Strategi pengobatan dengan penggantian cairan merupakan hal yang paling utama dilakukan untuk mencegah terjadinya syok akibat perembesan plasma. Pemilihan jenis dan volume cairan yang digunakan tergantung dari umur, berat badan dan derajat kehilangan plasma (Depkes, 2004).

Manajemen pengobatan DF dan DHF menurut (WHO, 2012) antara lain:

a. Kelompok A

Pada kelompok ini pasien yang dapat dirawat dirumah (rawat jalan) dengan syarat dapat mentoleransi volume cairan oral yang memadai, pengeluaran urin setidaknya setiap 6 jam sekali, dan tidak memiliki tanda bahaya terutama ketika demam reda. Perawatan yang harus dilakukan dirumah adalah tirah baring dan sering oral cairan. Pasien yang hematokrit stabil dapat pulang dan tetap harus disarankan kembali ke rumah sakit terdekat jika terdapat tanda-tanda membahayakan dan dapat mengikuti saran sebagai berikut:

1. Asupan cairan oral yang adekuat. Cairan oral juga harus diberikan secara teratur untuk pasien yang mengalami mual dan anoreksia, pilihan cairan oral yang dapat diberikan adalah air kelapa, sup dan jus buah, dan menghindari minuman berkarbonasi yang melebihi tingkat isotonik (5% gula).
2. Cairan oral yang cukup harus menghasilkan frekuensi buang air kecil minimal 4-6 kali perhari.
3. Paracetamol untuk demam tinggi dan pasien tidak merasa nyaman. Dosis yang direkomendasikan adalah 10mg/kg/dosis, serta mengompres dengan air hangat. Tidak dianjurkan memberikan aspirin, ibuprofen atau obat NSAID lainnya untuk menghindari terjadinya gastritis atau perdarahan.
4. Memberikan pengarahan kepada pengasuh bahwa pasien harus segera dibawa ke rumah sakit apabila tidak ada perbaikan klinis, nyeri perut yang parah, muntah terus menerus, dingin dan berkeringat, sesak napas dan tidak buang air kecil lebih dari 4-6 jam.

b. Kelompok B

Pada kelompok ini, pasien harus dirawat dirumah sakit dimana pasien-pasien dengan tanda-tanda peringatan, pasien yang memiliki kondisi khusus seperti hamil, obesitas, diabese melitus, gagal ginjal dan lain lain. Pemberian cairan cepat secara intravena adalah cara paling tepat untuk mencegah terjadinya syok. Hal-hal yang harus dilakukan adalah sebagai berikut:

1. Cek hematokrit terlebih dahulu sebelum terapi cairan intravena dimulai, kemudian memberikan larutan isotonik seperti NaCl 0,9%, Ringer laktat, atau larutan Hartmann. Pemberian dimulai dengan 5-7 ml/kg/jam selama 1-2 jam kemudian dikurangi 3-5ml/kg/jam selama 2-4 jam dan dikurangi kembali menjadi 2-3ml/kg/jam atau sesuai respon klinis.
2. Berikan volume cairan intravena minimal yang diperlukan selama 24-48 jam dan kurangi cairan intravena ketika tingkat kebocoran plasma menurun menjelang akhir fase kritis.
3. Lakukan monitoring parameter dan tanda-tanda vital serta fungsi organ lainnya.

c. Kelompok C

Kondisi pada kelompok ini adalah kondisi dengan *dengue* berat dan membutuhkan perawatan intensive karena pasien dalam keadaan kritis seperti terjadi kebocoran plasma yang menyebabkan syok *dengue* atau akumulasi cairan dengan gangguan pernapasan, perdarahan hebat, dan kerusakan organ berat. Resusitasi cairan intravena yang tepat sangat penting. Larutan kristaloid harus isotonik dan volumenya cukup untuk mempertahankan sirkulasi yang efektif selama kebocoran plasma. Kerugian plasma harus segera diganti dengan larutan kristalod isotonik. Pada kasus syok hipotensi larutan

koloid lebih disukai.

Berdasarkan penjelasan WHO (2012) terapi standar untuk pasien *dengue fever*, bahwasanya terai suportif kapsul ekstrak daun jambu biji tidak termasuk dalam terapi yang disarankan untuk pasien *dengue fever* maupun *dengue hemmorrhagic fever*.

Keterbatasan penelitian

1. Subjek pada DHF dianggap sama dari segi tingkat keparahannya (*grade I,II,III,IV*).
2. Jumlah pasien yang sedikit sehingga belum memenuhi sampel minimal dikarenakan penyakit DF dan DHF merupakan penyakit infeksi yang tergantung pada siklus musim.
3. Tidak dilakukan optimasi kadar pada kapsul ekstrak daun jambu biji
4. Standar non spesifik (zat aktif dalam kapsul ekstrak dun jambu biji sedikit).
5. Pengecekan kadar SGOT dan SGPT dilakukan setelah semua pasien terkumpul.

PENUTUP

Kesimpulan

1. Tidak terdapat pengaruh penggunaan kapsul ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) dengan dosis 3x2 kapsul selama 3-4 hari terhadap kadar SGOT pada pasien DF dan DHF dengan nilai $p > 0,05$.
2. Tidak terdapat pengaruh penggunaan kapsul ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) dengan dosis 3x2 kapsul selama 3-4 hari terapi pada kadar SGPT pasien DF dan DHF dengan nilai $p > 0,05$.

Saran

1. Dilakukan penelitian lanjutan dengan kriteria tingkat keparahan DHF (derajat 1,2,3 dan 4).
2. Dilakukan penelitian dengan subjek penelitian yang lebih banyak.
3. Dilakukan optimasi kadar pada kapsul ekstrak daun jambu biji.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdul Wahid, S. F. S. *et al.* (2000) 'A comparison of the pattern of liver involvement in dengue hemorrhagic fever with classic dengue fever', *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 31(2), pp. 259–263.
- Anggaraini, Rahayu, N. (2013) 'Case Report ANALYSIS ON WHOLE BLOOD , SGOT , SGPT , AND TNF- a EXAMINATION IN PATIENTS WITH NON-DENGUE AND POSITIVE DENGUE FEVER (DF / DHF)', 4(4), pp. 46–52.
- ARIMA, H. and DANNO, G. (2002) 'Isolation of Antimicrobial Compounds from Guava (*Psidium guajava* L.) and their Structural Elucidation', *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 66(8), pp. 1727–1730. doi: 10.1271/bbb.66.1727.
- Cdc (2009) 'Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever: Information for Health Care Practitioners', *Dengue Hemorrhagic Fever*, pp. 1–4. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- Chaudhary, N. and Tripathi, S. (2014) 'A review on multipurpose plant: *Psidium guajava*', *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 6(1), pp. 118–121.
- Chen, H.-H. (2011) 'Hepatoprotective Effect of Guava (*Psidium guajava* L.) Leaf Extracts on Ethanol-Induced Injury on Clone 9

- Rat Liver Cells', *Food and Nutrition Sciences*, 02(09), pp. 983–988. doi: 10.4236/fns.2011.29133.
- Chhina, R. S. *et al.* (2008) 'Liver function tests in patients with dengue viral infection', *Dengue Bulletin*, 32, pp. 110–117.
- Darmawan, A. A. (2015) 'LIVER FUNCTION TESTS OF PATIENTS WITH DENGUE FEVER , DENGUE HEMORRHAGIC FEVER AND DENGUE SHOCK SYNDROME IN TROPIC AND INFECTIOUS DISEASE WARD IN THE DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE , DR . SOETOMO HOSPITAL , SURABAYA', pp. 2–5.
- Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah (2015) 'Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah', *Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah*, pp. 48–49. Available at: dinkesjatengprov.go.id/v2015/dokumen/profil2015/Profil_2015_fix.pdf.
- Edillo, F. E. *et al.* (2015) 'Economic cost and burden of dengue in the Philippines', *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 92(2), pp. 360–366. doi: 10.4269/ajtmh.14-0139.
- Gowda, S. *et al.* (2009) 'A review on laboratory liver function tests.', *The Pan African medical journal*, 3(November), p. 17. doi: 10.11604/pamj.2009.3.17.125.
- Guilarde, A. O. *et al.* (2008) 'Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever among Adults: Clinical Outcomes Related to Viremia, Serotypes, and Antibody Response', *The Journal of Infectious Diseases*, 197(6), pp. 817–824. doi: 10.1086/528805.
- Gutiérrez, R. M. P., Mitchell, S. and Solis, R. V. (2008) 'Psidium guajava: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology', *Journal of Ethnopharmacology*, 117(1), pp. 1–27. doi: 10.1016/j.jep.2008.01.025.
- Joseph, B. and Priya, R. M. (2011) 'Phytochemical and Biopharmaceutical Aspects of Psidium guajava (L.) Essential

- Oil: A Review', *Research Journal of Medicinal Plant*, 5(4), pp. 432–442. doi: 10.3923/rjmp.2011.432.442.
- Lei, H.-Y. *et al.* (2001) 'Immunopathogenesis of dengue virus infection', *Journal of Biomedical Science*, 8(5), pp. 377–388. doi: 10.1007/BF02255946.
- Mehboob, R. *et al.* (2012) 'Predictors for Severity of Dengue Infection during Early Days of Infection', 9(4), pp. 369–374.
- Pan, L. *et al.* (2006) 'Mechanism underlying mitochondrial protection of asiatic acid against hepatotoxicity in mice', *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 58(2), pp. 227–233. doi: 10.1211/jpp.58.2.0010.
- Roy, C. K., Kamath, J. V and Asad, M. (2006) 'Hepatoprotective activity of *Psidium guajava* Linn . leaf extract', 44(April), pp. 305–311.
- Salama, S. M. *et al.* (2013) 'Hepatoprotective effect of ethanolic extract of *Curcuma longa* on thioacetamide induced liver cirrhosis in rats', *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13(56), pp. 1–17.
- Saraswat, V., Choudhuri, G. and Aggarwal, R. (2004) 'Profile of liver involvement in dengue virus infection', (November).
- Seneviratne, S. L., Malavige, G. N. and de Silva, H. J. (2006) 'Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections', *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 100(7), pp. 608–614. doi: 10.1016/j.trstmh.2005.10.007.
- Smith, D. R. and Khakpoor, A. (2009) 'Involvement of the liver in dengue infections', *Dengue Bulletin*, 33(1), pp. 75–86.
- Souza, L. J. de *et al.* (2007) 'The impact of dengue on liver function as evaluated by aminotransferase levels', *Brazilian Journal of*

Infectious Diseases, 11(4), pp. 407–410. doi: 10.1590/S1413-86702007000400007.

Srivenu, I. *et al.* (2005) ‘Profile of liver involvement in dengue virus infection’, *National Medical Journal of India*, 18(November), pp. 127–130.

Taju, G., Jayanthi, M. and Majeed, S. A. (2011) ‘Evaluation of Hepatoprotective and Antioxidant activity of Psidium Guajava Leaf Extract against Acetaminophen Induced Liver Injury in Rats’, *International Journal of Toxicology and Applied Pharmacology*, 1(2), pp. 13–20.

Udem, S. C. *et al.* (2011) ‘The effects of Psidium guajava Linn. (Myrtaceae) leaf chloroform extract on some hematological and biochemical parameters in mice’, *Comparative Clinical Pathology*, 20(1), pp. 47–51. doi: 10.1007/s00580-009-0950-4.

World Health Organization (2012) *Handbook for clinical management of dengue*, Geneva: WHO.

EVALUASI PENGGUNAAN KAPSUL EKSTRAK DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava* Linn.) TERHADAP FUNGSI GINJAL PASIEN *DENGUE FEVER* DAN *DENGUE HEMORRHAGIC FEVER* DI RUMAH SAKIT PKU MUHAMMADIYAH WONOSOBO

AKROM DAN SHABRINA AULIA PUTRI

INTISARI

Latar Belakang: Salah satu komplikasi yang terjadi pada penderita *dengue fever* (DF) atau *dengue hemorrhagic fever* (DHF) yaitu gagal ginjal akut, peningkatan serum kreatinin, *acute tubular necrosis*, proteinuria, *glomerulopathy* dan *nephrotic syndrome*. Komplikasi tersebut telah dilaporkan terjadi pada 43% kasus di Thailand dan sebanyak 33,3% meninggal dunia. *Psidium guajava* Linn. mengandung flavonoid, terpenoid, tanin dan zat lainnya telah banyak digunakan karena dapat memberikan efek nefroprotektor dan memiliki toksisitas yang rendah

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji terhadap fungsi ginjal pasien DF dan DHF di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo yang dilihat dari kadar ureum dan kreatinin.

Metode: Jenis penelitian yaitu observasional analitik dengan desain kohort (prospektif). Total 37 pasien terdiagnosis DF atau DHF di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo pada Maret-Agustus 2018, dibagi menjadi kelompok terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji (KEDJB) dan kelompok terapi standar (kontrol). Fungsi ginjal dilihat dari kadar kreatinin dan ureum darah yang ditetapkan dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis (*type* Microlab300). Analisis data dilakukan dengan menggunakan uji *Mann-Whitney* dan *Independent T-Test*.

Hasil: Tidak terdapat perbedaan bermakna pemberian ekstrak daun jambu biji terhadap kadar ureum dan kreatinin pada pasien DF dengan nilai *p* masing-masing 0,421 dan 0,935. Pada pasien DHF juga tidak terdapat perbedaan bermakna pemberian ekstrak daun jambu biji terhadap kadar ureum dan kreatinin dengan nilai *p* yaitu 0,930 dan 0,495.

Kesimpulan: Kapsul ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) tidak memberikan pengaruh secara signifikan terhadap fungsi ginjal pasien DF dan DHF. Kadar ureum dan kreatinin antara kelompok yang mendapatkan terapi standar+KEDJB tidak berbeda signifikan ($p>0,05$) dibandingkan dengan kelompok terapi standar (kontrol).

Kata Kunci: *Dengue Fever* (DF), *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF), kapsul ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.), fungsi ginjal, ureum, kreatinin

ABSTRACT

Introduction : Complications that might occur in patients with dengue fever (DF) and dengue hemorrhagic fever (DHF) are chronic kidney failure, increased creatinine serum, acute kidney injury, glomerulopathy and nephrotic syndrome. These complications have been reported in 43% of cases in Thailand and about 33,3% had died. Guava contains flavonoids, tannins and other substances that have been widely used since these substances are able to provide nephroprotector effects and possess low level toxicity. This study aimed to evaluate the effect of guava leaf extract capsules on kidney function of DF and DHF patients.

Method: The type of research was analytical observation with a cohort (prospective) design. The total of 37 patients diagnosed with DF or DHF at PKU Muhammadiyah Wonosobo Hospital in March - August 2018 were divided into standard therapy+guava leaf extract capsules group and standard therapy group (control). Renal function was observed from creatinine and blood ureum level which were determined using a UV-Vis Spectrophotometer. Data analysis was conducted by using Mann-Whitney test and Independent T-Test.

Result: There were no significant differences in giving guava leaf extract capsules to the level of ureum and creatinine in DF patients with p values of 0,421 and 0,935 respectively. In DHF patients there were also no significant differences with p values of 0,930 and 0,495.

Conclusion: Guava (*Psidium guajava* Linn.) leaf extract capsules did not significantly affect the kidney function in DF and DHF patients. The level of ureum and creatinine between two groups were not significantly different ($p > 0,05$).

Keywords: creatinine, dengue fever (DF), dengue hemorrhagic fever (DHF), guava (*Psidium guajava* Linn.) leaf extract capsules, kidney function, ureum

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyebaran penyakit *dengue fever* (DF) atau *dengue hemorrhagic fever* (DHF) di daerah tropis yang disebabkan oleh infeksi virus *dengue* genus *flavivirus* dan famili *flaviridae* semakin meluas. Jumlah kasus DF atau DHF di Amerika, Asia Tenggara dan Pasifik Barat pada tahun 2008 mencapai 1,2 juta kasus dan meningkat hingga 2,3 juta kasus pada tahun 2010 (*World Health Organisation* (WHO), 2014). Penderita DF atau DHF di Indonesia pada tahun 2014 sebanyak 100.347 dan diantaranya meninggal dunia yaitu sebanyak 907 penderita. Pada tahun 2015, jumlahnya meningkat mencapai 126.675 dan 1.229 diantaranya meninggal dunia (Kementerian Kesehatan (KemenKes), 2016). Penderita DF atau DHF di Kabupaten Wonosobo dilaporkan sebanyak 34 kasus pada tahun 2015 dengan angka kejadian sebanyak 4,4/100.000 penduduk (Dinas Kesehatan Republik Indonesia (Dinkes RI), 2015). Hal tersebut menyebabkan kegagalan program *Millennium Development Goals* (MDGs) atau tujuan pembangunan milenium dibidang kesehatan (WHO, 2010).

Komplikasi dari infeksi virus *dengue* salah satunya adalah gangguan pada ginjal seperti gagal ginjal akut, peningkatan serum kreatinin, *acute tubular necrosis*, proteinuria, *glomerulopathy* dan *nephrotic syndrome* (Lombardi *et al.*, 2008). Hal tersebut berkaitan dengan hipoperfusi ginjal karena terjadinya hipovolemia yang disebabkan syok dan hemolisis sehingga menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus yang ditandai dengan terjadinya oliguria dan peningkatan serum kreatinin yang merupakan manifestasi gagal ginjal akut prerenal. Telah dilaporkan terjadi peningkatan serum kreatinin pada 43% kasus DF atau DHF di Thailand dan sebanyak 33,3% meninggal dunia (Rydhya *et al.*, 2014). Proteinuria telah terdeteksi pada 74% pasien DHF dan peningkatan urea dan kreatinin darah

dapat terlihat pada 7 hari pertama (Lima *et al.*, 2007). Hingga saat ini belum juga ditemukan obat yang secara efektif dapat mengobati penyakit virus *dengue* (KemenKes RI, 2010).

Daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) memiliki senyawa berkhasiat yang dapat memberikan efek farmakologi yaitu tanin dan golongan flavonoid seperti kuersetin, dimana senyawa-senyawa tersebut bekerja dengan cara menghambat perkembangan virus *dengue* dengan mempengaruhi enzim *reverse transkriptase* yang merupakan katalisator terjadinya replikasi virus (Soegijanto *et al.*, 2010) randomized, double-blind, placebo-controlled study that carried on to evaluate Psidii folium extract effect in increasing the thrombocytes count of Dengue Hemorrhagic Fever (DHF. Tanin yang terkandung dalam *P. guajava* berperan sebagai agen nefroprotektor dikaitkan dengan aktivitas antioksidan dan juga kemampuannya dalam menghambat terjadinya peradangan ginjal serta apoptosis sel tubular (Sanchez-Gonzalez *et al.*, 2011).

Berdasarkan uji praklinik yang pernah dilakukan sebelumnya pada tikus yang diinduksi cisplatin sebagai agen nefrotoksik, didapatkan bahwa tanin bermanfaat sebagai agen pelindung pada nefrotoksisitas akibat cisplatin (Ilić *et al.*, 2014). Penelitian lain pada tikus jantan juga menunjukkan bahwa tanin yang terkandung dalam daun kesum (*Polygonum minus* Huds) dapat menurunkan derajat kerusakan tubulus ginjal yang meningkat akibat induksi cisplatin (Wigati, 2013). Uji *invivo* pemberian ekstrak etanol *P. guajava* Linn. pada tikus nefrotoksik induksi doxorubicin di India, diberikan peroral *P. guajava* dengan dosis 100 mg dan 300 mg, didapatkan hasil bahwa ekstrak etanol *P. guajava* Linn. secara signifikan ($p < 0,05$) dapat menurunkan *blood urea nitrogen* (BUN) dan kreatinin sekaligus dapat meningkatkan parameter antioksidan seperti *superoxide dismutase*

activity (SOD), *catalase activity* (CAT), *reductase glutation* (GSH) dibandingkan grup kontrol (Mohan *et al.*, 2014).

Penggunaan *P. guajava* Linn telah banyak digunakan karena dapat memberikan efek farmakologis dan dengan toksisitas yang rendah (Sanda *et al.*, 2011). Hal tersebut dibuktikan dengan pemberian ekstrak kulit daun jambu biji dosis 5000mg/kg secara peroral selama 10 hari tidak menunjukkan tanda-tanda mortalitas pada mencit (Sekhar *et al.*, 2014).

Berdasarkan berbagai penelitian diatas, penting untuk melakukan penelitian berkaitan dengan efek pemberian ekstrak daun jambu biji (*P. guajava* Linn.) yang mengandung tanin dan flavonoid terhadap fungsi ginjal pada pasien DF dan DHF.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji (*P. guajava* Linn.) dapat mempengaruhi kadar ureum darah pada pasien DF dan DHF?
2. Apakah pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji (*P. guajava* Linn.) dapat mempengaruhi kadar kreatinin darah pada pasien DF dan DHF?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengevaluasi pengaruh pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji (*P. guajava* Linn.) terhadap kadar ureum darah pasien DF dan DHF.
2. Untuk mengevaluasi pengaruh pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji (*P. guajava* Linn.) terhadap kadar kreatinin darah pasien DF dan DHF.

D. Manfaat Penelitian

1. Memberikan manfaat bagi peneliti berupa pengetahuan tentang pengaruh penggunaan kapsul ekstrak daun jambu biji (*P. guajava* Linn.) terhadap fungsi ginjal pada pasien DF dan DHF, meningkatkan kemampuan dalam mengolah data, menganalisis dan menginterpretasikannya.
2. Memberikan informasi kepada masyarakat tentang manfaat penggunaan kapsul ekstrak daun jambu biji (*P. guajava* Linn.) terhadap fungsi ginjal pada pasien DF dan DHF.
3. Memberikan informasi kepada RS PKU Muhammadiyah Wonosobo terkait pengaruh pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji (*P. guajava* Linn.) terhadap fungsi ginjal pada pasien DF dan DHF.
4. Memberikan informasi bagi peneliti lain mengenai pengaruh penggunaan kapsul ekstrak daun jambu biji (*P. guajava* Linn.) terhadap fungsi ginjal pada pasien DF dan DHF, serta dapat dijadikan bahan acuan dalam melakukan penelitian lebih lanjut.

E. Keaslian Penelitian

Penelitian-penelitian terkait dengan penggunaan kapsul ekstrak daun jambu biji atau yang terkandung didalamnya terhadap fungsi ginjal dari beberapa sumber yang berbeda (Tabel I).

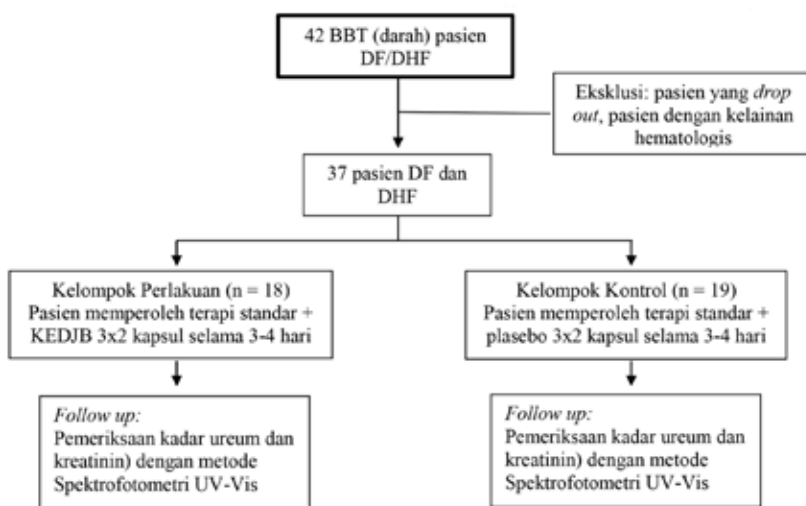
Tabel X. Keaslian Penelitian

Peneliti	Judul Penelitian	Metode	Outcome	Kesimpulan
Patel et al. (2012)	<i>Nephroprotective activity of P. guajava Linn. leaves extract against cisplatin induced nephrotoxicity in rats.</i>	<i>In vitro</i>	Kadar ureum dan kreatinin dianalisa dengan <i>one-way</i> anova diikuti dengan tes <i>Dunnnett</i> menggunakan software <i>Graph pad prism</i> .	Ekstrak daun jambu biji menunjukkan efek nefroprotektor, diamati dari parameter fisik dan biokimia yang mendekati nilai normal.
Wigati (2013)	Uji aktivitas nefroprotektor ekstrak methanol daun kesum (<i>Polygonum minus</i> Huds.) pada tikus jantan galur wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) yang diinduksi sisplatin	<i>In vitro</i>	Pemeriksaan histopatologi dengan mengamati kerusakannya secara kualitatif dan derajat kerusakannya dihitung secara semikuantitatif dengan perbesaran 40x. Dianalisa dengan <i>one-way</i> anova menggunakan <i>post hoc test multiple comparisons-LSD</i> .	Senyawa yang terdapat pada ekstrak methanol daun kesum adalah alkaloid. Dosis yang dapat menurunkan derajat kerusakan tubulus ginjal pada tikus adalah 8664mg/200gBB; 17328mg/200gBB; 34656mg/200gBB.
Mohan et al. (2014)	<i>Protective effect of P. guajava L. leaves ethanolic extract on doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats</i>	<i>Invivo</i>	Pemeriksaan histopatologi jaringan ginjal dengan fotografi 100x. Dianalisa dengan <i>one-way</i> anova diikuti dengan tes <i>Dunnnett</i> .	Ekstrak etanol daun <i>P. guajava</i> dengan dosis 100 dan 300mg/kgBB memiliki aktifitas sebagai nefroprotektor dilihat dari serum urea, BUN, kreatinin, total protein dan parameter antioksidan

METODE PENELITIAN

A. Jenis dan Rancangan Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain kohort (prospektif) yang dilakukan di Instalasi Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Wonosobo dengan menggunakan plasma darah pasien yang terdiagnosis DF dan DHF dari bahan biologis tersimpan yang telah mendapat perlakuan dari Akrom dkk (2018). Pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin darah dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Universitas Gadjah Mada.



Gambar 18. Rancangan Penelitian

Total subjek adalah 37 pasien terdiagnosis DF dan DHF yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji (KEDJB) dan kelompok terapi standar (kontrol). Kelompok kelompok terapi standar+KEDJB berjumlah 18 pasien diberikan kapsul ekstrak daun jambu biji (*P. guajava* Linn.) 3 kali sehari 2 kapsul selama 3-4 hari. Sedangkan kelompok terapi standar (kontrol) berjumlah 19 pasien diberikan kapsul plasebo yang berisi amilum.

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo dimulai pada bulan Maret 2018. Analisis parameter kadar ureum dan kreatinin darah sebelum perlakuan dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo, sedangkan setelah perlakuan dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Universitas Gadjah Mada Yogyakarta dengan menggunakan bahan biologi tersimpan (darah).

C. Subjek Penelitian (Kriteria Inklusi dan Eksklusi)

1. Populasi Penelitian

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah penderita rawat inap bangsal penyakit dalam RS PKU Muhammadiyah Wonosobo dengan diagnosa DF dan DHF yang ditegakkan berdasarkan kriteria WHO terdiri dari kriteria klinis dan laboratoris.

2. Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah penderita dewasa rawat inap di bangsal penyakit dalam RS PKU Muhammadiyah Wonosobo dengan diagnosa DF dan DHF yang ditegakkan berdasarkan kriteria WHO yang memenuhi kriteria inklusi.

a. Kriteria Inklusi

- 1) Penderita DF dan DHF (ICD A90 dan A91)
- 2) Berusia ≥ 18 tahun
- 3) Bersedia dilibatkan dalam penelitian
- 4) Dirawat di bangsal penyakit dalam RS PKU Wonosobo

b. Kriteria Eksklusi

- 1) Penderita kelainan hematologis
- 2) Penderita penyakit jantung dan paru

c. Kriteria Putus Uji

- 1) Menarik diri dari keikutsertaan dalam penelitian
- 2) Data tidak lengkap

Penelitian ini dilaksanakan setelah memperoleh kelayakan etik dari Komite Etik (*Ethical Approval*) Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta dengan Nomor 011805077 pada bulan Juni 2018.

D. Instrumen dan Bahan Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan adalah lembar pengumpulan data berupa *case record form* (CRF), *software* SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versi 16 dan Spektrofotometer UV-Vis *type* Microlab 300. Operasionalisasi alat dilakukan oleh tenaga terlatih.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kapsul yang berisi ekstrak daun jambu biji (*P. guajava* Linn.) yang diproduksi oleh PT. Dexe Medica dan diperoleh dari bagian Farmasi RS PKU Muhammadiyah Wonosobo serta plasebo berupa kapsul yang berisi amilum.

E. Variabel Penelitian

1. Variable terikat : kadar ureum dan kreatinin darah
2. Variable bebas: penggunaan kapsul psidii (ekstrak daun jambu biji) dan kapsul plasebo

F. Definisi Operasional

Definisi operasional dalam penelitian digunakan untuk membatasi persepsi dalam penelitian ini, sehingga dapat menyamakan persepsi dalam analisis untuk mengurangi bias dalam penelitian. Definisi tersebut antara lain:

1. Pasien adalah semua penderita DF dan DHF yang didiagnosa oleh dokter spesialis penyakit dalam di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo. Skala: kategorik.
2. Usia pasien diperoleh dari data yang tercatat pada lembar identitas pasien dalam rekam medik dan dinyatakan dalam satuan tahun. Skala: numerik.
3. Ekstrak daun jambu biji adalah kapsul psidii@ yang mengandung ekstrak daun jambu biji 71,4% dan amilum hingga 100% atau setara dengan ekstrak daun jambu biji 500 mg, yang diproduksi oleh PT. Dexa Medica. Skala: kategorik.
4. Kapsul plasebo adalah kapsul lunak yang berisi amilum. Skala: kategorik.
5. Kadar ureum adalah kadar ureum darah pasien DF dan DHF sebelum dan setelah mendapatkan perlakuan yang dianalisis dengan Spektrofotometer UV-Vis *type* Microlab 300 dan hasilnya dinyatakan dalam satuan mg/dL. Data diperoleh dari form pemeriksaan darah rutin atau pemeriksaan darah lengkap. Skala: numerik.
6. Kadar kreatinin adalah kadar kreatinin darah pasien DF dan DHF sebelum dan setelah mendapatkan perlakuan yang dianalisis dengan Spektrofotometer UV-Vis *type* Microlab 300 dan hasilnya dinyatakan dalam satuan mg/dL. Data diperoleh dari form pemeriksaan darah rutin atau pemeriksaan darah lengkap. Skala: numerik.

G. Alur Penelitian

Tahapan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Tahap persiapan dan penyusunan laporan
Tahap ini diawali dengan survey di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo untuk mengetahui prevalensi pola penyakit DF dan DHF. Selanjutnya menyusun proposal penelitian sekaligus menyiapkan formulir yang digunakan dalam penelitian seperti form pengambilan data atau CRF dan tabulasi data. Setelah itu konsultasi dengan pembimbing dan diakhiri dengan ujian proposal.
2. Tahap pelaksanaan
 - a. Prosedur rekrutment, randomisasi dan intervensi subjek
 - 1) Melakukan koordinasi dengan perawat rawat inap bangsal penyakit dalam untuk memberikan informasi apabila terdapat pasien dewasa dengan diagnosis DF dan DHF.
 - 2) Melakukan *cross-check* dengan melihat data pasien pada rekam medis untuk memastikan bahwa pasien tersebut memenuhi kriteria inklusi.
 - 3) Menjelaskan kepada pasien mengenai maksud dan tujuan penelitian. Apabila pasien bersedia untuk berpartisipasi dalam penelitian, pasien diminta untuk mengisi blangko persetujuan penelitian (*informed consent*). Data baseline pasien pada penelitian ini dicatat dalam CRF. Untuk menjaga kerahasiaan subyek penelitian, identitas subyek diganti menggunakan kode.
 - 4) Melakukan koordinasi dengan penulis resep (dokter) untuk menambahkan kapsul ekstrak daun

jambu biji (*P. guajava* Linn.) selain terapi standar yang diterima pasien.

- 5) Penggolongan subyek penelitian secara *random* dengan *double blind* dimana antara *observer* (peneliti atau penulis resep) dan subyek tidak mengetahui perlakuan yang diberikan. Randomisasi dilakukan oleh petugas farmasi rawat inap. Petugas farmasi rawat inap akan mencatat dan memberi nomor setiap pasien yang masuk dengan diagnosis DF dan DHF dicatat berdasarkan tanggal masuk dan dinomori mulai dari nomor urut 1. Pada penelitian ini diasumsikan pasien dengan nomor urut ganjil (1, 3, 5, 7 sampai 37) akan dimasukkan kedalam kelompok perlakuan dan nomor urut (2, 4, 6 sampai 36) akan dimasukkan kedalam kelompok kontrol. Pemberian kode tersebut tidak dibuka melainkan setelah penelitian selesai.
- 6) Pemberian intervensi dilakukan setelah petugas farmasi rawat inap mengelompokkan subyek masuk kedalam kelompok perlakuan atau kontrol. Kelompok perlakuan diberikan kapsul ekstrak daun jambu biji (*P. guajava* Linn.) dan kelompok kontrol diberikan kapsul plasebo yang berisi amilum, diberikan secara *One Daily Dose* (ODD) dengan dosis 3x2 kapsul selama 3-4 hari. Perawat memastikan pasien sudah minum obat dengan memberi tanda *checklist* dan waktu minum obat pada *form* pemberian obat di rekam medis.

- b. Prosedur pengambilan, distribusi dan penyimpanan sampel darah (BBT)
- 1) Memberikan identitas pada tabung ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) meliputi: nama pasien, nomor rekam medis, waktu pengambilan sampel
 - 2) Pengambilan darah pasien sesuai prosedur aseptis pada pasien dewasa dengan diagnosis DF dan DHF di instalasi rawat inap RS PKU Muhammadiyah Wonosobo yang masuk dalam kriteria inklusi
 - 3) Melakukan sentrifuge pada kecepatan 3000 rpm selama 5 menit pada suhu ruang
 - 4) Plasma diambil kemudian dimasukkan ke dalam mikrotube 1,5 mL, diberi identitas sampel
 - 5) Sampel plasma (BBT) dikirim ke Laboratorium Patologi Klinik UGM menggunakan cooling box yang diberikan ice gel agar suhu tetap stabil.
 - 6) Sampel (BBT) disimpan di kulkas dengan suhu -20°C dan dikontrol dengan termometer hingga sampel terpenuhi dan dilakukan pemeriksaan.
- c. Analisis kadar ureum dan kreatinin darah
- Analisis kadar ureum dan kreatinin darah sebelum diberi perlakuan dilakukan di laboratorium RS PKU Muhammadiyah Wonosobo. Data kadar ureum dan kreatinin darah sebelum perlakuan terdapat pada rekam medis. Analisa kadar ureum dan kreatinin darah setelah perlakuan dengan menggunakan sampel darah (BBT) dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik UGM menggunakan spektrofotometri uv-vis *type* microlab300.

3. Tahap akhir penelitian
 - a. Melakukan penyusunan naskah publikasi penelitian
 - b. Diseminasi hasil penelitian kepada pihak rumah sakit PKU Muhammadiyah Wonosobo, kepada pembaca, ataupun kepada peneliti selanjutnya.

H. Analisis Data

Pengolahan data menggunakan metode statistik dengan bantuan program komputer *software* SPSS. Analisis data bertujuan untuk memperoleh gambaran dari hasil penelitian yang telah dirumuskan dalam tujuan penelitian. Analisis data yang digunakan dalam penelitian ini melalui prosedur bertahap antara lain :

1. Analisis Univariat

Analisis univariat merupakan analisis yang dilakukan untuk satu variabel. Analisis univariat bertujuan untuk mendeskripsikan karakteristik masing-masing variabel yang diteliti seperti usia, jenis kelamin, suhu awal, kadar ureum dan kreatinin awal, kadar trombosit awal, terapi standar dan keluhan pasien. Analisis univariat dalam penelitian ini disajikan dalam jumlah (n), persentase (%), $\text{mean} \pm \text{SD}$. Analisis menggunakan *chi square* dan *independent t-test*. Perbedaan dinilai bermakna apabila nilai $p < 0,05$.

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui hubungan yang signifikan antara dua variabel yaitu antara variabel bebas dengan variabel terikat. Analisis bivariat dilakukan pada dua variabel yang diduga berhubungan dan berkorelasi. Keeratan pada hubungan dinilai pada tingkat kepercayaan 95% sehingga pengaruh variabel bebas terhadap variabel terikat dianggap

signifikan bilai nilai $p < 0,05$. Variabel terikat yang dianalisa merupakan perubahan kadar ureum dan kreatinin setelah pemberian intervensi (kapsul ekstrak daun jambu biji dan palsebo), kemudian dianalisa secara statistik. Hasil pengukuran kadar ureum dan kreatinin pada kedua kelompok dianalisis dengan menggunakan uji *Mann-Whitney* dan *independent t-test*.

Tabel XI. Analisis Bivariat dengan Uji Statistik

No.	Variabel		Jenis Data		Uji Statistik
	<i>Independent/ bebas</i>	<i>Dependent/ terikat</i>	<i>Independent/ bebas</i>	<i>Dependent/ terikat</i>	
1	Penggunaan kapsul ekstrak daun jambu biji	Perubahan kadar ureum	Kategorik	Numerik	Uji t-test independent atau uji Mann-Whitney
2	Penggunaan kapsul plasebo (amilum)	Perubahan kadar kreatinin	Kategorik	Numerik	

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Gambaran Umum

Jumlah pasien DF dan DHF pada periode Maret - Agustus 2018 sebanyak 42 pasien lalu dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok terapi standar + kapsul ekstrak daun jambu biji (KEDJB) sebanyak 20 pasien dan kelompok terapi standar (kontrol) sebanyak 22 pasien. Dari 20 pasien kelompok terapi standar + KEDJB tersebut, terdapat 2 pasien yang dieksklusi karena APS (atas permintaan sendiri) sehingga hanya diperoleh 18 pasien yang memenuhi kriteria. Untuk pasien yang masuk dalam kelompok terapi standar (kontrol),

ditemukan 3 pasien yang dieksklusi dengan rincian 1 pasien kelainan hematologi (bisitopenia) dan 2 pasien APS sehingga hanya diperoleh 19 pasien yang memenuhi kriteria. Berdasarkan jumlah total pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, sebanyak 28 (75,68%) pasien terdiagnosis DF dan 9 (24,32%) pasien lainnya terdiagnosis DHF.

Tabel XII. Demografi pasien rawat inap dengan DF dan DHF periode Maret - Agustus 2018 di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo

Kategori	Jumlah	Persentase (%)
Bulan		
Maret	2	4,76
April	11	26,19
Mei	8	19,05
Juni	7	16,67
Juli	12	28,57
Agustus	2	4,76
Total	42	

B. Karakteristik Subjek

Karakteristik subjek pada penelitian ini meliputi jenis kelamin, usia, suhu tubuh, hari demam, kadar ureum dan kreatinin awal, kadar trombosit awal serta keluhan pasien (tabel V). Sebanyak 37 pasien terbagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok terapi standar+KEDJB (n=18) dan kelompok terapi standar (kontrol) (n=19). Hasil kemudian dilaporkan dalam mean±SD, jumlah (n), dan persentase (%) dan nilai p yang menunjukkan signifikansi statistik perbedaan antar kelompok.

Tabel XIII. Karakteristik pasien DF dan DHF di instalasi rawat inap RS PKU Muhammadiyah Wonosobo periode Maret-Agustus 2018

Karakteristik Pasien	Kelompok terapi standar+KEDJB (n=18)	Kelompok terapi standar (kontrol) (n=19)	<i>p value</i>
Jenis kelamin			
Laki-laki	10 (55,56%)	11 (57,89%)	1,000
Perempuan	8 (44,44%)	8 (42,11%)	
Usia	42,22 ± 1,48	37,53 ± 1,45	0,271
Suhu	37,18 ± 0,73	37,63 ± 0,96	0,125
Hari Demam	4,00 ± 0,91	3,68 ± 0,82	0,274
DF			
Kadar Ureum Awal	43,43 mg/dL ± 12,28	41,29 mg/dL ± 12,77	0,489
Kadar Kreatinin Awal	1,23 mg/dL ± 0,29	1,17 mg/dL ± 0,31	0,573
DHF			
Kadar Ureum Awal	30,33 mg/dL ± 16,31	39,80 mg/dL ± 17,56	0,419
Kadar Kreatinin Awal	0,94 mg/dL ± 0,28	1,02 mg/dL ± 0,40	0,753
Keluhan			
Demam	18 (100%)	19 (100%)	0,468
Mual muntah	10 (55,55%)	8 (42,11%)	
Sakit kepala	10 (55,55%)	8 (42,11%)	
Nyeri ulu hati	4 (22,22%)	3 (15,79%)	
Nyeri sendi	0 (0%)	4 (21,05%)	
Lemas	5 (27,78%)	6 (31,58%)	
Pendarahan (mimisan, gusi, hematuria, melena)	0 (0%)	1 (5,26%)	
Diare/ BAB cair	1 (5,55%)	2 (10,52%)	
Batuk	1 (5,55%)	2 (10,52%)	
Kesemutan	0 (0%)	1 (5,26%)	
<i>Myalgia</i>	1 (5,55%)	3 (15,79%)	
Sulit BAK	0 (0%)	1 (5,26%)	
Sesak	1 (5,55%)	0 (0%)	

Karakteristik subjek pada penelitian ini meliputi jenis kelamin, usia, suhu, hari demam, kadar ureum dan kreatinin awal, keluhan pasien dan terapi standar.

1. Jenis kelamin

Penderita DF dan DHF pada penelitian ini menunjukkan bahwa jenis kelamin laki-laki lebih banyak yaitu 21 pasien (56,76%) dibandingkan dengan perempuan sebesar 16 pasien (43,24%). Penelitian tentang perbedaan insiden demam berdarah pada laki-laki dan perempuan yang dilakukan di beberapa negara Asia bahwa insiden terjangkit infeksi *dengue* lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Hal tersebut diduga berkaitan dengan seberapa lama seseorang berada di luar rumah (Anker & Arima, 2011). Penelitian oleh Raza *et al.* (2014) diketahui bahwa dari 299 pasien, ditemukan pasien dengan diagnosis DF berjenis kelamin laki-laki sebanyak 184 pasien dan perempuan sebanyak 55 pasien, sedangkan dengan diagnosis DHF berjenis kelamin laki-laki sebanyak 34 pasien dan perempuan 26 pasien. Hasil serupa dilaporkan oleh Sirigadha & Khaleel (2017) bahwa rasio laki-laki dan perempuan terkena infeksi *dengue* adalah 1,4 : 1.

2. Usia

Pasien yang diikutsertakan dalam penelitian ini adalah pasien dewasa dengan rentang usia 18 hingga 67 tahun. Pada penelitian ini diketahui bahwa penderita DF dan DHF paling banyak pada rentang usia 18-47 tahun. Rerata usia pasien pada kelompok terapi standar+KEDJB yaitu 42 tahun, sedangkan pada kelompok terapi standar (kontrol) yaitu 37 tahun. Hasil analisis statistik yang dilakukan dengan menggunakan uji t tidak berpasangan didapatkan nilai $p > 0,05$ yang artinya tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara umur terhadap kelompok yang mendapatkan maupun kelompok yang

tidak mendapatkan kapsul ekstrak daun jambu biji. Berdasarkan penelitian yang mengikutsertakan 299 pasien dengan diagnosis DF dan DHF, sebanyak 272 pasien (91%) adalah pasien dewasa dengan nilai median 30 tahun (Raza *et al.*, 2014). Penelitian yang dilakukan pada beberapa negara Asia menyatakan bahwa insiden infeksi *dengue* terjadi pada orang-orang dengan usia 15 tahun atau lebih (Anker & Arima, 2011). Estimasi terjadinya peningkatan resiko terjadinya infeksi primer dan sekunder dari *dengue* diperkirakan <7% ketika berumur kurang dari 10 tahun dan meningkat seiring dengan bertambahnya usia mencapai 8-11% setelah berumur 20 tahun (Thai *et al.*, 2011). Dapat disimpulkan bahwa infeksi *dengue* biasanya menyerang pasien dewasa.

3. Suhu dan hari demam

Suhu tubuh pasien pada penelitian ini memiliki nilai rerata 37,18°C pada kelompok terapi standar+KEDJB dan 37,63°C pada kelompok terapi standar (kontrol). Rerata pasien datang ke rumah sakit ketika sudah mengalami demam hari ke 3 atau ke 4. Hasil analisis statistik dengan uji tidak berpasangan yaitu $p > 0,05$ artinya tidak terdapat perbedaan rerata suhu tubuh dan hari demam pada kedua kelompok. Secara klinis sulit membedakan demam karena infeksi *dengue* dengan infeksi jenis lainnya sehingga seringkali tidak terdiagnosis. Demam yang disebabkan karena infeksi *dengue* biasanya terjadi selama 3 hari hingga 1 minggu (Hasan *et al.*, 2016).

4. Kadar ureum dan kreatinin awal

Berdasarkan data dari tabel IV diketahui bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) antara kadar ureum dan kreatinin awal pasien DF dan DHF pada kedua kelompok. Pada pasien DF kelompok terapi standar+KEDJB, rerata kadar ureum awal adalah

43,43 mg/dL dan kadar kreatinin awal adalah 1,23 mg/dL, sedangkan pada kelompok terapi standar (kontrol) memiliki rerata kadar ureum dan kreatinin awal berturut-turut adalah 41.29 mg/dL dan 1,17 mg/dL. Sedangkan pada pasien DHF kelompok terapi standar+KEDJB, rerata kadar ureum awal adalah 30,33 mg/dL dan kadar kreatinin awal adalah 0,94 mg/dL, sedangkan pada kelompok terapi standar (kontrol) memiliki rerata kadar ureum dan kreatinin awal berturut-turut adalah 39,80 mg/dL dan 1,02 mg/dL.

Pada pasien DF dan DHF biasanya mengalami kelainan laboratorium, salah satunya adalah terjadi peningkatan urea dan kreatinin, menurunnya komponen komplemen 3 (C3) serta terjadi perubahan pada pemeriksaan urinalisis (proteinuria, hematuria dan leukosituria) (Oliveira & Burdmann, 2015). Tes fungsi ginjal yang dilakukan pada 110 pasien positif terkena infeksi *dengue*, terlihat bahwa sebagian besar pasien DF memiliki kadar urea dalam darah sebesar 16-45mg/dL, baik pada anak-anak (n=4) maupun orang dewasa (n=66) dan kadar kreatinin darah berkisar <1,5mg/dL pada pasien dewasa sebanyak 47 pasien dan anak-anak 4 pasien. Pada derajat penyakit yang lebih tinggi yaitu DHF, jumlah pasien yang memiliki kadar kreatinin darah <1,5mg/dL pada dewasa lebih sedikit yaitu 13 pasien dan pada anak-anak hanya 2 pasien (Sirigadha & Khaleel, 2017). Kularatne (2015) menyebutkan bahwa terjadinya gagal ginjal akut adalah komplikasi yang langka terjadi, berkaitan dengan adanya gangguan *multiple* organ atau mioglobinuria. Tetapi komplikasi pada ginjal dapat dilihat pada peningkatan kadar urea dan kreatinin secara akut.

4. Keluhan pasien

Keluhan yang paling banyak terjadi pada pasien DF dan DHF dari penelitian ini adalah demam (100%), mual dan muntah (48,83%),

sakit kepala (48,83%), lemas (29,68%), nyeri ulu hati (19,01%), meriang (10,67%), nyeri sendi (10,53%), diare/BAB cair (3,54%), batuk (3,54%), sesak (2,78%), adanya pendarahan (mimisan, pendarahan gusi, hematuria, melena) (2,63%), susah buang air kecil (2,63%), dan kesemutan (2,63%). Gejala yang paling sering ditemui pada pasien DF dan DHF adalah demam selama 3 hingga 7 hari, sakit kepala berat, nyeri sendi, kehilangan nafsu makan, diare, muntah dan sakit perut. Manifestasi lainnya yaitu terjadi pendarahan seperti mimisan, pendarahan gusi hingga hematemesis dan/atau melena (WHO, 2011).

5. Terapi standar

Penatalaksanaan kasus DF/DHF di Rumah Sakit yang pertama adalah terapi cairan karena berkaitan dengan kebocoran plasma serta pasien yang tidak mendapat asupan cairan (muntah). Cairan kristaloid yang bersifat isotonik adalah pilihan pertama untuk pasien DF/DHF seperti NaCl dan RL. Untuk pasien dengan kebocoran plasma berat, membutuhkan cairan koloid yang bersifat hiperonkotik (osmolaritas > 300 mOsm/L) seperti dextran 40 (WHO, 2011). Antipiretik seperti parasetamol juga diberikan pada pasien untuk mengatasi demam yang biasa dialami pasien dengan infeksi virus *dengue*. Pada penelitian ini pasien mendapatkan terapi cairan kristaloid berupa NaCl 0,9% (51,25%), ringer laktat (40,54), serta asering (5,41%) serta cairan koloid yaitu HES (5,26%). Tabel V menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara kedua kelompok ($p > 0,05$) berkaitan dengan terapi utama DF dan DHF.

Tabel XIV. Profil terapi pasien DF dan DHF di instalasi rawat inap RS PKU Muhammadiyah Wonosobo periode Maret-Agustus 2018

Nama Obat	Kelompok terapi standar+KEDJB (n=18)	Kelompok terapi standar (n=19)	<i>p value</i>
Cairan kristaloid			0,358
NaCl	9 (50%)	9 (50%)	
RL	7 (43,8%)	9 (56,2%)	
Asering	2 (100%)	0	
Cairan koloid			1,000
HES	0	1 (100%)	
Antipiretik			0,320
Paracetamol	13 (56,5%)	10 (43,5%)	
Paracetamol+NAC	1 (20%)	4 (80%)	

Terapi suportif juga diperlukan untuk mengatasi gejala yang dialami pasien seperti analgetik untuk mengatasi *myalgia* yang dialami pasien. Analgetik yang digunakan pada pasien ini adalah antrain (metamizole) dan ketorolac sebanyak 6 pasien (46,2%) pada kelompok perlakuan dan 7 pasien (53,8%) pada kelompok kontrol.

Pasien pada penelitian ini juga menggunakan antibiotik untuk mengatasi infeksi sekunder seperti infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) dan infeksi saluran kemih (ISK). Antibiotik yang digunakan adalah golongan sefalosporin generasi 3 seperti ceftriaxone (51,35%) pada 11 pasien kelompok perlakuan dan 8 pasien kelompok kontrol, cefotaxime (5,41%) masing-masing 1 pasien pada kedua kelompok dan cefixime (2,70%) pada 1 pasien kelompok kontrol. Antibiotik golongan fluorokuinolon yaitu ciprofloxacin (2,70%) juga diberikan pada 1 pasien kelompok kontrol. Antibiotik golongan lain yaitu metronidazole (2,70%) juga digunakan pada 1 pasien kelompok perlakuan.

Beberapa terapi yang kemungkinan memiliki berpengaruh pada kadar ureum dan kreatinin darah subjek seperti antibiotik dan NSAID. Ginjal adalah organ yang sering terkena dampak akibat dari toksisitas obat. Meskipun ada banyak agen terapeutik yang katanya berdampak buruk pada ginjal, sangat sedikit pola cedera pada ginjal yang terlihat. Obat-obatan yang dapat menyebabkan nefrotoksik karena terjadinya perubahan hemodinamik intraglomerular dan penurunan GFR disebabkan karena penggunaan ACEi, ARB, NSAID, siklosporin dan tacrolimus (Markowitz and Perazella, 2005). Obat yang sering dicurigai terjadinya *acute interstitial nephritis* (AIN) yaitu antibiotik β laktam (termasuk sefalosporin) dan antibiotik lainnya seperti golongan quinolone, vankomisin, rifampisin dan sulfonamide (Perazella, 2005). Namun pada penelitian ini tidak terjadi *adverse event* karena kadar ureum dan kreatinin pasien pada penelitian ini tidak terlalu jauh melewati rentang normal.

Gejala lainnya seperti mual dan muntah pada pasien diatasi dengan pemberian antiemetik seperti metoklopramid pada 9 pasien (45%) kelompok perlakuan dan 11 pasien (55%) kelompok kontrol serta ondansetron hanya pada 1 pasien. Menurut formularium nasional, ondansetron digunakan hanya untuk pencegahan mual dan muntah pada kemoterapi dan radioterapi. Obat saluran cerna lainnya yang digunakan pasien pada penelitian ini adalah golongan PPI (omeprazole dan esomax/esomeprazole) pada 15 pasien (50,54%), H2 bloker (ranitidin) pada 5 pasien (10,81%), sukralfat pada 1 pasien (2,70%) dan antasida yang dikombinasi dengan golongan H2 bloker pada 1 pasien (2,70%).

Pemberian curcuma pada 10 pasien (27,03%) dan kombinasi Hepa Q dengan curcuma pada 1 pasien (2,70%) digunakan sebagai hepatoprotektor, karena selain menyebabkan penurunan trombosit dan leukopenia serta peningkatan hematokrit, infeksi *dengue* juga

dapat menyebabkan gangguan fungsi hati yang ditandai dengan terjadi peningkatan SGPT (*Serum Glutamic Pyruvate Transaminase*) dan SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*).

Penggunaan kortikosteroid pada pasien demam berdarah tidak direkomendasikan oleh WHO. Penelitian klinis penggunaan kortikosteroid pada demam berdarah sejauh ini kurang meyakinkan dari segi *power* dan dalam kualitas metodologi (Rajapakse *et al.*, 2014).

Beberapa pasien juga mengeluh kesemutan sehingga mendapatkan terapi neuroprotektor seperti neurobion (37,84%) dan kombinasi dengan gabapentin dan mekobalamin (2,70%). Keluhan lainnya yaitu diare sehingga mendapatkan terapi antidiare yaitu adsoben (norit) pada 3 pasien (8,11%), L-Bio pada 2 pasien (5,41%) dan kombinasi keduanya pada 3 pasien lainnya (8,11%). Satu pasien yang mengeluhkan batuk mendapatkan terapi OBH dan dua pasien yang mengalami mimisan mendapatkan terapi asam tranexamat.

Tabel VI menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara kedua kelompok ($p > 0,05$) pada terapi lainnya yang digunakan pasien DF dan DHF, kecuali pada pemberian kapsul ekstrak daun jambu biji yang hanya diberikan pada kelompok perlakuan ($p < 0,05$).

Tabel XV. Profil terapi lain pasien DF dan DHF di instalasi rawat inap RS PKU Muhammadiyah Wonosobo periode Maret-Agustus 2018

Nama Obat	Kelompok terapi standar+KEDJB (n=18)	Kelompok terapi standar (n=19)	<i>p value</i>
Antibiotik			
Ceftriaxone	11 (57,9%)	8 (42,1%)	
Cefotaxime	1 (50%)	1 (50%)	
Metronidazole	1 (100%)	0	0,372

Ciprofloxacin	0	1 (100%)	
Cefixime	1 (100%)	0	
Analgesik			0,579
NSAID	6 (46,2%)	7 (53,8%)	
GI Protektor			0,326
PPI	4 (26,7%)	11 (73,3%)	
H2-Bloker	3 (75,0%)	1 (25%)	
Sukralfat	0	1 (100%)	
PPI+sukralfat	5 (62,5%)	3 (37,5%)	
PPI+H2 bloker	1 (100%)	0	
Antasida + H2 bloker	1 (100%)	0	
PPI+sukralfat+H2 bloker	2 (66,7%)	1(33,3%)	
Antiemetik			0,491
Ondansetron	0	1 (100%)	
Metoklopramid	9 (45,0%)	11 (55,0%)	
Steroid			0,146
Dexamethasone	2 (100%)	0	
Metilprednisolon	5 (33,3%)	10 (66,7%)	
Hepatoprotektor			0,466
Hepa Q+curcuma	0	1 (100%)	
Curcuma	4 (40%)	6 (60%)	
Neuroprotektor			0,075
Gabapentin + mekobalamin + neurobion	0	1 (100%)	
Neurobion	4 (28,6%)	10 (71,4%)	
Antidiare			0,132
Adsorben	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
L-Bio	0 (0%)	2 (100%)	
L-Bio+ adsorben		3 (100%)	
Kapsul ekstrak daun jambu biji	37 (100%)	0	0,000
Batuk (OBH)	0	1 (100%)	1,000
Antitrombolitik			0,486
Asam tranexamat	0	2 (100%)	

Diketahui bahwa seluruh variabel data karakteristik pasien pada penelitian ini tidak menunjukkan adanya perbedaan antara kelompok terapi standar+KEDJB maupun kelompok terapi standar (kontrol) yang ditandai dengan hasil analisis statistik yaitu $p > 0,05$ yang menunjukkan bahwa seluruh pasien pada penelitian ini adalah setara atau menunjukkan kemiripan karakteristik.

C. Analisa Kadar Ureum dan Kreatinin

Setelah dilakukan analisa statistik, didapatkan bahwa pemberian ekstrak daun jambu biji (*P. guajava*) selama 3 hingga 4 hari tidak memiliki perbedaan yang bermakna antara kelompok terapi standar+KEDJB dengan kelompok terapi standar (kontrol) terhadap kadar ureum dan kreatinin darah pasien DF dan DHF sebelum dan setelah perlakuan. Hasil analisis kadar ureum dan kreatinin dilaporkan pada tabel VII dan VIII.

Tabel XVI. Hasil analisis kadar ureum darah pasien DF dan DHF di PKU Muhammadiyah Wonosobo (Maret-Agustus 2018)

Ureum (mg/dL)	Terapi Standar+KEDJB (n=18)		Terapi Standar (kontrol) (n=19)		p value (1)	p value (2)	p value (3)
	Rerata±SD	Selisih±SD	Rerata±SD	Selisih±SD			
DF							
Pre	43,43±12,28	-2,64±17,03	41,29±12,77	-8,70±13,49	0,572 ^e	0,031 ^c	0,489 ^a
Post	46,07±9,47		49,99±6,33				0,421 ^a
DHF							
Pre	30,00±16,31	-19,63±15,73	39,80±17,56	-10,14±18,49	0,088 ^e	0,288 ^c	0,419 ^b
Post	49,63±3,61		49,94±5,87				0,930 ^b

Ket: (-) meningkat; (a) Mann-Whitney; (b) Independent t-test; (c) Paired t-test selisih antara pre dan post; p value (1) pre-post kelompok perlakuan; p value (2) pre-post kelompok kontrol; p value (3) kelompok perlakuan dan kontrol

Tabel XVII. Hasil analisis kadar kreatinin darah pasien DF dan DHF di PKU Muhammadiyah Wonosobo (Maret-Agustus 2018)

Kreatinin (mg/dL)	Terapi Standar+KEDJB (n=18)		Terapi Standar (kontrol) (n=19)		p value (1)	p value (2)	p value (3)
	Rerata±SD	Selisih±SD	Rerata±SD	Selisih±SD			
DF							
Pre	1,23±0,29	-0,22±0,37	1,17±0,31	-0,28±0,55	0,045 ^c	0,082 ^c	0,573 ^a
Post	1,46±0,44		1,44±0,39				0,935 ^a
DHF							
Pre	0,94±0,28	-0,58±0,54	1,02±0,40	-0,22±0,69	0,068 ^b	0,715 ^b	0,753 ^a
Post	1,52±0,06		1,24±0,58				0,495 ^a

Ket: (-) meningkat; (a) Independent t-test; (b) Wilcoxon; (c) Paired t-testselisih antara pre dan post; p value (1) pre-post kelompok perlakuan; p value (2) pre-post kelompok kontrol; p value (3) kelompok perlakuan dan kontrol

Rerata kadar ureum pasien DF dan DHF pada kelompok terapi standar+KEDJB dan kelompok terapi standar (kontrol) mengalami peningkatan. Pada pasien DF pada kelompok kontrol, peningkatan kadar ureum dari sebelum dan setelah yang terjadi adalah berbeda bermakna ($p < 0,05$) berdasarkan analisis dengan *paired t test*. Hal tersebut disebabkan karena pasien tidak mendapatkan terapi psidii pada kelompok kontrol, padahal psidii disini berfungsi mempertahankan kadar ureum dan kreatinin darah dalam batas normal. Hasil analisis statistik menggunakan uji *Mann-Whitney* dan *Independent t-test* didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna kadar ureum darah pasien DF dan DHF antara kelompok terapi standar+KEDJB dan kelompok terapi standar (kontrol) dengan nilai p adalah 0,421 dan 0,930. Hal yang sama terjadi pada kreatinin yang mengalami peningkatan rerata pada pasien DF dan DHF diantara kedua kelompok. Peningkatan yang terjadi pada pasien DF kelompok perlakuan dari sebelum dan setelah diberi psidii adalah berbeda bermakna ($p < 0,05$). Nilai kreatinin dipengaruhi oleh

beberapa hal yaitu besar massa otot, aktivitas penggunaan otot dan juga diet (Banfi & Fabbro, 2006). Faktor yang dapat mempengaruhi kadar kreatinin darah adalah terjadinya kesalahan atau *error* pada fase praanalisis laboratorium. Dengan proses panjang sebelum uji laboratorium kemungkinan dapat terjadi hemolisis sehingga dapat terjadi peningkatan kreatinin yang bermakna secara klinis (Lippi *et al.*, 2006). Hasil analisis statistik dengan menggunakan *Independent t-test* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna kadar kreatinin darah pasien DF dan DHF pada kedua kelompok dengan nilai *p* berturut-turut adalah 0,935 dan 0,495.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Udem *et al.* (2011) dengan mengamati beberapa parameter pada mencit yang berumur 8 minggu setelah pemberian ekstrak kloroform dari daun *P. guajava* Linn. dengan dosis 24,3 mg/mL dan 45,9 mg/mL, didapatkan hasil bahwa terjadi peningkatan serum kreatinin pada kelompok yang diberikan ekstrak. Kenaikan tersebut tidak signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal tersebut menunjukkan tidak ada kerusakan yang terjadi pada ginjal.

Penelitian dengan hasil yang berbeda telah dilaporkan pada hasil uji *in vivo* pemberian ekstrak etanol *P. guajava* Linn. pada tikus nefrotoksik induksi doxorubicin di India, diberikan peroral *P. guajava* dengan dosis 100 mg dan 300 mg, didapatkan hasil bahwa ekstrak etanol *P. guajava* Linn. secara signifikan ($p < 0,05$) dapat menurunkan *blood urea nitrogen* (BUN) dan kreatinin sekaligus dapat meningkatkan parameter antioksidan seperti *superoxide dismutase activity* (SOD), *catalase activity* (CAT), *reductase glutation* (GSH) dibandingkan grup kontrol (Mohan *et al.*, 2014). Penelitian lainnya oleh Patel *et al.* (2012) melaporkan bahwa pemberian ekstrak hidroalkoholik daun *P. guajava* pada tikus yang mengalami

nefrotoksik karena induksi cisplatin dengan dosis 200 dan 400 mg/kg peroral selama 9 hari memberikan aktivitas nefroprotektif dilihat dari terjadinya penurunan kadar urea dan kreatinin secara signifikan ($p < 0,001$).

Perbedaan hasil berbagai penelitian mungkin disebabkan oleh faktor lama pemberian dimana penelitian ini diberikan selama 3-4 hari sedangkan pada penelitian tersebut ekstrak jambu biji diberikan selama 9 hari. Pada penelitian ini subjek mendapatkan ekstrak daun jambu biji dengan dosis 3x2 kapsul sehari, sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Kuang *et al.* (2012) menyebutkan bahwa pemberian daun jambu biji dengan dosis rendah (60mg/kg), sedang (120mg/kg) dan tinggi (240mg/kg) selama 6 minggu, secara signifikan dapat menurunkan kadar BUN dan kreatinin ($p < 0,01$) serta memperbaiki struktur ginjal yang rusak, sehingga dapat dijadikan nefroprotektor pada tikus yang mengalami diabetes type 2 karena induksi dari streptozocin.

Penatalaksanaan terapi DF dan DHF di RS PKU Muhammadiyah Wonosobo sudah merujuk pada pedoman terapi WHO 2012 meliputi pemberian cairan untuk terapi dehidrasi seperti cairan kristaloid atau koloid dan terapi suportif lainnya yang disesuaikan dengan keluhan pasien. Pada penelitian ini antar kelompok terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji dengan kelompok terapi standar (kontrol) sudah diberikan terapi yang sama ($p > 0,05$) sehingga faktor pengganggu dari segi terapi dapat diminimalisir, perbedaannya hanya pada pemberian ekstrak daun jambu biji ($p < 0,05$).

WHO (2011) *guideline* juga menambahkan *expanded dengue syndrome* (EDS) untuk manifestasi tidak biasa dari infeksi *dengue* yang mempengaruhi berbagai sistem organ seperti hati, ginjal, jantung dan otak. Keterlibatan ginjal pada hal ini berkaitan dengan *acute kidney injury* (AKI). EDS sering dilaporkan terjadi pada pasien

DHF, tetapi dapat juga terjadi pada pasien DF dengan atau tanpa kebocoran plasma (WHO, 2009).

Manifestasi atipikal dan tidak biasa dari infeksi *dengue* pada ginjal termasuk AKI, glomerulonephritis ringan, gangguan elektrolit, proteinuria, sedimentasi urin, hingga hemolitik-uremik berat (Lizarraga & Nayer, 2014). Kumpulan kompleks imun antigen-antibodi dan invasi langsung virus ke ginjal adalah dua etiologi penyebab AKI. Selain itu, sebagian besar laporan kasus menunjukkan AKI disebabkan karena *rhabdomyolysis*. Beberapa laporan kasus dan penelitian telah melaporkan beberapa mekanisme patofisiologi gangguan ginjal pada pasien infeksi *dengue* adalah efek sitopatik dari protein virus pada glomerulus dan sel tubular, mekanisme mediasi imun in-situ yang berkaitan dengan terikatnya antigen virus pada struktur glomerulus, cedera akibat peredaran kompleks imun (antigen viral dan antibodi host), cedera akibat lepasnya mediator inflamasi sebagai respon dari efek sitopatik pada glomerular dan sel tubular (Mallhi *et al.*, 2015).

Acute Kidney Injury Network (AKIN) mengklasifikasikan pasien dengan infeksi *dengue* mengalami AKI jika terjadi peningkatan pada kadar kreatinin sebanyak 1,5 kali dari *baseline* dalam 7 hari atau terjadi peningkatan kreatinin sebanyak 26,2 $\mu\text{mol/L}$ dari *baseline* dalam 48 jam (Mehta *et al.*, 2007)

Pasien infeksi *dengue* yang memiliki komorbid lebih tinggi berkembangnya menjadi AKI dibandingkan dengan tanpa komorbid, seperti adanya infeksi lain, bakterimia atau sepsis serta hepatitis. Selain AKI, glomerulonephritis, nefrotik proteinuria dan komplikasi ginjal lainnya menunjukkan bahwa gangguan ginjal tersebut dapat terjadi pada semua orang yang menderita infeksi *dengue*, terlepas dari tingkat keparahannya. Hipotensi, sepsis, syok, hemolysis, dan rhabdomyolisis juga merupakan factor pemicu AKI pada infeksi

dengue, tetapi tanpa faktor pencetus juga telah dilaporkan (Mallhi *et al.*, 2015). Telah terbukti bahwa virus *dengue* menyebabkan perubahan pada glomerulus. Perubahan morfologi pada glomeruli dapat menyebabkan *chronic kidney disease* (CKD) (Chawla, 2011). Akan tetapi Laoprasopwattana *et al.* (2010) mengikuti 9 pasien dengan *dengue-induced* AKI setelah keluar dari RS dan tidak menemukan perkembangan CKD. Selain itu, kadar kreatinin kembali normal pada hari ke 32.

D. Keterbatasan Penelitian

Berdasarkan hasil penelitian, ditemukan beberapa keterbatasan dalam penelitian ini adalah:

1. Jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini kecil yaitu hanya 37 pasien untuk kedua kelompok dan hanya dilakukan pada pasien dewasa saja.
2. Pasien DHF tidak dibedakan dari tingkat keparahannya (*grade* I-IV). Perbedaan tingkat keparahan penyakit juga mempengaruhi fungsi ginjal yang dilihat dari kadar ureum dan kreatinin.
3. Pasien tidak melakukan puasa (minimal 8 jam) sebelum pengambilan darah karena kadar ureum dipengaruhi oleh makanan yang dikonsumsi.
4. Tidak dilakukakan diskusi dengan apoteker rawat inap dan dokter penanggung jawab untuk konfirmasi beberapa kejadian.

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Kadar ureum pasien DF dan DHF antara kelompok yang mendapatkan terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji tidak berbeda signifikan bila dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan terapi standar (kontrol).

2. Kadar kreatinin pasien DF dan DHF antara kelompok yang mendapatkan terapi standar+kapsul ekstrak daun jambu biji tidak berbeda signifikan bila dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan terapi standar (kontrol).

B. Saran

1. Dilakukan penelitian lanjutan dengan dosis dan lama pemberian yang lebih panjang untuk melihat efek yang dihasilkan.
2. Dilakukan penelitian lanjutan dengan kriteria tingkat keparahan penyakit pasien yang sama.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, Nisar., Fazal, Hina., Ayaz, Muhammad., Abbasi, Bilal Haider., Mohammad, Ijaz. and Fazal, Lubna. (2011) ‘Dengue fever treatment with *Carica papaya* leaves extracts’, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. Asian Pacific Tropical Biomedical Magazine, 1(4), pp. 330–333. doi: 10.1016/S2221-1691(11)60055-5.
- Anker, Martha. and Arima, Yuzo. (2011) ‘Male-female differences in the number of reported incident dengue fever cases in six Asian countries’, *Western Pacific Surveillance and Response*, 2(2), pp. e1–e1. doi: 10.5365/wpsar.2011.2.1.002.
- Banfi, Giuseppe. and Fabbro, Massimo Del (2006) ‘Serum Creatinine Values in Elite Athletes Competing in 8 Different Sports: Comparison with Sedentary People’, *Clinical Chemistry*, 52(2), pp. 329–330. doi: 10.1373/clinchem.2005.060111.
- Begum, Sabira., Hassan, Syed Imran. and Siddiqui, Bina S. (2002) ‘Two new triterpenoids from the fresh leaves of *Psidium*

guajava', *Planta Medica*, 68(12), pp. 1149–1152. doi: 10.1055/s-2002-36353.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2009) 'Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever | 1', pp. 1–4. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.

Chawla, Lakhmir S. (2011) 'Prevention/Treatment/Rehabilitation: What's on the Horizon? Acute Kidney Injury Leading to Chronic Kidney Disease and Long-Term Outcomes of Acute Kidney Injury: The Best Opportunity to Mitigate Acute Kidney Injury?', *Contrib Nephrol. Basel, Karger*, 174, pp. 182–190. doi: 10.1159/000329396.

Chen, Khie., Pohan, Herdiman T. and Sinto, Robert. (2009) 'Diagnosis dan Terapi Cairan pceda Demam Berdarah Dengue', *Medicinus*, 22(1), pp. 3–7.

Chuansumrit, Ampaiwan. and Tangnaratchakit, Kanchana. (2006) 'Pathophysiology and management of dengue hemorrhagic fever', *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*, pp. 3–11. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1778-428X.2006.00025.x/pdf>.

Cunningham, P., Noble, H., Al-Modhefer, A-K. and Walsh, I. (2016) 'Kidney stones: pathophysiology, diagnosis and management', *British Journal of Nursing*, 25(20), pp. 1112–1116. doi: 10.12968/bjon.2016.25.20.1112.

Formularium Nasional. Daftar obat. Diakses pada 31/12/2018. http://e-fornas.binfar.kemkes.go.id/obat_fornas.php

Gowda, Shivaraj., Desai, Prakash B., Kulkarni, Shuruthi S., Hull, Vinayak V., Math, Avinash A.K. and Vernekar, Sonal. (2010) 'Markers of renal function tests', *North American Journal of Medical Science*, 2(4), pp. 2–5.

- Gubler, Duane J. (2012) 'The Economic Burden of Dengue', *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, pp. 743–744. doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0157.
- Guerdan, Bruce R. (2010) 'Dengue fever/dengue hemorrhagic fever', *American Journal of Clinical Medicine*, 7(2), pp. 51–53. Available at: <http://www.aapsus.org/articles/50.pdf>.
- Hasan, Shamimul., Jamdar, Sami Faisal., Alalowi, Munther. and Beaiji, Sadun Mohammad Al A.A. (2016) 'Dengue virus: A global human threat: Review of literature', *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 6. doi: 10.4103/2231-0762.175416.
- Hsu, Hsiao-Yu., Lai, Shu-Kuan., Kuo, Chun-Hsien., Wu, Chih-Wen. and Liu, Ding-Ping. (2013) 'Original Article An Epidemiological Analysis of Dengue Hemorrhagic Fever Cases in Taiwan from 2003 to 2011', *Taiwan Epidemiology Bulletin*, ii 29(21).
- Ilić, Sonja., Stojiljkovic, Nenad., Veljkovic, Milica., Veljkovic, Slavimir. and Stojanovic, Gordana. (2014) 'Protective Effect of Quercetin on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Rats', *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 16(2), pp. 71–75.
- InfoDatin Kementerian Kesehatan (2016) 'Situasi DBD di Indonesia', *InfoDATIN*, pp 12. doi: ISSN 2442-7659.
- Kamaruddin, Dewita. dan Sungkar, Saleha. (2013) 'The Trend of Dengue Hemorrhagic Fever Cases in Central Jakarta 2008-2010', *Jurnal Kesehatan Indonesia*, 1(1), pp. 15–23. Available at: <http://journal.ui.ac.id/index.php/eJKI/article/viewFile/1606/1348>.
- Kaushik, Ashlesha., Pineda, Carol. and Kest, Helen. (2010) 'Diagnosis and management of undifferentiated fever in children', *Journal of Infection*, 72, pp. S68–S76. doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.025.
- KemenKes, R. (2010) 'Buletin Jendela Epidemiologi', *Pusat data*

dan surveilans epidemiologi Kementerian Kesehatan RI, 2, pp. 1–27. doi: <http://dx.doi.org/ISSN%202442-7659>.

Kuang, Q.T., Zhao, J.J., Ye, C.L., Wang, J.R., Ye, K.H., Zhang, X.Q., Wang, Y. and Ye, W.C., 2012. Nephro-protective effects of total triterpenoids from *Psidium guajava* leaves on type 2 diabetic rats. *Zhong yao cai, Zhongyaocai, Journal of Chinese Medicinal Materials*, 35(1), pp.94-97.

Kularatne, Senanayake A. M. (2015) ‘Dengue fever’, *British Medical Journals*, 4661(September), p. h4661. doi: 10.1136/bmj.h4661.

Laoprasopwattana, Kamolwish., Pruekprasert, Pornpimol., Dissaneewate, Pornsak., Geater, Alan. and Vachvanichsanong, Prayong. (2010) ‘Outcome of dengue hemorrhagic fever-caused acute kidney injury in Thai children’, *Journal of Pediatrics*. Mosby, Inc., 157(2), pp. 303–309. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.008.

Lima, Emerson Q., Gorayeb, Fernanda S., Zanon, Jeferson R., Nogueira, Mauricio L., Ramalho, Horacio J. and Burdmann, Emmanuel A. (2007) ‘Dengue haemorrhagic fever-induced acute kidney injury without hypotension, haemolysis or rhabdomyolysis’, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(11), pp. 3322–3326. doi: 10.1093/ndt/gfm431.

Lippi, Giuseppe., Salvagno, Gian L., Montagnana, Martina., Brocco, Giorgio. and Guidi, Gian C. (2006) ‘Influence of hemolysis on routine clinical chemistry testing’, *New York University Bobst Library*, 44(3), pp. 311–316. doi: 10.1515/CCLM.2006.054.

Lizarraga, Karlo J. and Nayer, Ali. (2014) ‘Dengue-associated kidney disease.’, *Journal of nephropathology*, 3(2), pp. 57–62. doi: 10.12860/jnp.2014.13.

Lombardi, Raul., Yu, Luis., Younes-Ibrahim, Mauricio., Schor,

- Nestor. and Burdmann, Emmanuel A. (2008) 'Epidemiology of Acute Kidney Injury in Latin America', *Seminars in Nephrology*, 28(4), pp. 320–329. doi: 10.1016/j.semnephrol.2008.04.001.
- Mallhi, Tauqeer H., Sarriff, Azmi., Adnan, Azreen Syazril., Khan, Yusra Habib., Hamzah, Azhar Amir., Jummaat, Fauziah. and Khan, Amer Hayat. (2015) 'Dengue-induced Acute Kidney Injury (DAKI): A Neglected and Fatal Complication of Dengue Viral Infection -', 25(11), pp. 828–834.
- Markowitz, G. S. and Perazella, M. A. (2005) 'Drug-induced renal failure: A focus on tubulointerstitial disease', *Clinica Chimica Acta*, 351(1–2), pp. 31–47. doi: 10.1016/j.cccn.2004.09.005.
- Mehta, Ravindra. L., Kellum, John A., Shah, Sudhir V., Molitoris Bruce A., Ronco, Claudio., Warnock, David G., Levin, Adeera., *et al.* (2007) 'Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury', *Critical Care*, 11(2), pp. 1–8. doi: 10.1186/cc5713.
- Miller, W. Greg., Myers, Gary L., Ashwood, Edward R., Killeen, Anthony A., Wang, Edward., Thienpont, Linda M., *et al.* (2005) 'Creatinine measurement: State of the art in accuracy and interlaboratory harmonization', *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 129(3), pp. 297–304. doi: 10.1043/1543-2165(2005)129<297:CMSOTA>2.0.CO;2.
- Mohan, Mahalaxmi., Shashank, B. and Priya, A. Vishnu. (2014) 'Protective effect of Psidium guajava L . leaves ethanolic extract on doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats', 5 (2)(June), pp. 129–133.
- Myrtaceae of North America Update, database (version 2011). Taxonomic Hierarchy of Psidium Guajava L. Diakses pada 03/04/2018 https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=27240#null

- Oliveira, Joao Fernando P. and Burdmann, Emmanuel A. (2015) 'Dengue-associated acute kidney injury', *Clinical Kidney Journal*, 8(6), pp. 681–685. doi: 10.1093/ckj/sfv106.
- Ong, Adrian., Sandar, Mya., Chen, Mark I., Sin, Leo Y. (2007) 'Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore', *International Journal of Infectious Diseases*, 11(3), pp. 263–267. doi: 10.1016/j.ijid.2006.02.012.
- Patel, Nairuti M., BM, Vrushabendra S., P, Archana S., Ravirala, Ramu. (2012) 'Nephroprotective Activity of *Psidium guajava* Linn Extract against Cisplatin Induced Nephrotoxicity in Rats', *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 3(4), pp. 1236–1246.
- Perazella, Mark A. (2005) 'Drug-induced nephropathy: an update', *Cardiovascular and renal*, pp. 689–706. doi: 10.1517/14740338.4.4.689
- Pongpan, Surangrat., Wisitwong, Apichart., Tawichasri, Chamaiporn., Patumanond, Jayanton., Namwongprom, Sirianong. (2013) 'Development of dengue infection severity score.', *ISRN pediatrics*, 2013(Dic), p. 845876. doi: 10.1155/2013/845876.
- Rajapakse, Senaka., Rodrigo, Chaturaka. and Rajapakse, Anoja. (2012) 'Treatment of dengue fever', *Infection and Drug Resistance*, 5(1), pp. 103–112. doi: 10.2147/IDR.S22613.
- Rajapakse, Senaka., Rodrigo, Chaturaka., Maduranga, Sachith., Rajapakse, Anoja C. (2014) 'Corticosteroids in the treatment of dengue shock syndrome', *Infection and Drug Resistance*, 4(7), pp. 137–143. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/IDR.S55380>.
- Rattanachaikunsopon, Pongsak. and Phumkhachorn, Parichat. (2007) 'Bacteriostatic effect of flavonoids isolated from leaves of *Psidium guajava* on fish pathogens', *Fitoterapia*, 78(6), pp. 434–436. doi: 10.1016/j.fitote.2007.03.015.

- Raza, Faiz A., Rehman, Shafiq., Khalid, Ruqyya., Ahmad, Jameel., Ashraf, Sajjad., Iqbal, Mazhar., *et al.* (2014) ‘Demographic and clinico-epidemiological features of dengue fever in Faisalabad, Pakistan’, *PLoS ONE*, 9(3). doi: 10.1371/journal.pone.0089868.
- Rosner, Mitchell H. and Bolton, W. Kline. (2006) ‘Renal function testing’, *American Journal of Kidney Diseases*, 47(1), pp. 174–183. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.08.038.
- Rydha, Harun A., Rauf, Syarifuddin. and Daud, Dasril. (2014) ‘Gangguan Ginjal Akut pada Demam Berdarah Dengue’, *Sari Pediatri*, 15(5), pp. 307–312.
- Sanchez-Gonzalez, Penelope D., Lopez-Hernandez, Francisco J., Perez-Barriocanal, Fernando., Morales, Ana I., Lopez-Novoa, Jose M. (2011) ‘Quercetin reduces cisplatin nephrotoxicity in rats without compromising its anti-tumour activity’, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(11), pp. 3484–3495. doi: 10.1093/ndt/gfr195.
- Sanda, K. A., Grema, H. A., Geidam, Y. A., Bukar-Kalo, Y. M. (2011) ‘Pharmacological aspects of *Psidium guajava*: An Update’, *International Journal of Pharmacology*, 7(3), pp. 316–324. doi: 10.3923/ijp.2011.316.324.
- Sarangi, Manoj K. and Padhi, Sasmita. (2014) ‘Dengue and Its Phytotherapy : A Review’, *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*, 4(1), pp. 37–46.
- Sekhar, N. Chandra., Jayasree, T., Ubedulla, Shaikh., Dixit, Rohit., S, manohar V. and J, Shankar. (2014) ‘Evaluation of Antinociceptive Activity of Aqueous Extract of Bark of *Psidium Guajava* in Albino Rats and Albino Mice’, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(9). doi: 10.7860/JCDR/2014/8288.4811.

- Sellahewa, Kolitha H. (2013) 'Pathogenesis of dengue haemorrhagic fever and Its Impact on Case Management', *Journal of the Indian Medical Association*, pp. 152–153. doi: <http://dx.doi.org/10.5402/2013/571646>.
- Sirigadha, Krishna. M. and Khaleel, M. (2017) 'A Study on the Laboratory Profiles in Dengue Viral Infection', *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 6(1), pp. 387–395. <http://dx.doi.org/10.20546/ijcmas.2017.601.047>
- Soegijanto, Soengeng., MS, Azhali., Tumbelaka, Alan R., Anggraini., Rufiati, Rulik. and Sary, Dian Dwi. (2010) 'Uji Klinik Multisenter Sirup Ekstrak Daun Jambu Biji Pada Penderita Demam Berdarah Dengue', *Journal Medicinus*, 23(1).
- Thai, Khoa T. D., Nishiura, Hiroshi., Hoang, Phuong L., Tran, Nga T. T., Phan, Giao T., Le, Hung Q., *et al.* (2011) 'Age-specificity of clinical dengue during primary and secondary infections', *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(6). doi: 10.1371/journal.pntd.0001180.
- Udem, Samuel C., Anyanwu, Madubuike U., Obidike, Reginald I. and Udem, Ngozika D. (2011) 'The effects of Psidium guajava Linn. (Myrtaceae) leaf chloroform extract on some hematological and biochemical parameters in mice', *Comparative Clinical Pathology*, 20(1), pp. 47–51. doi: 10.1007/s00580-009-0950-4.
- Wigati, Arlia. (2013) 'Uji Aktivitas Nefroprotektor Ekstrak Metanol Daun Kesum (*Polygonum minus* Huds.) pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Sisplatin', *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura, Pontianak.
- World Health Organisation (2009) 'Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control', *Dengue: Guidelines for Digagnosis, Treatment, Prevention and Control*, p. x, 147. doi:WHO/HTM/NTD/DEN/2009.1.

- World Health Organisation (2010) ‘Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases’, *First WHO report on neglected tropical diseases*. doi: 10.1177/1757913912449575.
- World Health Organisation (2011) ‘Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever’, *WHO Regional Publication SEARO*. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- World Health Organisation (2014) ‘Dengue and severe dengue’, *WHO Fact Sheet*, 117(March), pp. 1–4. doi: 10.1111/1469-0691.12442.
- Zuo, Yuegang., Wang, Chengjun., Zhou, Jiping., Sachdeva, Armita. and Ruelos, Vanessa C. (2008) ‘Simultaneous determination of creatinine and uric acid in human urine by high-performance liquid chromatography.’, *Analytical sciences : the international journal of the Japan Society for Analytical Chemistry*, 24(12), pp. 1589–92. doi: 10.2116/analsci.24.1589.

EFEKTIVITAS SIRUP PSIDII SEBAGAI TERAPI TAMBAHAN PADA ANAK DENGAN DEMAM BERDARAH DENGUE

AKROM

INTISARI

Latar Belakang: Demam berdarah *dengue* (DBD) merupakan penyakit yang disebabkan virus dengue dan banyak ditemukan di wilayah beriklim tropis. Sampai saat ini belum ada pengobatan kuratif untuk mengatasi kebocoran plasma. Penelitian sebelumnya melaporkan daun jambu biji berfungsi sebagai penambah trombosit namun pengujian klinis ekstrak daun jambu biji sebagai antidengue masih sangat terbatas.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava L*) terhadap perbaikan klinis, laboratoris dan lama rawat inap pada pasien DF dan DHF di bangsal anak Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul.

Metode Penelitian: Design penelitian ini adalah eksperimental (*randomised clinical trial*) dengan penyamaran *single blind*. Kelompok dalam penelitian ini terbagi menjadi 2 yaitu kelompok intervensi yang mendapatkan terapi standar+ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava L*) dan kelompok kontrol yang mendapatkan terapi cairan standar WHO. Variable yang diukur adalah suhu badan, trombosit, hematokrit dan lama rawat inap. Analisis data dilakukan

menggunakan program SPSS untuk mengetahui perbedaan antar kelompok.

Hasil Penelitian: Tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok terhadap jumlah rerata trombosit pada demam hari ke 1,2,4,5 dan 6 ($p>0,05$), namun terdapat perbedaan yang signifikan terhadap rerata trombosit pada demam hari ke 3 ($p<0,05$) dimana kelompok intervensi lebih baik daripada kelompok kontrol. Pada parameter hematokrit dan lama rawat inap tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antar kelompok dimana nilai p lebih besar dari 0,05 ($p>0,05$). Sedangkan pada parameter suhu badan terdapat perbedaan signifikan pada demam hari ke 6 ($p<0,05$) namun tidak pada demam hari ke 1 sampai dengan demam hari ke 5 ($p>0,05$).

Kesimpulan: Sirup ekstrak daun jambu biji tidak memberikan perbedaan bermakna pada parameter hematokrit dan lama rawat inap. Sedangkan pada kadar trombosit dan suhu badan masih menunjukkan efektivitas yang lebih baik dimana masih ditemukan bermakna antar kelompok dengan nilai signifikansi kurang dari 0,05 ($p<0,05$)

Kata Kunci: Ekstrak daun jambu biji, *Psidium guajava L*, DBD, trombosit, hematokrit, suhu badan, lama rawat inap.

ABSTRACT

Background:Dengue hemorrhagic fever (DHF) is a disease caused by dengue virus and are found in tropical regions. For this time there are no curative treatment for plasma leakage. The research was reported guava leaves as an addition to platelet function but the clinical testing of guava leaf extract as antidengue still very limited.

Objective :This study aims to determine the effect of guava leaf extract (*Psidium guajava* L) to improvement clinical, laboratory and length of stay in DF and DHF patients in the pediatric ward PKU Muhammadiyah Hospital in Bantul.

Methods:This study is an experimental design (randomized clinical trial) with a single blind. The group in this study is divided into 2 intervention group who received standard therapy + extract of guava leaves (*Psidium guajava* L) and a control group who received standard fluid therapy WHO. Variable measured was the temperature of the body, trombosit, hematocrit and length of hospitalization. Data analysis was performed using SPSS to determine differences between groups.

Result:There are no significant differences between groups on the mean platelets in the febrile days 1,2,4,5 and 6 ($p > 0.05$), but there are significant differences of the mean platelet on day 3 of fever ($p < 0.05$), which the intervention group was better than the control group. In the parameters of hematocrit and length of stay was not found significant differences between the groups which the value of p greater than 0.05 ($p > 0.05$). While on the parameters body temperature differences fever signifikan on day 6 ($p < 0.05$) but not significant differences for fever day 1 until the fever day 5 ($p > 0.05$).

Conclusion:Syrup of guava leaf extract did not give significant differences in hematocrit parameters and length of stay. Whereas in platelet levels and body temperature still shows better effectiveness where they found significantly between groups with a significance value of less than 0.05 ($p < 0.05$)

Keywords: Guava leaf extract, *Psidium guajava* L, DHF, platelets, hematocrit, body temperature, length of stay.

PENDAHULUAN

Demam berdarah *dengue* (DBD) merupakan penyakit yang banyak ditemukan di sebagian besar wilayah tropis dan subtropis, terutama asia tenggara (Candra,2010). Demam Berdarah Dengue sering menyebabkan Kejadian Luar Biasa (KLB), dan tidak sedikit menyebabkan kematian. DBD ditularkan melalui gigitan nyamuk dari genus *Aedes*, terutama *Aedes aegypti* atau *Aedes albopictus*. Penyakit DBD dapat muncul sepanjang tahun dan dapat menyerang seluruh kelompok umur. Pada tahun 2014 jumlah penderita DBD yang dilaporkan sebanyak 100.347 kasus dengan jumlah kematian sebanyak 907 orang (Angka kesakitan 39,8 per 100.000 penduduk dan angka kematian = 0,9%) (Risikesdas,2014).

Host alami DBD adalah manusia, *agentya* adalah virus *dengue* yang terdiri dari 4 serotipe yaitu Den-1, Den-2, Den-3 dan Den-4, ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk yang terinfeksi (Kurane, 2007). Infeksi virus dengue memiliki spektrum klinis yang bervariasi mulai dari yang asimtomatik, demam ringan yang tidak spesifik, demam dengue, atau bentuk yang lebih berat yaitu demam berdarah dengue dan sindrom syok dengue. Trombositopenia dan hemokonsentrasi merupakan salah satu kriteria sederhana yang diajukan oleh WHO sebagai diagnosis klinis penyakit DBD. Patofisiologi yang mendasari perbedaan demam dengue dan demam berdarah dengue adalah adanya kebocoran plasma pada demam berdarah dengue akibat inflamasi sistemik yang ditandai dengan tanda-tanda perdarahan, trombositopenia maupun hemokonsentrasi dan sering berakibat pada gangguan hemodinamik dan terjadi syok hipovolemik (Hadinegoro,2006).

Mekanisme imunopatogenesis infeksi virus dengue melibatkan respon humoral berupa pembentukan antibodi yang berperan dalam proses netralisasi virus, sitolisis yang dimediasi komplemen dan

sitotoksitas yang dimediasi antibody. Sistem imun mempunyai peranan penting pada prognosis demam berdarah. Ketidakseimbangan respon imun yang berlebihan akan mengaktifkan sejumlah besar sel *T helper* (CD4) dan sel T sitotoksik (CD8) akibat infeksi virus dengue yang selanjutnya akan menghasilkan limfokin dan interferon gamma. Selanjutnya interferon gamma akan mengaktifkan makrofag yang menyebabkan sekresi berbagai mediator inflamasi seperti TNF, IL-1 dan PAF (*platelet activating factor*), IL-6 dan histamin. Mediator inflamasi ini mengakibatkan terjadinya disfungsi sel endotel dan terjadi kebocoran plasma. Selain itu kompleks virus dan antibodi ini akan mengaktifkan sistem komplemen dengan mensekresikan C3a dan C5a, yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah sehingga terjadi ekstrasvasi plasma dari intravaskuler menuju ekstrasvasuler (Suhendro,2006,Guglani,2005, dan Clyde,2006).

Pengobatan DHF pada dasarnya masih bersifat *supportif* atau simptomatis berdasarkan kelainan utama yang terjadi yaitu berupa perembesan plasma akibat dari meningkatnya permeabilitas vaskuler. Sampai saat ini belum ada pengobatan kuratif untuk mengatasi kebocoran plasma. Salah satu cara pengobatan untuk demam berdarah adalah dengan memanfaatkan tanaman yang dapat mempercepat penyembuhan penyakit demam berdarah dengue (Achmadi,2010). Dewasa ini belum ditemukan bahan yang sekaligus memperbaiki fungsi komponen sistem imun yang satu dan menekan fungsi komponen yang lain (Karnen,2009). Beberapa studi penelitian menunjukkan daun jambu biji (*Psidium Guajava* L.) (Family: Myrtaceae) memiliki aktivitas sebagai immunomodulator (Muharini,2013). Kandungan fitokimia dalam daun jambu biji (*Psidium Guajava* Linn) antara lain Flavonoid (Quersetin), Polifenol dan Tanin (daud, 2011). Ekstrak

dari daun jambu biji menunjukkan aktivitas farmakologi diantaranya sebagai antiinflamasi, antidiare, analgesik, antibakteri, antidiabetes, antihipertensi, penambah trombosit, antivirus, dan juga sebagai imunomodulator (Daud, 2011). Hasil penelitian menunjukkan daun jambu biji terbukti dapat menghambat aktivitas enzim *reverse transcriptase* dari virus *dengue*. Tanin menghambat enzim *reverse transcriptase* maupun DNA *polymerase* dari virus serta menghambat pertumbuhan virus yang berinti DNA maupun RNA (Rabbaniyah, 2015).

Dalam study *invitro* ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium Guajava* Linn) dilaporkan memiliki aktivitas yang dapat memodulasi atau menghambat mediasi *igE* sebagai respon alergi, dan sebagai antiinflamasi menghambat Th2 chemokin melalui penekanan TNF- κ B, STAT1 dengan tumor necrosis factor- α (TNF) dan interferon- γ (INF- γ). ekstrak daun jambu biji juga dilaporkan memiliki efek untuk menghambat terjadinya inflamasi pada shock sepsis yang diakibatkan oleh endotoksin bakteri gram negatif yaitu dengan cara menghambat mediator inflamasi seperti sitokin, Nitrit oxide, COX-2 Prostaglandin (PGE2), serta meningkatkan konsentrasi IL-10 yang berfungsi sebagai penghambat aktivitas proinflammatory (Han et al., 2011a,b dan Jang 2014).

Untuk pengujian klinis ekstrak daun jambu biji sebagai antidengue sendiri masih sangat terbatas. Uji klinis ekstrak daun jambu biji pernah dilakukan di Indonesia yaitu oleh Soegeng dkk pada tahun 2010 dengan design uji klinis multicenter yang dilakukan di beberapa Rumah sakit di Indonesia dengan hasil bahwa ekstrak daun jambu biji secara statistik dapat meningkatkan nilai trombosit dengan nilai signifikansinya adalah $p < 0,01$.

Lama rawat inap (*Length Of Stay*) dapat didefinisikan sebagai ukuran lamanya pasien demam berdarah di rawat di Rumah sakit

dalam satu periode perawatan, dimulai dengan menghitung waktu masuk sampai dinyatakan sembuh dan dibolehkan pulang oleh dokter yang merawat. Menurut Khalil (2014), bahwa lamanya waktu perawatan (*Length of stay*) pasien demam berdarah di atas 3 hari dihubungkan dengan meningkatnya insiden morbiditas dan mortalitas pada kondisi pasien DHF maupun DSS. Ekstrak daun jambu biji (*Psidium Guajava* Linn) memiliki potensi besar sebagai terapi penunjang demam berdarah dan dapat mempersingkat lama rawat inap pada pasien demam berdarah. Akan tetapi bukti dan manfaat klinik dari ekstrak daun jambu biji sebagai agen antidengue masih sangat terbatas, Maka dari itu peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh pemberian sirup ekstrak daun jambu biji (*Psidi Guajava L*) terhadap gambaran klinis dan lama rawat inap pada pasien anak yang menderita demam berdarah dengan harapan dapat membantu menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pada pasien demam berdarah. Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, maka dapat dirumuskan suatu perumusan masalah sebagai berikut: (i) Apakah Sirup ekstrak daun jambu biji (*Psidium Guajava* Linn) dapat memberikan waktu rawat inap yang lebih cepat (< 3 hari) dan dapat menurunkan angka kejadian syok hemoragika pada pasien *dengue fever* dan *dengue hemorrhagic fever* di bangsal anak Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul. (ii) apakah Sirup Ekstrak daun jambu biji (*Psidi Guajava*) berpengaruh terhadap perbaikan klinis dan laboratoris pada pasien *dengue fever* dan *dengue hemorrhagic fever* di bangsal anak Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul.

Tujuan dari penelitian ini adalah (i) Untuk mengetahui pengaruh pemberian sirup ekstrak daun jambu biji terhadap lama rawat inap pasien *dengue fever* dan *dengue hemorrhagic fever* di bangsal anak Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul. (ii) Untuk

mengetahui pengaruh pemberian sirup ekstrak daun jambu biji terhadap perbaikan klinis dan laboratoris pada pasien *dengue fever* dan *dengue hemorrhagic fever* di bangsal anak Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul.

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini adalah Eksperimental.Uji Klinis (*Clinical trial*) merupakan jenis penelitian eksperimental yang digunakan untuk menelaah hubungan sebab akibat antara variabel bebas dengan variabel tergantung dalam periode tertentu. Dalam uji klinis dikenal uji klinis acak terkontrol (*Randomised Controlled Trial*), dimana peneliti melakukan intervensi pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Intervensi yang digunakan adalah sirup ekstrak daun jambu biji dari PT. Dexa Medica dengan dosis 250 mg setiap 8 jam. dalam penelitian ini tidak ada *Conflict of intereset* dari PT.Dexa Medica sebagai produsen sirup ekstrak daun jambu biji.

Dalam penelitian ini dilakukan randomisasi dan penyamaran (*blinding*) dengan penyamaran *double blind* yaitu subyek penelitian, peneliti maupun *observer* tidak mengetahui ke dalam kelompok mana subyek dialokasikan (Dahlan, 2010). *Blinding* yang dilakukan pada penelitian ini adalah dengan mengemas ulang sirup psidi dan placebo dengan kemasan yang sama, warna, bentuk, rasa dan bau yang sama,kemudian memberikan etiket pada kemasan sirup psidi dan plasebo yang diberikan kepada responden tanpa menuliskan kandungannya. dan kemasan pada sirup psidi dan placebo yang digunakan antara kelompok kontrol dan kelompok intervensi sama. Penentuan sampel menurut random alokasi ditentukan oleh Apoteker

di Rumah Sakit sehingga peneliti tidak mengetahui sampel yang dijadikan kelompok intervensi maupun kelompok kontrol.

Pada penelitian ini pasien yang termasuk dalam subjek uji dipilih berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditentukan. Total pasien yang terlibat dalam penelitian ini dan telah memenuhi kriteria inklusi berjumlah 40 orang. Pasien yang terlibat dalam penelitian ini kemudian diminta persetujuannya melalui lembar persetujuan/*informed consent* kemudian tiap subjek selama perawatannya diberikan terapi tambahan sirup ekstrak daun jambu biji dengan dosis 250 mg tiap 8 jam. Sejumlah 40 pasien yang terlibat dimonitoring berkaitan dengan hasil klinis dan laboratorisnya. Pengambilan darah dilakukan setiap 24 jam

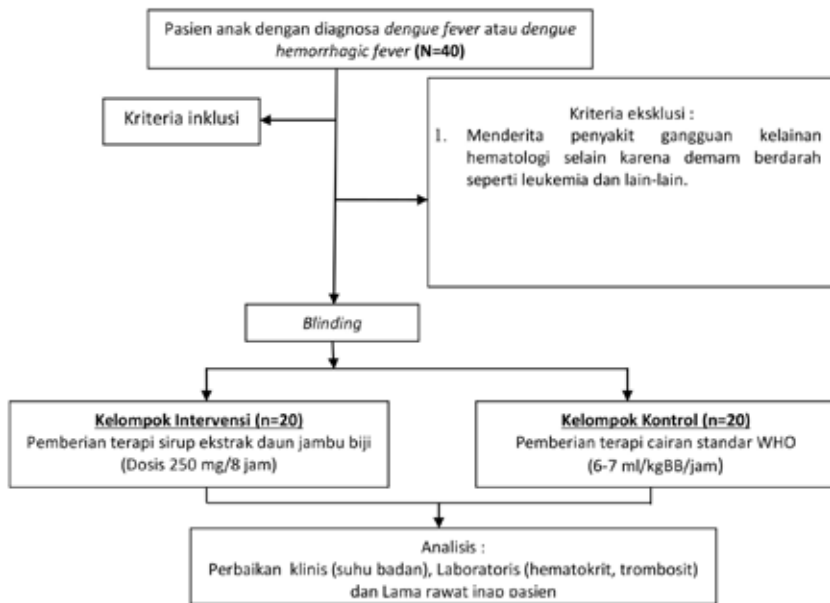
1. Kelompok Perlakuan

Kelompok yang terdiagnosa DBD oleh dokter dan telah memenuhi syarat-syarat uji sesuai kriteria inklusi. Pada kelompok ini diberikan intervensi berupa pemberian sirup jambu biji (*Psidium Guajava* L).

2. Kelompok Kontrol

Kelompok yang terdiagnosa DBD oleh dokter dan telah memenuhi syarat-syarat uji sesuai kriteria inklusi. Pada kelompok uji ini diberikan placebo/ intervensi selain sirup daun jambu biji (*Psidium Guajava*).

B. Skema Penelitian



Gambar 19. Skema Penelitian

C. Bahan Penelitian

Bahan penelitian tersebut menggunakan sirup Psidi dari dexamedica. Sirup ekstrak daun jambu biji *psidium Guajava* dengan dosis anak usia 1-15 tahun 1 sendok takar 5 ml/8 jam, sedangkan dosis anak usia 16 tahun-18 tahun 2-4 sendok takar 5 ml tiap 8 jam dimana komposisi tiap sendok takarnya mengandung 250 mg ekstrak daun jambu biji (Medicinus,2010). Placebo yang digunakan adalah sirpus simplek. Dosis sirplus simplek yang diberikan sama dengan dosis sirup psidi. Pemberian Intervensi sirup dan Placebo dilakukan sampai dengan pasien dinyatakan pulang oleh dokter. Penelitian ini dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Bantul Yogyakarta setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian UAD Yogyakarta.

D. Populasi dan Sampel Penelitian

1. Populasi

Populasi sumber penelitian ini adalah penderita Demam Berdarah (umur 1- 18 th) yang menjalani pengobatan demam berdarah di Rumah Sakit Umum Muhammadiyah Bantul Yogyakarta dengan diagnosa DBD yang ditegakkan berdasarkan kriteria WHO terdiri dari kriteria klinis dan laboratoris. Kriteria klinis:

- a. Demam tinggi mendadak, tanpa sebab yang jelas, berlangsung terus menerus selama 2–7 hari.
- b. Terdapat manifestasi pendarahan, termasuk uji tourniquet positif, petekiae, ekimosis, epistaksis, pendarahan gusi, hematemesis dan atau melena.
- c. Pembesaran hati.
- d. Perembesan plasma, yang ditandai secara klinis adanya ascites dan efusi pleura sampai terjadinya renjatan (ditandai nadi cepat dan lemah serta penurunan tekanan nadi, hipotensi, kaki dan tangan dingin, kulit lembab dan pasien tampak gelisah).

Kriteria laboratoris:

- a) Trombositopenia (kurang dari 100.000/ μ l).
- b) Hemokonsentrasi, dapat dilihat dari peningkatan hematokrit 20% atau lebih.

2. Sampel

Sampel adalah bagian dari populasi yang dipilih dengan cara tertentu hingga dianggap dapat mewakili populasinya (Sastroasmoro & Ismael, 2014). Sampel dalam penelitian ini adalah sejumlah penderita Demam Berdarah (umur 1- 18th) yang menjalani pengobatan demam berdarah di Rumah Sakit Umum Muhammadiyah Bantul Yogyakarta.

- a. Kriteria Inklusi:
 - 1) Pasien baik pria maupun wanita dengan umur 1-18 tahun.
 - 2) Pasien terdiagnosa demam berdarah menurut Kriteria WHO.
 - 3) Pasien yang baru dirawat di IGD minimal 1 hari
 - 4) Pasien yang baru dirawat dibangsal pediatrik minimal 1 hari
 - 5) Bersedia terlibat dalam penelitian.
- b. Kriteria Eksklusi:
 - 1) Menderita penyakit gangguan kelainan hematologi selain karena demam berdarah seperti leukemia dan lain-lain.
- c. Kriteria Putus Uji (*Withdrawl*)
 - 1) Tidak bersedia terlibat hingga akhir penelitian.
 - 2) Timbulnya adverse event yang serius misal alergi akibat penggunaan Sirup Psidi

3. Besar Sampel

Untuk dapat menghitung jumlah sampel minimal, maka diperlukan data data penunjang berupa hasil penelitian dengan variabel terkait. Pada penelitian ini variable yang dijadikan nilai acuan sebagai perhitungan jumlah sampel adalah jumlah proporsi pasien yang dirawat kurang dari 3 hari. Rumus yang digunakan untuk menghitung jumlah sampel penelitian berdasarkan jenis design penelitian dan jenis variabel yang akan diteliti. pada penelitian ini design penelitiannya adalah RCT dan jenis variabel penelitian berupa kategorik yaitu berupa lamanya perawatan pasien (*Length of stay*) DBD di Rumah sakit. Berdasarkan hal ini

maka besar sampel minimal dalam penelitian ini dihitung menggunakan rumus uji hipotesis resiko relatif, dengan perkiraan besar sampel (Sastroasmoro,2014):

$$n_1 = n_2 \frac{(Z\alpha \sqrt{2PQ} + Z\beta \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1Q_1)^2}$$

$$n = \frac{[1.645 \sqrt{2 \times 0.10 \times 0.57} + 0.842 \sqrt{(0.31 \times 0.69) + (0.54 \times 0.46)}]^2}{(0.31 \times 0.69)^2}$$

$$\frac{[(1.645 \times 0.337) + (0.842 \times 0.678)]^2}{(0.045)^2}$$

$$\frac{1.263}{0,045} = 28 \text{ perkelompok}$$

Keterangan : Dari studi pendahuluan, diketahui jumlah populasi 305 anak, terbagi menjadi yang lama rawat inap <3 hari sebanyak 96 pasien (A), dan yang lama rawat inap >3hari sebanyak 209 pasien (B)

Z α : 1.645, tingkat kesalahan 95%

Z β : 0.842, tingkat power 80%

P1 : CER

P2 : RR(1,75) x P1

Q : (Q1+Q2)/2

Q1 : 1-P1

Q2 : 1-P2

E. Etika Penelitian

Etika penelitian adalah suatu sistem yang harus dipatuhi oleh peneliti saat melakukan aktivitas penelitian yang melibatkan responden. Dalam melakukan penelitian ini, peneliti meminta rekomendasi dari Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan dan meminta izin kepada Direktur RS PKU Muhammadiyah Bantul

Yogyakarta. Setelah mendapat persetujuan peneliti melakukan penelitian dengan memenuhi beberapa prinsip etik sebagai berikut :

a. *Informed Consent*

Informed Consent merupakan bentuk persetujuan antara peneliti dengan subyek penelitian dengan memberikan lembar persetujuan. *Informed Consent* diberikan sebelum penelitian dilakukan sebagai bentuk persetujuan untuk menjadi subyek penelitian dan memberikan pemahaman terhadap tindakan penelitian yang akan diterima subyek penelitian.

b. *Anonymity* (Tanpa nama)

Merupakan jaminan dalam penggunaan subyek penelitian dengan cara tidak memberikan atau mencantumkan nama subyek penelitian pada lembar alat ukur dan hanya menulis kode pada lembar pengumpulan data atau hasil penelitian yang disajikan.

c. *Confidentially*

Merupakan jaminan kerahasiaan hasil penelitian, baik informasi ataupun masalah-masalah yang lainnya. Semua informasi yang dikumpulkan dijamin kerahasiaannya oleh peneliti, hanya kelompok data tertentu yang akan melaporkan pada hasil riset.

F. Alat/Instrumen Penelitian

1. Alat yang akan digunakan dalam penelitian ini berupa
2. Rekam medik untuk melihat perkembangan kronologi dari kegiatan pelayanan medik yang diberikan kepada pasien.
3. Form Informed consent.
4. Lembar penilaian kesehatan (data demografi pasien).
5. Form pengambilan data yang berisi perkembangan klinis dan laboratoris pasien
6. Form MESO dan SAE

G. Prosedur Pengumpulan Data Penelitian

Prosedur atau jalannya penelitian melalui beberapa tahap, yaitu:

1. Tahap Persiapan dan Perizinan

Pada tahap perizinan ini dimulai dengan mengurus surat kelaiikan etik dari Komite Etik Penelitian Universitas Ahmad Dahlan, setelah itu kemudian meminta surat izin penelitian di Kampus Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan untuk dilanjutkan ke bagian pendidikan dan penelitian RS PKU Muhammadiyah Bantul Yogyakarta dalam rangka untuk memperoleh izin penelitian.

Peneliti bekerjasama dengan apoteker dan kepala ruang rawat anak untuk menentukan apoteker dan perawat yang dilibatkan dalam pengambilan data. Peneliti memberikan informasi tentang cara randomisasi dan pengisian lembar observasi kepada asisten peneliti. Pemilihan asisten peneliti:

- a. Peneliti memilih asisten peneliti yakni 2 orang apoteker dan 3 orang perawat.
- b. Peneliti melakukan kegiatan pertemuan sebelum penelitian dimulai untuk melakukan persamaan persepsi dan pelatihan dalam proses randomisasi dan pengisian lembar observasi untuk prosedur intervensi menggunakan psidi.
- c. Tugas dari asisten peneliti yaitu :
 1. Apoteker
 - Menentukan sampel intervensi dan sampel kontrol berdasarkan random alokasi.
 - Menyediakan sirup psidi atau sirup placebo.
 - Mendokumentasikan pada lembar dokumentasi yang disediakan peneliti.

2. Perawat

- Menjelaskan cara penggunaan sirup psidi pada responden.
- Mendampingi responden setiap kali minum obat untuk memastikan bahwa responden tetap menggunakan obat.
- Melakukan pemeriksaan tanda vital pasien.
- Mendokumentasikan pada lembar observasi .

d. Persiapan Alat dan Bahan Penelitian

Dilakukan penyiapan botol-botol yang digunakan untuk sirup psidii dan placebo. Persiapannya adalah sebagai berikut: botol – botol yang didapatkan dari apotek, dicuci sampai bersih, kemudian disterilkan menggunakan autoclave selama 30 menit dengan suhu 100° C, botol tersebut disterilkan kemudian digunakan untuk sirup psidii atau placebo. Satu botol digunakan untuk satu kali. Persiapan ini dilakukan setiap hari, dan botol-botol yang sudah digunakan, tidak digunakan kembali untuk proses yang sama.

2. Pelaksanaan atau Prosedur Teknis

- a. Peneliti dan dokter menentukan responden anak berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.
- b. Peneliti memperkenalkan diri dan menjelaskan penelitian kepada anak dan orang tua responden.
- c. Peneliti memberikan informasi tentang penelitian dan meminta kesediaan anak dan orang tua responden untuk terlibat dalam penelitian.
- d. Peneliti mempersilahkan responden atau orang tua untuk menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*) bagi responden yang bersedia untuk berpartisipasi dalam penelitian.

- e. Peneliti menjelaskan protokol pengobatan dengan sirup psidi.
- f. Dokter akan meresepkan obat kepada responden, kemudian asisten peneliti/apoteker di RS yang akan menentukan apakah responden akan mendapat sirup psidi atau plasebo.

3. Tahap Penelitian

Pengumpulan data dilakukan secara prospektif pada pasien yang terdiagnosa demam berdarah yang akan digunakan sebagai sampel penelitian yang telah memenuhi kriteria inklusi. Tahap tersebut meliputi :

- a. Pengambilan data pasien yang terdiagnosa demam berdarah.
- b. Menjelaskan cara dan aturan pakai penggunaan sirup psidi atau placebo.
- c. Melakukan observasi catatan hasil pengobatan yang telah diisi asisten penelitian dan dokter yang tercantum dalam rekam medik pasien.
- d. Analisis statistik hasil pengobatan.

H. Variabel Penelitian

Variabel penelitian adalah segala sesuatu yang berbentuk apa saja yang ditetapkan oleh peneliti untuk dipelajari sehingga diperoleh informasi tentang hal tersebut, kemudian ditarik kesimpulannya (Satroasmoro, 2014). Variabel dalam penelitian ini adalah:

1. Variabel Bebas (Independent Variable)
Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu :
Sirup Ekstrak daun jambu biji (*Psidium Guajava* L) dan Placebo
2. Variabel Terikat (Dependent Variable)
Variabel terikat berupa lama rawat inap (*Length of stay*)

pasien di RS. Evaluasi yang dilakukan meliputi suhu dan laboratorium (Hematokrit dan trombosit).

3. Variabel Perancu (Confounder Variable)

Variabel perancu dalam penelitian ini adalah infeksi sekunder selain diagnosa demam berdarah, Gangguan Hati, *dyspepsia*, Gangguan Jantung dan paru, Pasien yang mendapatkan Aspirin selama terapi atau dalam 6 bulan terakhir.

I. Analisis data

1. Analisis univariat

Analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan data seperti rerata, median, modus, proporsi dan lain-lain (Sastroasmoro & Ismael, 2014; Dahlan, 2008). Analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan setiap variabel yang diteliti dalam penelitian, yaitu dengan melihat semua distribusi data dalam penelitian analisis univariat pada penelitian ini adalah karakteristik responden

Tabel III. Analisis Uji Statistik Data Demografi Pasien

No.	Demografi	Uji Statistika	
		Kontrol	Intervensi
1.	Jenis Kelamin	<i>Uji frequencies</i>	<i>Uji frequencies</i>
		<i>Uji Chi-square</i>	<i>Uji Chi-square</i>
2.	Usia	<i>Independent T-test</i>	<i>Independent T-test</i>
3.	Suhu awal	<i>Independent T-test</i>	<i>Independent T-test</i>
4.	Hematologi awal	<i>Uji frequencies</i>	<i>Uji frequencies</i>
		<i>Uji Chi-square</i>	<i>Uji Chi-square</i>
5.	Keluhan	<i>Uji frequencies</i>	<i>Uji frequencies</i>
		<i>Uji Chi-square</i>	<i>Uji Chi-square</i>
6.	Terapi	<i>Uji frequencies</i>	<i>Uji frequencies</i>
		<i>Uji Chi-square</i>	<i>Uji Chi-square</i>

2. Analisis bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk menyatakan analisis terhadap dua variabel, yaitu 1 (satu) variabel bebas dan 1 (satu) variabel terikat. Uji hipotesis yang biasa digunakan pada analisis bivariat adalah uji *t independen*, uji hipotesis untuk proporsi (uji *chi square*) (Sastroasmoro, & Ismael, 2014; Dahlan, 2008).

Tabel IV. Analisis Uji Statistik Data Demografi Pasien

No.	Variabel bebas	Variabel terikat			
		Suhu badan	Hematokrit	Trombosit	LOS dan suhu
1.	Kontrol	<i>Independent T-test</i> <i>Mann-Whitney</i>	<i>Independent T-test</i>	<i>Independent T-test</i>	<i>Independent T-test</i>
2.	Intervensi	<i>Independent T-test</i> <i>Mann-whitney</i>	<i>Independent T-test</i>	<i>Independent T-test</i>	<i>Independent T-test</i>

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini adalah Eksperimental (*Randomise Control Trial*) Sirup daun jambu pada pasien Demam Berdarah di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul Yogyakarta. Uji eksperimental ini bertujuan untuk membandingkan efek pemberian sirup ekstrak daun jambu biji dengan pengobatan standar demam berdarah terhadap nilai laboratoris (Trombosit dan Hematokrit) dan lama rawat inap pasien yang terdiagnosa demam berdarah Di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul Yogyakarta. Subjek penelitian ini adalah pasien anak yang terdiagnosa demam berdarah oleh dokter penanggung jawab pasien. Peneliti membagi subjek penelitian ke dalam 2 kelompok yaitu kelompok intervensi dan kelompok kontrol untuk kemudian dilakukan randomisasi dan penyamaran (*blinding*).

Penyamaran yang dilakukan pada penelitian ini adalah *single blind* yaitu subyek penelitian tidak mengetahui ke dalam kelompok mana subyek dialokasikan. Intervensi yang digunakan adalah sirup ekstrak daun jambu biji dari PT. Dexa Medica.

A. Data Demografi Pasien

Karakteristik pasien dalam penelitian ini diantaranya adalah data demografi pasien yang meliputi jumlah Jenis kelamin dan usia pasien demam berdarah di RS PKU Muhammadiyah Bantul Yogyakarta.

Tabel V. Data Demografi Pasien DHF PKU Muhammadiyah Bantul

Kategori	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	17	42,5 %
Perempuan	23	57,5 %
Usia		
1-5 Tahun	25	62,5 %
6-10 Tahun	10	25 %
11-15 Tahun	5	12,5 %

Tabel diatas adalah data demografi pasien demam berdarah anak di RS PKU Muhammadiyah bantul. Dari tabel dapat disimpulkan bahwa dari jumlah total 40 pasien yang terdiagnosa demam berdarah 23 diantaranya atau sekitar 57,5% didominasi oleh jenis kelamin perempuan, sedangkan laki-laki jumlahnya hanya 17 pasien atau 42,5%. Untuk usia pasien dengan demam berdarah paling banyak pada rentang usia 1-5 tahun dengan jumlah 25 pasien (62,5%).

B. Karakteristik Pasien

Karakteristik pasien dalam penelitian diantaranya adalah Jenis kelamin,Usia, Profil hematologi awal pertama pasien masuk, rata-rata hari demam, keluhan pasien saat pertama kali masuk seperti demam, tanda pendarahan (Hematuria), mual-muntah, nyeri pada perut, dan profil pengobatan pasien selama dirawat di rumah sakit.

Tabel VI. Karakteristik Pasien Demam Berdarah PKU Muhammadiyah Bantul

Karakteristik Pasien	Kelompok Terapi Standar +Sirup Ekstrak Daun Jambu Biji	Terapi Standar (Kontrol)	Nilai <i>p</i>
Perempuan	8 (34,8%)	15 (65,2%)	0,025
Laki-laki	12 (70,6 %)	5 (29,4%)	
Usia	2 Tahun	2 Tahun	0,12
Suhu(±SD)	37,24 ±0,919	37,55 ±0,906	0,487
Kadar Trombosit awal (±SD)	157900 ±31793,5	140925±28382,3	0,083
Hematokrit awal (±SD)	36,20 ±4,008	35,30 ±2,962	0,28
Eritrosit (±SD)	4,70 ±0,446	4,19±0,976	0,093
Leukosit (±SD)	6,94±3,321	5,47±2,819	0,206
Limfosit (±SD)	42,81±14,863	49,32±12,405	0,205
Monosit (±SD)	8,16±2,156	10,54±7,961	0,223
Eosinofil (±SD)	1,59±2,610	0,81±0,597	0,319
Basofil (±SD)	0,74±1,039	0,74±0,553	0,991
Hemoglobin (±SD)	12,38±1,496	11,40±0,948	0,046
Hari Demam (±SD)	3,65±1,663	4,05±1,538	0,43

Keluhan			
Demam (n,%)	20 (50%)	20 (50%)	0,0
Mual/Muntah	4 (20%)	2 (10%)	0,31
Batuk/Pilek	2 (10%)	8 (40%)	0,032
Nyeri Perut	2 (10%)	3 (15%)	0,5
Tanda Pendarahan	2 (10%)	1 (5%)	0,5
Terapi			
Antipiretik	20 (100%)	19 (95%)	0,5
Antibiotik	16 (80%)	18 (90%)	0,33
Steroid	3 (15%)	1 (5%)	0,32
Berdasarkan			
Cairan	20 (100%)	20 (100%)	0,0
Antiemetik	2 (10%)	0	0,24
Dekongestan	6 (30%)	17 (85%)	0,01
Probiotik	2 (10%)	2 (10%)	0,69
<i>uji Chi-square</i>			
<i>uji T-test unpaired</i>			
<i>significant p value</i>			

1. Jenis Kelamin

Berdasarkan table data demografi pasien di atas, dari total 40 pasien yang menderita demam berdarah sebanyak 57,5% (23 pasien) di dominasi oleh perempuan, sedangkan laki-laki sebanyak 42,5% atau sebanyak 17 orang. Pada Anak, diketahui bahwa jenis kelamin tidak begitu berpengaruh terhadap terjadinya infeksi demam berdarah, menurut sebuah penelitian DHF di Pakistan yang dilakukan oleh M.Khuram dkk pada tahun 2014, tidak ditemukan hubungan dan perbedaan yang bermakna antara jenis kelamin dengan kejadian demam berdarah (Khuram dkk,2014). Hasil Riset departemen kesehatan RI pada tahun 2010 menyatakan demikian bahwa tidak

terdapat hubungan antara kejadian demam berdarah pada anak dengan jenis kelamin, hal ini karena pada masa anak-anak sistem imun antara anak laki-laki dan perempuan adalah sama, kecuali setelah masa reproduksi dimana sistem imun keduanya sangatlah berbeda. Ini disebabkan bahwa kemunculan salah satu hormone estrogen yang begitu mendominasi sehingga dapat mempengaruhi sintesis IgG dan IgA menjadi lebih banyak, dengan demikian pada perempuan akan memiliki sistem imun yang lebih kuat dibandingkan dengan laki-laki (Depkes RI,2010).

2. Berdasarkan Usia

Berdasarkan tabel diatas bahwa prevalensi demam berdarah banyak terdapat pada anak usia 1-5 tahun dengan jumlah 23 anak (62,5%). Demam berdarah dulunya adalah penyakit anak-anak namun seiring waktu demam berdarah juga menyerang orang dewasa (Handrawan, 2007). Anak usia dibawah 5 tahun mempunyai resiko 3 kali lebih tinggi tertular virus dengue dibanding anak usia diatas 5 tahun karena pada umumnya tingkat imunitasnya lebih rendah dan dalam beberapa penelitian juga dikaitkan dengan status gizi yang masih rendah pada anak usia 1-5 tahun. Status gizi yang masih rendah tersebut menyebabkan anak-anak usia 1-5 tahun rentan dengan penyakit infeksi seperti demam berdarah (Permatasari,2015).

3. Suhu

Fase demam pada demam berdarah berlangsung selama 2-7 hari,dimana. Fase demam pada pasien demam berdarah menyerupai pelana kuda dimana pada hari pertama akan terjadi demam tinggi, kemudian mereda pada hari ketiga sampai kelima,kemudian akan terjadi demam lagi setelah hari kelima. Suhu awal pertama kali pada saat demam cenderung tinggi yaitu berkisar diantara 39-40 derajat,

kemudian memasuki pada fase kritis yakni umumnya pada hari ketiga sampai ke 5 akan terjadi penurunan suhu 37-38 °C atau justru di bawahnya (WHO,2009). Dari table VI diketahui bahwa rata-rata hari demam pada saat pasien masuk adalah pada hari ke 3 sampai ke 4 dimana suhu awal demam pada saat masuk adalah 37,40 °C. dari tabel tersebut suhu awal masuk antara pasien pada kelompok intervensi dan kontrol tidak terdapat perbedaan bermakna dimana nilai signifikansi *p* yang didapat sebesar 0,48.

4. Trombosit

Pemeriksaan darah yang utama pada pasien demam berdarah diantaranya adalah Trombosit, Hematokrit, Leukosit, Hemoglobin, Limfosit, dan Monosit. Jumlah trombosit normal pada anak adalah 150000-400000 μ L. Pemeriksaan trombosit ini bertujuan untuk mengetahui dan mencegah terjadinya kebocoran plasma lebih lanjut (Depkes RI,2005). Berdasarkan jumlahnya, trombositopenia pada penderita demam berdarah dibagi menjadi 3, yaitu trombositopenia ringan ($> 100.000-150.000 \mu$ L), Trombositopenia sedang ($> 50.000-100.000 \mu$ L) dan Trombositopenia berat ($100.000-50.000 \mu$ L) (Fatmawati,2010).

Berdasarkan tabel VI diketahui karakteristik rata-rata trombosit pada saat awal masuk berada diantara angka 140.000 sampai 150.000 yang menandakan terjadi trombositopenia ringan. Berdasarkan tabel tersebut juga tidak terdapat perbedaan signifikan antara angka trombosit awal pada kelompok intervensi maupun pada kelompok kontrol. Mekanisme terjadinya trombositopenia dapat terjadi karena berbagai macam faktor diantaranya adanya pemakaian trombosit secara besar-besaran untuk mencegah terjadinya kebocoran plasma dan dapat pula disebabkan oleh virus yang menyebabkan lisis sel trombosit dan penekanan berbagai faktor sitokin untuk

hematopoiesis sel-sel darah di dalam tubuh oleh berbagai system imun didalam tubuh (Doarest,2010).

5. Hematokrit

Peningkatan hematokrit selalu dijumpai pada kasus DBD dan merupakan indikator yang peka akan terjadinya perembesan plasma, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan kadar hematokrit secara berkala. pemeriksaan hematokrit untuk mengetahui hemokonsentrasi darah yang dikaitkan dengan terjadinya kebocoran plasma. Hemokonsentrasi erat kaitanya dengan keberadaan cairan tubuh, angka hematokrit yang meningkat diatas 20% menandakan telah terjadinya kebocoran plasma (Depkes RI,2005). Dari tabel karakteristik pasien tersebut rata-rata angka hematokrit pada saat awal masuk berkisar pada angka 35-36 dimana tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara rata-rata hematokrit pada kelompok kontrol dengan perlakuan dimana nilai signifikansi p adalah 0,28 ($p>0,05$).

6. Karakteristik Sel darah Putih

Leukosit atau biasa disebut sel darah putih merupakan komponen darah yang berperan dalam memerangi infeksi yang disebabkan patogen. Terdapat lima jenis leukosit, yang masing-masing memiliki fungsi khusus dalam melawan patogen. Sel-sel itu adalah neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, dan limfosit. Leukosit merupakan sel-sel sistem imun yang berasal dari sel prekursor (induk) yang pleuripoten dalam sum-sum tulang belakang dimana masing-masing sel darah putih tersebut akan berdiferensiasi menjadi sel efektor, seperti sel limfosit yang akan berdiferensiasi menjadi system imun spesifik (sel limfosit T selular dan sel Limfosit B Humoal), dan pre monosit akan berdiferensiasi menjadi sistem imun nonspesifik spserti monosit, makrofag,dan lain lain (Baratawidjaja,2014).

Pada DBD, saat permulaan sakit terjadi leukopeni (leukosit $<5000/\text{mm}^3$) disertai limfositosis relatif ($>15\%$ limfosit atipik) (Mayeti,2010). Namun pada saat kejadian syok lebih banyak ditemui peningkatan jumlah leukosit $>5000/\text{mm}^3$ dan juga terlihat kecenderungan peningkatan syok apabila jumlah leukosit semakin meningkat (Sabir dan Wahyuni,2011). Dari table IV didapatkan data bahwa jumlah leukosit awal pada kelompok perlakuan dan kontrol masih dalam batas normal yaitu pada 6,94 pada kelompok perlakuan dan 5,49 pada kelompok kontrol. Angka normal leukosit normal berkisar diantara $4-11/\text{mm}^3$. Sedangkan untuk angka Limfosit dan Monosit cenderung tinggi di atas batas normalnya.

Limfosit rata-rata pada kelompok perlakuan adalah 42,81 dan pada kelompok kontrol adalah 49,32. Angka ini lebih tinggi dari batas normalnya, dimana batas normal limfosit adalah 20-40. Kemudian rata-rata monosit pada kelompok perlakuan adalah 8,16 dan untu kelompok kontrol adalah 10,54, angka ini lebih tinggi dari batas normalnya dimana batas normal dari monosit sendiri berada diantara 2-8. Jumlah limfosit didalam tubuh jumlahnya sekitar 50-80% dari jumlah seluruh sel darah putih sehingga sel limfosit sangat sensitif terhadap keberadaan antigen asing didalam tubuh, maka tidak mengherankan jika jumlahnya yang tinggi dapat dijadikan sebagai indikator adanya infeksi didalam tubuh.

Menurut Prihadi (2010), dalam penelitiannya tentang limfositosis dan monositosis pada demam berdarah anak menyimpulkan bahwa limfositosis dan monositosis menjadi faktor resiko terjadinya demam berdarah pada anak (Prihadi,2009). Penelitian lain dengan tema yang sama dilakukan oleh Carlos (2005) di filipina, menyimpulkan bahwa limfositosis terjadi pada anak dengan demam berdarah (Carlos,2005). Pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan yang signifikan rerata

limfosit dan monosit pada kelompok perlakuan maupun kontrol dimana nilai signifikansi p berturut turut adalah 0,20 dan 0,22.

Eosinofil dan basofil juga merupakan bagian dari sel darah putih (polimorfonuklear). Jumlah eosinophil di dalam darah relatif kecil yaitu 2-5% sedangkan untuk basofil jumlahnya lebih kecil lagi yaitu <0,05% dari seluruh sel darah putih, sehingga jumlahnya tidak begitu signifikan dalam penanda terjadinya infeksi oleh virus. Eosinofil dan Basofil lebih berperan dalam reaksi-reaksi alergi. Jumlah eosinofil dan basofil relatif normal dan tidak mengalami peningkatan yang signifikan pada anak dengan demam berdarah (Carlos, 2005; Bartrawidjaja, 2014). Pada penelitian ini didapatkan bahwa jumlah eosinophil adalah 1,59 dan pada kelompok kontrol 0,81. Sedangkan angka basofil pada kelompok perlakuan dan kontrol adalah 0,74. Tidak ada perbedaan yang signifikan angka eosinophil dan basofil pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, baik angka basofil maupun eosinophil keduanya masih dalam batas normal.

7. Eritrosit dan Hemoglobin

Pemeriksaan hemoglobin dilakukan untuk mengetahui apakah terjadi pendarahan/kebocoran plasma. Kadar hemoglobin dan eritrosit yang tinggi dikaitkan dengan hemokonsentrasi (Meilasari dan Satari, 2004; Parwati dan Rena, 2009). Jadi apabila terjadi perdarahan maka akan terjadi hemokonsentrasi, lalu hemokonsentrasi akan menyebabkan kadar hemoglobin dan eritrosit akan abnormal atau lebih tinggi dari biasanya, kelainan-kelainan inilah yang segera diantisipasi dalam kasus demam berdarah. Kadar rata-rata eritrosit awal pada kelompok perlakuan dan kontrol dalam penelitian ini berturut-turut adalah 4,70 dan 4,19, masih dalam batas normal dimana kadar normalnya berada diantara 3,5-5,5 mm³. Sedangkan kadar rata-rata hemoglobin pada kelompok perlakuan maupun kontrol pada

penelitian ini berturut-turut adalah 12,38 dan 11,40. Kadar ini masih dalam batas normal, dimana batas normal hemoglobin berada pada angka 11-17 mm³. Dari tabel dapat dilihat bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

8. Keluhan dan Terapi

Keluhan pasien pada penelitian ini sama dengan kriteria manifestasi klinik yang dikibatkan oleh demam berdarah diantaranya adalah Demam (100%), nyeri perut (15%), tanda perdarahan (10%), dan mual muntah (20%) (WHO,2012). Untuk terapi yang diberikan sesuai standar *guideline* demam berdarah menurut WHO yaitu pemberian terapi cairan untuk mengganti cairan yang hilang, kemudian terapi simptomatis untuk demam dengan pemberian antipiretik paracetamol, dan terapi pendukung lain seperti pemberian antibiotik apabila ditemukan infeksi sekunder (Ghazala *et al.*, (2014)). Dari table VI tidak ditemukan perbedaan pemberian terapi standar antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Sehingga pemberian terapi sirup ekstrak daun jambu biji dapat diberikan sebagai alternatif terapi tambahan dengan tidak menghilangkan atau mengurangi terapi standar yang didapatkan pasien demam berdarah.

Berdasarkan data karakteristik pasien pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa seluruh pasien yang terlibat dalam penelitian menunjukkan kemiripan karakteristik dengan tidak ditemukannya perbedaan nilai signifikansi ($p>0,05$) antar kelompok kontrol dan Intervensi.

C. Analisa Variabel Terapi Sirup Ekstrak Daun Jambu Biji

1. Analisis Trombosit dan Hematokrit

Trombosit dan Hematokrit merupakan parameter sederhana yang biasa digunakan untuk menilai keberhasilan terapi pada pasien demam berdarah, karena pendarahan yang terjadi pada pasien demam berdarah merupakan konsekuensi dari terjadinya trombositopenia dan disfungsi platelet (WHO,2009). Analisis yang dilakukan pada variabel trombosit dan hematokrit dalam penelitian ini menggunakan uji T-tidak berpasangan (*t-test unpaired*). Berikut merupakan tabel hasil perbandingan kadar trombosit dan hematokrit dari penggunaan sirup ekstrak daun jambu biji dan terapi standar.

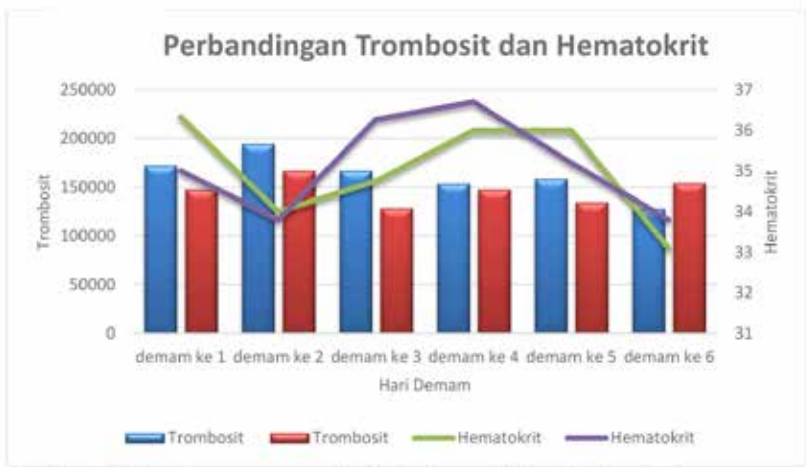
Tabel VII. Perbedaan efektivitas sirup ekstrak daun jambu biji dan terapi standar terhadap rerata trombosit dan hematokrit pasien DBD anak di RS PKU Muhammadiyah Bantul Yogyakarta

Hari Demam	Intervensi Terapi Standar +Ekstrak daun jambu Biji	Terapi Standar (Kontrol)	Nilai <i>p</i>
Demam Hari ke 1	172,7±65211,8	148,00	0,77
Trombosit	3 (75%)	1 (25%)	
N(%)	36,33±6,110	35±0	0,86
Hematokrit	3 (75%)	1 (25%)	
N (%)			
Demam Hari ke 2	194,8±205,06	167,5±583,36	0,18
Trombosit	2 (50%)	2 (50%)	
N(%)	34±1,41	33,8±2,54	0,15
Hematokrit	2 (50%)	2 (50%)	
N (%)			

Demam Hari ke 3	167,5±176,22	128,86±279,88	0,03
Trombosit	4 (36,4%)	7 (63,6%)	
N(%)	34,75±1,50	36,27±2,66	0,32
Hematokrit	4(36,4%)	7 (63,6%)	
N (%)			
Demam Hari ke 4	153,9±304,24	147,75±294,5	0,80
Trombosit	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
N(%)	36±3,55	36,7±0,94	0,81
Hematokrit	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
N (%)			
Demam Hari ke 5	158,9±168,62	134,69±206,98	0,14
Trombosit	4 (57,1%)	3 (42,9%)	
N(%)	36±6,48	35,2±1,85	0,85
Hematokrit	4 (57,1%)	3 (42,9%)	
N (%)			
Demam Hari ke 6	128,3±336,8	154,5±226,5	0,22
Trombosit	3 (37,5%)	5 (62,5%)	
N(%)	33,1±2,06	33,8±2,96	0,70
Hematokrit	3 (37,5%)	5 (62,5%)	
N (%)			
<i>uji T-test unpaired significant p value</i>			

Dari tabel terlihat bahwa perbandingan rerata trombosit maupun hematokrit berdasarkan hari demam. Walaupun terdapat perbedaan rerata trombosit pada kelompok intervensi dibandingkan dengan kelompok kontrol namun secara statistik tidak terdapat perbedaan

yang bermakna kadar rerata trombosit pada demam hari ke 1,2,4,5, dan 6 hal ini dapat dilihat dari nilai signifikansi p antara kelompok intervensi dan kelompok kontrol dimana nilai probabilitas (p) yang didapatkan masih diatas 0,05 ($p > 0,05$). Begitupula Untuk perbandingan hematokrit antara kelompok intervensi dan kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan yang signifikan dimana nilai p antara kelompok intervensi dan kontrol diatas 0,05.



Gambar 20. Perbandingan rerata trombosit dan hematokrit berdasarkan hari demam

Perbedaan yang signifikan untuk rerata trombosit terdapat pada demam hari ke 3 dimana perbandingan rerata trombosit antara kelompok perlakuan/intervensi dengan kelompok kontrol memiliki nilai p yang kurang dari 0,05 ($p < 0,05$). Pada hari ketiga ini rerata trombosit pada kelompok intervensi yang mendapatkan ekstrak daun jambu biji lebih baik daripada kelompok kontrol. Nilai $p < 0,05$ bermakna bahwa kemungkinan peluang obat standar untuk dapat menyamai hasil terapi tambahan yang diujikan pada kelompok intervensi kurang dari 5% sehingga dapat dikatakan bahwa terapi tambahan yang diujikan lebih berpotensi dibandingkan pada kelompok terapi standar (Sastroasmoro, 2014).

Pada penelitian ini tujuan dari pemberian ekstrak daun jambu biji adalah untuk mempertahankan atau meningkatkan kadar trombosit pada pasien demam berdarah sehingga dengan pemberian sirup ekstrak daun jambu biji tersebut diharapkan dapat mencegah terjadinya trombositopenia yang dapat menyebabkan terjadinya perdarahan masif pada pasien demam berdarah.

Trombositopenia pada infeksi dengue dapat terjadi melalui beberapa mekanisme. Pertama, virus dengue melekat pada permukaan trombosit dan menyebabkan aktivasi trombosit sehingga terjadi trombositopenia akibat pemakaian yang berlebihan. Pada beberapa kasus, penurunan jumlah trombosit ini bisa terjadi hingga waktu yang cukup lama. Kedua, terbentuk antibodi yang mempunyai spesifisitas terhadap permukaan trombosit dan dapat mengaktivasi trombosit tersebut, sehingga terjadi trombositopenia seperti mekanisme pertama. Selain itu, ikatan antibodi trombosit akan mengaktivasi komplemen sehingga terjadi lisis trombosit. Mekanisme ketiga juga melibatkan antibodi, dimana trombosit yang telah berikatan dengan antibodi lebih mudah dihancurkan oleh makrofag (Doarest, 2010).

Trombositopenia yang terjadi bersamaan dengan koagulasi intravascular diseminata (KID) dapat memperparah terjadinya perdarahan. KID adalah sindrom klinis yang terjadi karena aktivasi koagulasi darah secara luas dan tidak terkontrol yang kemudian akan diikuti oleh lisis produknya (fibrinolitik). Proses pembentukan fibrin yang terus-menerus dapat menyebabkan trombus yang mengakibatkan penurunan darah ke organ. Disisi lain akibat dari pembentukan fibrin terus-menerus dan disertai dengan menurunnya jumlah trombosit dapat menyebabkan terjadinya defisiensi trombosit yang akhirnya dapat menyebabkan perdarahan (Arif Suseno & Nasrudin, 2015). Manifestasi dari KID perdarahan

yang sering muncul adalah petekie, ekimosis, hematom di kulit, hematuri, melena, epistaksis dan perdarahan gusi, serta kesadaran menurun akibat perdarahan otak (Hadinegoro,2001, Huang Y,2001, Setrkraising,2007).

Pada umumnya penurunan trombosit mendahului peningkatan hematokrit atau dengan kata lain hemokonsentrasi dapat terjadi apabila telah terjadi trombositopenia. Data Hematokrit pada table VII memperlihatkan tidak terjadi peningkatan hematokrit melebihi batas normalnya antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dimana pada masing-masing kelompok tersebut kadar trombositnya masih dapat dipertahankan dalam batas kadar normal trombosit. Peningkatan hematokrit $\geq 20\%$ mencerminkan peningkatan permeabilitas kapiler dan terjadinya perembesan plasma (Depkes RI,2005). Akibat dari kebocoran plasma ini dapat berdampak pada kegagalan sirkulasi dan terjadinya syok hipovolemik (Hadinegoro SR,2001, Guglani,2005).

Pengobatan DHF menurut WHO pada prinsipnya adalah menggantikan cairan yang hilang sebagai akibat dari meningkatnya permeabilitas vaskular. Peningkatan permeabilitas vascular ini menyebabkan terjadinya perembesan cairan plasma dari intravaskular ke ekstrasvaskular. Pengobatan *supportif* atau simptomatis dapat dilakukan berdasarkan kelainan utama yang terjadi misalnya demam yang terjadi pada pasien dapat diterapi dengan antipiretik dan mual muntah yang terjadi diatasi dengan pemberian antiemetik. Daun jambu biji sudah banyak dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional. Secara empiris daun jambu biji bersifat antibiotik dan telah dimanfaatkan untuk antidiare, sedangkan buahnya untuk obat pencahar (War,2006).

Menurut beberapa penelitian bahwa ekstrak dari daun jambu biji menunjukkan aktivitas farmakologi diantaranya sebagai antiinflamasi, antidiare, analgesik, antibakteri, antidiabetes, antihipertensi,

penambah trombosit, antivirus, dan juga sebagai imunomodulator (Daud, 2011). Kandungan fitokimia dalam daun jambu biji (*Psidium Guajava* L) diantaranya adalah Gallic acid, Catechin, Chlorogenic acid, Caffeic acid, Rutin hydrate, Luteolin 7-glucoside, q-Coumaric acid, Myricetin, Quercetin, Luteolin, Kaempferol (Jang et al,2014). Selain itu ekstrak daun jambu biji juga mengandung vitamin C, Tiamin, Riboflavin, Niasin, asam folat, vitamin B6, Vitamin A dan vit E (Agustinus, 2009).

Beberapa mekanisme yang memungkinkan sirup ekstrak daun jambu biji dapat digunakan sebagai terapi pendukung demam berdarah diantaranya sebagai berikut :

1. Sebagai Antivirus dengue

Demam berdarah merupakan demam yang disebabkan oleh infeksi virus *dengue*. Virus *dengue* termasuk dalam genus flavivirus family flaviviridae. Virus ini berintikan materi genetik RNA, sehingga target kerja dari obat yang digunakan sebagai antivirusnya adalah obat yang dapat menghambat replikasi materi genetik RNA virus tersebut. Menurut Saptawati (2017), dalam penelitiannya melaporkan bahwa ekstrak daun jambu biji memiliki aktivitas antivirus. Dengan menggunakan dosis 20 $\mu\text{g/mL}$ secara invitro ekstrak daun jambu biji (*Psidi Guajava*) menghasilkan aktivitas penghambatan replikasi virus dengue sebesar 92,6%.

Senyawa Quersetin yang terdapat dalam ekstrak daun jambu biji bekerja menghambat ekspresi *thymidylate synthase* (TS) (Boedina,2005). *Thymidylate synthase* merupakan enzim utama dalam sintesis *de novo* DNA dalam regulasi siklus sel. *Thymidylate synthase* mengkatalisis *deoxyuridine monophosphate* menjadi deoksi *thymidine monophosphate* menggunakan 5,10-methylene-tetrahydro-folate sebagai donor metilnya. Jalur metabolisme inilah yang menjadi

satu-satunya jalur yang menyediakan prekursor *thymidylate* esensial untuk sintesis DNA. Hal ini berhubungan dengan proses replikasi virus dengue yang merupakan virus RNA (Haghiack, 2005). Virus dengue yang menginfeksi sel mereplikasi dirinya dengan cara membentuk DNA komplemen sebagai cetakan untuk membentuk RNA baru, mekanisme inilah yang dihambat oleh Quersetin sehingga dapat menghambat virus dengue untuk bereplikasi (Bermawie,2006). Dalam studi lainnya dilaporkan bahwa quercetin efektif menghambat replikasi virus DENV-2 dengan mekanisme menghambat enzim RNA polimerase sehingga dengan demikian replikasi virus DENV-2 akan terhambat (Feizbakhsh,2009). Dengan dihambatnya replikasi virus dengue maka akan mengurangi tingkat serangan virus. Hal ini akan mencegah inflamasi sistemik dan perdarahan akibat rusaknya trombosit yang disebabkan serangan virus dengue (Kadir dkk,2013). Hasil penelitian lain juga menunjukkan ekstrak daun jambu biji terbukti dapat menghambat aktivitas enzim *reverse transcriptase* dari virus *dengue*. Tanin menghambat enzim *reverse transcriptase* maupun DNA *polymerase* dari virus serta menghambat pertumbuhan virus yang berinti DNA maupun RNA (Rabbaniyah, 2015).

2. Sebagai Antiinflamasi

Terjadinya kebocoran plasma pada DBD disebabkan oleh banyak faktor. Salah satu faktor yang dapat menyebabkan kebocoran plasma tersebut adalah dari sisi respon system imun tubuh terhadap keberadaan virus dengue. Infeksi virus dengue menyebabkan teraktivasinya makrofag dan monosit selanjutnya akan mengaktifasi limfosit T, baik CD4 maupun CD8. Aktivasi makrofag dan monosit akan merangsang aktivasi makrofag dan monosit yang lainnya, yang selanjutnya akan memproduksi mediator inflamasi seperti TNF , IL-1, PAF, IL-6, histamin sedangkan limfosit T

menghasilkan mediator inflamasi berupa IL-2, TNF , IL-1, IL-6 dan IFN. Aktivasi sejumlah mediator inflamasi ini pada akhirnya dapat menyebabkan teraktivasinya komplemen-komplemen seperti C3a dan C5a juga, dengan teraktivasinya komplemen tersebut mengakibatkan terjadinya kebocoran plasma melalui anafilaktoksin yang dihasilkannya (Hadinegoro SR,2001, Suhendro dkk,2006, Wills B,2004).

Quersetin adalah Polifenol flavonoid yang memiliki aktivitas kemopreventifpotensial. Quersetin juga memberikan efek antiinflamasi melalui penghambatan jalur lipooksigenase, siklooksigenase, NF-kB, TNF-a,INF- γ , serta mediator proinflamasi lainnya (Pubchem NCBI,2017 dan Choi 2012). Quercetin dapat meningkatkan konsentrasi IL-10 yang berfungsi sebagai sitokin antiinflamatory (Shabbir 2016 dan Nambuso 2016).

Selain Quercetin, Senyawa aktif lain yang terkandung dalam daun jambu biji adalah Kaemferol. Kemferol merupakan salah satu senyawa aktif utama golongan flavonoid yang terdapat dalam spesies *psidium guajava* (Jang,2014). Sebagai antiinflamasi kaemferol memiliki mekanisme aksi dengan cara menekan ekspresi proinflamatory sitokin, IL-6 dan chemokin Interleukin-8, Monosit chemoattractant protein-1 dan meregulasi dan aktivasi ekspresi sel T normal. selain sebagai antiinflamasi yang poten kaempferol bekerja dengan menghambat ekspresi INOS (*inducible nitrit oxide synthase*) yang berfungsi sebagai pertanda meningkatnya kejadian inflamasi (Hamalainen,2007).

Dalam study invitro ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium Guajava* Linn) dilaporkan memiliki aktivitas yang dapat memodulasi atau menghambat mediasi igE sebagai respon alergi, dan sebagai antiinflamasi menghambat Th2 chemokin melalui penekanan TNF-kB, STAT1 dengan tumor necrosis factor-alpha (TNF) dan interferon-

gamma (INF-gamma). ekstrak daun jambu biji juga dilaporkan memiliki efek untuk menghambat terjadinya inflamasi pada shock sepsis yang diakibatkan oleh endotoksin bakteri gram negatif yaitu dengan cara menghambat mediator inflamasi seperti sitokin, Nitrit oxide, COX-2 Prostaglandin (PGE2), serta meningkatkan konsentrasi IL-10 yang berfungsi sebagai penghambat aktivitas proinflammatory (Han et al., 2011a,b dan Jang 2014).

3. Sebagai Penambah Trombosit

Ekstrak daun jambu biji dapat membantu proses hematopoiesis trombosit yaitu dengan cara menstimulasi pembentukan sitokin GM-CSF. Sitokin GM-CSF ini merupakan sitokin yang dibutuhkan untuk proses pembentukan trombosit. dalam penelitian yang dilakukan oleh Soeprapto Ma'at (2004) didapatkan bahwa patofisiologi dari peningkatan jumlah trombosit ini terjadi melalui mekanisme peningkatan jumlah sitokin, terutama GM-CSF, IL-3 dan rangsangan proliferasi dan diferensiasi tersebut dikontrol oleh TNF α dan IL3, sehingga dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam darah. Menurut Nasirudin (2005), bahwa ekstrak daun jambu biji dapat meningkatkan kadar GMCSF lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol.

4. Sebagai Antioksidan

Keadaan stress oksidativ dipicu oleh perkembangan virus dengue. Diketahui bahwa virus dengue yang ada didalam tubuh akan didestruksi oleh sistem pertahan dalam tubuh dengan cara memfagositosis virus tersebut. Mekanisme pemusnahan antigen asing/virus *dengue* dapat berlangsung dalam proses oksidatif yang artinya melibatkan oksigen dalam proses destruksi tersebut, contohnya destruksi mikroba intraselular yang terjadi oleh karena di

dalam sel fagosit, monosit dan polimorfonuklear terdapat berbagai bahan antimicrobial seperti hydrogen peroksidase (H_2O_2) dan mieloperoksidase (Bartrawidjaja,2014).

Stress oksidativ yang disebabkan oleh infeksi virus dengue memegang peranan penting dalam patogenesis Demam dengue atau Demam berdarah/Dengue syok sindrom (DSS) (Seet RC,2009). Gill et al (2004) dan Soundravally et al (2008) Dalam penelitiannya melaporkan bahwa keadaan dimana meningkatnya senyawa prooksidan dan infeksi virus dengue berhubungan dengan trombositopenia. Pada penelitan lainnya bahwa sitokin dilaporkan memegang peranan penting dalam prognosis keparahan infeksi dengue (Anon S,2011).

Keadaan stress oksidativ ini akan meningkat jika terdapat ketidakseimbangan diantara senyawa pengoksidasi (oksidan) dan antioksidan didalam tubuh. Senyawa pengoksidasi (oksidan) diketahui dapat menyebabkan kerusakan pada komponen biokimia meliputi lipid, asam nukleat, protein, karbohidrat, dan makromolekul lain yang terhubung dengan jaringan. Kerusakan ini menyebabkan kerusakan membran sel yang berakibat pada kehilangan sejumlah besar cairan, dan kerusakan pada membran sel akan menyebabkan pembentukan sejumlah besar senyawa lipoperoksidase seperti malonilaldehid (MDA) dan 4-Hydroxyalkenals (4-HDA).Untuk mengatasinya maka diperlukan sejumlah senyawa yang dapat mengeliminasi ROS yaitu senyawa antioksidan sebagai mekanisme pertahanan utama stress oksidativ (Lizette,2004).

Meningkatnya stress oksidativ pada pasien demam berdarah juga akan meningkatkan deasilasi protein serum darah seperti glikoprotein, dan platelet. Pada keadaan deasilasi protein darah ini ditandai dengan meningkatnya plasma protein karbonil sebagai hasil deasilasi dan rendahnya konsentrasi PBSH (Protein bound sulfhydryl

group) yang bertanggung jawab sebagai pertahanan antioksidan tubuh selain Glutation (GSH) (Soundravally,2008).

Produksi dan regulasi dari sitokin merupakan respon dari adanya infeksi dengue dan mengakibatkan komplikasi seperti serebral edema, meningkatnya hematokrit, dan tromositopenia. Aktivasi proinflamsi sitokin seperti TNF- α dan interferron gamma ditemukan khususnya pada infeksi dengue dan dihubungkan dengan keparahan penyakit DBD (Levy A,2010). Ting-Yen (2008) dalam penelitiannya melaporkan Produksi TNF- α , Reactive Nitrogen species, Reactive Oxygen species (ROS) menyebabkan kerusakan sell endotel yang berakibat terjadinya perdarahan.

Ekstrak daun jambu biji mengandung sejumlah vitamin C dan Vitamin E (Agustinus,2009). Seperti diketahui bahwa vitamin C dan Vitamin E memiliki aktivitas antioksidan. Selain vitamin C dan E kandungan senyawa flavonoid yang terdapat didalam daun jambu biji dapat berfungsi sebagai antioksidan yang sangat baik (Taipong et al, 2005) Mekanisme antioksidan dari vitamin E dan Vitamin C dapat mencegah terjadinya proses stress oksidativ akibat infeksi virus dengue sehingga dapat mencegah trombotopenia pada pasien demam berdarah.

Vitamin C atau L-asam askorbat merupakan antioksidan yang larut dalam air (*aqueous antioxidant*). Senyawa ini merupakan bagian dari sistem pertahanan tubuh terhadap senyawa oksigen reaktif dalam plasma sel. Vitamin C juga mudah teroksidasi secara reversibel membentuk dehidro-L-asam askorbat dan kehilangan 2 atom hidrogen (Winarsi, 2007). Ada dua sifat yang penting dari vitamin C sebagai antioksidan. Pertama, karena mempunyai potensial reduksi yang rendah, askorbat dan radikal askorbil mampu bereaksi dengan radikal biologis dan mereduksi oksidan-oksidan. Kedua, stabilitas dan reaktivitas yang rendah dari radikal askorbil,

yang terbentuk ketika askorbat mengangkap senyawa oksigen dan nitrogen yang reaktif (Silalahi, 2006).

Vitamin E (Alpha tocopherol) merupakan vitamin larut lemak dan memiliki aktivitas antioksidan yang kuat melindungi sel dari stres oksidatif, meregulasi fungsi sistem imun, merawat integritas sel endotel dan menyeimbangkan secara normal fungsi koagulasi darah (Pubchem, 2017). Aktivitas antioksidan dari vitamin E tergantung pada senyawa fenolik dan sejumlah ikatan group metil pada isoprenoid. sebagai imunomodulator vitamin E dapat menekan regulasi ekspresi molekul adhesi dan sistem komplemen (Drugbank, 2017). Penelitian lain tentang manfaat antioksidan sebagai terapi suportif pada demam berdarah pernah dilakukan oleh Prasanna dkk pada tahun 2013, Hasilnya adalah bahwa pemberian vitamin E 400 mg dan vitamin C 500 mg signifikan meningkatkan angka trombosit dan mempercepat masa penyembuhan pasien demam berdarah (Prasanna, 2013).

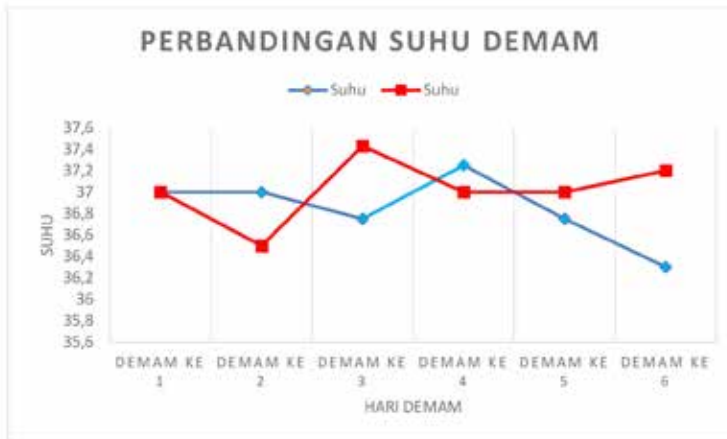
2. Analisis Suhu Badan dan *Length Of Stay*

Selain variabel hematologi darah, data gambaran klinis lain yang akan diukur pada penelitian ini adalah variabel suhu tubuh pasien saat demam. Hal ini bertujuan untuk melihat sejauh mana efektivitas sirup ekstrak daun jambu biji sebagai terapi pendukung mampu mempercepat proses kesembuhan pasien demam berdarah yang telah mendapatkan terapi standar. Pengukuran suhu badan dilakukan setiap hari selama pasien mendapatkan perawatan di Rumah Sakit. Berikut tabel data perbedaan suhu antara kelompok intervensi dan kelompok kontrol.

Tabel VIII. Perbedaan efektivitas sirup ekstrak daun jambu biji dan terapi standar terhadap luaran terapi suhu badan pasien DF/DHF anak di rumah sakit PKU Muhammadiyah Bantul

Hari Demam	Suhu Badan		Nilai <i>p</i>
	Terapi Standar + Sirup Ekstrak Daun Jambu Biji	Terapi Standar (Kontrol)	
Demam hari ke-1 <i>Mean ± SD</i> n (%)	37 ±0,00 3 (75%)	37 ±0,00 1 (25%)	
Demam hari ke-2 <i>Mean ± SD</i> n (%)	37±0,00 2 (50%)	36,5 ±0,70 2 (50%)	0,42
Demam hari ke-3 <i>Mean ± SD</i> n (%)	36,75±0,50 4 (36,4%)	37,43±0,53 7(63,6%)	0,68
Demam hari ke-4 <i>Mean ± SD</i> n (%)	37,25±0,50 4 (66,7%)	37±0,00 2 (33,3%)	0,54
Demam hari ke-5 <i>Mean ± SD</i> n (%)	36,75±0,50 4 (57,1%)	37±0,00 3 (42,9%)	0,43
Demam hari ke-6 <i>Mean ± SD</i> n (%)	36,3±0,57 3 (37,5%)	37,2±0,44 5 (62,5%)	0,05
<i>uji T-test unpaired significant p value</i>			

Dari tabel VI dapat terlihat bahwa suhu demam pada hari ke 1,2,3,4, dan 5 pada kelompok intervensi dan kontrol tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p>0,05$). Namun pada hari ke 6 terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,05$) antara kelompok intervensi dan kontrol dimana suhu pada kelompok intervensi lebih rendah yaitu 36,3 °C dan pada kelompok kontrol 37,2 °C.



Gambar 21. Perbandingan grafik suhu pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol

Penyakit demam berdarah selalu didahului oleh demam tinggi mendadak yang berlangsung terus menerus selama 2-7 hari. Panas dapat turun pada hari ke-3 yang kemudian naik lagi dan pada hari ke-6 atau ke-7 panas mendadak turun (Depkes RI,2005). Istilah demam ini dikenal demam biphasik, yaitu demam yang berlangsung selama beberapa hari itu sempat turun ditengahnya menjadi normal kemudian naik lagi dan baru turun lagi saat penderita sembuh (Rachmawati,2012).

Demam dapat disebabkan oleh invasi antigen asing dari luar seperti virus atau bakteri yang masuk didalam darah, dimana dengan adanya keberadaan antigen tersebut tubuh maka akan memicu termostat untuk menaikkan suhu tubuh sebagai kompensasi terhadap adanya invasi pirogen eksogen. Respons terhadap demam biasanya dihubungkan dengan interleukin-1 (IL-1) yang merupakan pirogen endogen atau lipopolisakarida (LPS) atau endotoksin sebagai pirogen eksogen. Endotoksin tersebut menstimulus makrofag yang akan memproduksi sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), IL-6, *interleukin-1* (IL- 1), dan prostaglandin E2 (PGE2).

Reaksi sitokin ini mungkin melalui sel endotelial *circumventricular* akan menstimulus enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2) yang akan mengkatalis konversi asam arakidonat menjadi PGE2 yang kemudian menstimulus pusat termoregulasi di hipotalamus, sehingga terjadi kenaikan suhu tubuh. (Wendorf, 2011). Kemampuan anak untuk beraksi terhadap infeksi dengan timbulnya manifestasi klinis demam sangat tergantung pada umur. Semakin muda usia bayi, semakin kecil kemampuan untuk merubah *set-point* dan memproduksi panas. Bayi kecil sering terkena infeksi berat tanpa disertai dengan gejala demam. (Ismoedijanto,2000).

Jika merujuk pada patofisiologi demam diatas, maka kemungkinan sebagai terapi pendukung ekstrak daun jambu biji memiliki potensi membantu menurunkan demam. Ekstrak daun jambu biji sebelumnya diketahui mengandung senyawa quercetin yang memiliki mekanisme sebagai antiinflamasi yang dapat menghambat sitokin proinflamasi seperti TNF-alfa, produksi prostaglandin melalui jalur siklooksigenase (Pubchem NCBI,2017 dan Choi 2012). Selain itu Quercetin dapat meningkatkan konsentrasi IL-10 yang berfungsi sebagai sitokin antiinflamatory (Shabbir 2016 dan Nambuso 2016). Rata rata suhu awal demam pasien saat masuk rumah sakit berdasarkan tabel VI pada kelompok intervensi adalah 37,2 dan pada kelompok kontrol 37,5. Maka jika melihat tabel VIII rata rata suhu demam pasien saat hari demam ke 1 sampai demam hari ke 6 tidak melebihi 38°C dan bahkan suhu terendah yang terdapat pada kelompok perlakuan yaitu terdapat pada demam hari ke 6 dimana pada hari ke 6 ini adalah fase kritis DBD. Suhu yang tercatat pada hari ke 6 tersebut adalah 36,3°C dengan nilai signifikansinya sama dengan 0,05.

Variabel berikutnya yang dianalisis adalah lamanya waktu perawatan pasien saat di Rumah Sakit (*Length of Stay*). Lama rawat inap adalah lamanya perawatan pasien oleh dokter dari mulai masuk

hingga keluar rumah sakit dan tercatat dalam rekam medik pasien, dihitung mulai menggunakan ekstrak daun jambu biji sampai pasien dinyatakan sembuh dan dibolehkan pulang oleh DPJ pasien dan tercatat di rekam medik pasien. Berikut ini adalah tabel perbedaan lamanya rawat inap antara pasien pada kelompok perlakuan yang mendapatkan terapi standar + ekstrak daun jambu biji dan kelompok kontrol yang hanya mendapatkan terapi standar.

Tabel IX. Perbedaan efektivitas kelompok intervensi dan kelompok kontrol terhadap luaran terapi lama rawat inap pasien DF/DHF anak di rumah sakit PKU Muhammadiyah Bantul

		Σ Lama rawat inap		
Kelompok	N	Mean \pm SD	Nilai p	
Standar WHO (Kontrol)	20	4,80 \pm 1,240	0,12	
Standar+ekstrak daun jambu biji	20	4,20 \pm 1,196		
<i>uji T-test unpaired</i>				
<i>significant p value</i>				

Dari tabel tersebut dapat disimpulkan bahwa lama rawat inap pada pasien kelompok kontrol adalah 4,80 hari dan lama rawat inap pada pasien kelompok intervensi yang mendapatkan terapi standar+ekstrak daun jambu biji adalah 4,20 hari. Secara statistik tidak terdapat perbedaan lama rawat inap antara kelompok kontrol dan kelompok intervensi dimana nilai p 0,12 ($p > 0,05$).

Secara umum hasil pengamatan dari variable yang diukur dalam penelitian ini secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna walaupun secara teoritis ekstrak daun jambu biji memiliki berbagai macam manfaat. Hal ini dapat dimungkinkan karena berbagai macam kelemahan yang terdapat dalam penelitian ini

diantaranya sulit untuk mengontrol berbagai macam variable yang dapat mengganggu efektivitas suatu obat misal interaksi obat dengan obat, obat-makanan, pengontrolan waktu minum obat, dan takaran dosis ekstrak daun jambu biji terhadap tingkat keparahan DBD. Sulitnya menentukan dosis menjadi keterbatasan peneliti dalam menentukan dosis terapi untuk pasien karena sampai saat jalannya penelitian, peneliti belum mendapatkan uji klinik fase 2 dari ekstrak daun jambu biji yang mana pada jurnal tersebut akan didapatkan informasi mengenai sistem atau dosis pengobatan yang paling efektif yang dapat digunakan untuk pengobatan demam berdarah.

D. Keterbatasan penelitian

Selama pelaksanaan penelitian ini keterbatasan yang dirasakan oleh peneliti sehingga mempengaruhi proses pengumpulan data maupun hasil penelitian adalah keterbatasan responden.

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap lama rawat inap antara kelompok pasien yang mendapatkan terapi ekstrak daun jambu biji dan pada kelompok terapi standar dimana nilai signifikansi p di atas (0,05).
2. Tidak terdapat perbedaan jumlah kadar trombosit yang signifikan pada demam hari ke 1,2,4,5 dan 6 antara kelompok yang mendapatkan ekstrak daun jambu biji dan pada kelompok terapi standar dimana nilai signifikansi p masih di atas 0,05 ($p > 0,05$).
3. Terdapat perbedaan jumlah kadar trombosit yang signifikan pada demam hari ke 3 antara kelompok yang mendapatkan ekstrak daun jambu biji dan pada kelompok terapi standar.

Kelompok yang mendapatkan ekstrak daun jambu biji memiliki kadar jumlah trombosit yang lebih baik bila dibandingkan dengan kelompok kontrol dimana nilai signifikansi p kurang dari 0,05 ($p < 0,05$).

4. Tidak terdapat perbedaan jumlah kadar hematokrit yang signifikan pada demam hari ke 1,2,4,3,5 dan 6 antara kelompok yang mendapatkan ekstrak daun jambu biji dan pada kelompok terapi standar dimana nilai signifikansi p masih di atas 0,05 ($p > 0,05$).
5. Tidak terdapat perbedaan suhu yang signifikan pada demam hari ke 1,2,3,4 dan 5 antara kelompok yang mendapatkan ekstrak daun jambu biji dan pada kelompok terapi standar dimana nilai signifikansi p masih di atas 0,05 ($p > 0,05$).
6. Terdapat perbedaan suhu yang signifikan pada demam hari ke 6 antara kelompok yang mendapatkan ekstrak daun jambu biji dibandingkan pada kelompok terapi standar dimana suhu hari ke 6 lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan nilai signifikansi p kurang dari 0,05 ($p < 0,05$).

B. Saran

1. Berkaitan dengan penelitian selanjutnya, penelitian dengan responden DF/DHF dapat dilakukan dengan jumlah responden yang lebih banyak dan dalam jangka waktu yang lebih lama sehingga diharapkan hasil penelitian yang diperoleh lebih bermakna.
2. Peneliti menyarankan untuk penelitian selanjutnya agar dapat menentukan dosis terapi yang lebih efektif untuk DF/DHF.

DAFTAR PUSTAKA

- Achmadi UF, Sudjana P, Sukowati S. 2010. *Demam berdarah dengue*. BuletinJendela Epidemiologi.;2(1):20–6.
- Achmad H, et al. 2001. Pengaruh pemberian ekstrak *Psidium guajava* terhadap jumlah trombosit pada penderita demam berdarah dengue di bangsal rawat inap penyakit dalam RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. *Majalah Kedokteran Unibraw*;17(1):1-3
- Anonim 1,2015. *Profil Kesehatan Indonesia 2014*. Kementerian Kesehatan RI.
- Amirghofran Z, M Azad baktit and M.H.Karimi,2000. Evaluation of the Immunomodulatory effect of five heerbals plants. *Journal of Etnopharmacology*,72:167-172
- Anon S, Sharone G. 2010 Markers of dengue disease severity. *Curr Top Microbiol Immunol*;338:67–82.
- Arif S., Nasroudin, 2015, Patogenesis of Hemorrhagic Due To Dengue Virus, *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*, vol.5, no. 4, p. 107-111.
- Baratawidjaja, K. G. (2014). *Imunologi Dasar*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Candra,aryu.2010. *Demam Berdarah Dengue: Epidemiologi, Patogenesis, dan Faktor Risiko Penularan*.FK Undip Semarang. Aspirator Vol. 2 No. 2 Tahun 2010 : 110 –119
- Cardier, J. E., B. Rivas, E. Romano, A. L. Rothman, C. Perez-Perez, M. Ochoa, A. M. Caceres, M. Cardier, N. Guevara, and R. Giovannetti. 2006.Evidence of vascular damage in dengue disease: demonstration of high levels of soluble cell adhesion molecules and circulating endothelial cells. *Endothelium* 13:335–340.

- Chuansumrit A, Tangnaratchakit K. 2006. Pathophysiology and management of dengue hemorrhagic fever. Transfusion alternatives in transfusion medicine. Journal Compilation;8(suppl 1):3-11.
- Clyde K, Kyle J, Harris E. 2006. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. Journal of Virology;80:11418-31.
- Daud MF, Sadiyah E, Rismawati E. 2002. Pengaruh perbedaan metode ekstraksi terhadap aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium guajava* L .) berdaging buah putih. J Pros SNaPP 2011 Sains, Teknol dan Kesehat.; 1(1): 55–62.
- Dahlan, S.M. (2008). *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan: Deskriptif, Bivariat, dan Multivariat Dilengkapi Aplikasi dengan Menggunakan SPSS (Edisi 3)*. Jakarta: Salemba Medika.
- Dahlan, S.M. (2010). *Membaca dan Menelaah Jurnal Uji Klinis*. Jakarta: Salemba Medika.
- Dharma, K.K. (2011). *Metodologi Penelitian Keperawatan: Panduan Melaksanakan dan Menerapkan Hasil Penelitian*. Jakarta : TIM.
- Depkes RI,2001. Pedoman penyelenggaraan sistem kewaspadaan dini kejadian luar biasa (KLB),keputusan menkes nomor :949/SK/ VIII/2004. Depkes RI, Jakarta
- Depkes RI,2005. *Pencegahan dan pemberantasan Demam Berdarah Dengue di Indonesia*. Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Doarest, Y. 2010. *Hubungan Antara Kadar Antibodi Antitrombosit Dengan Jumlah Trombosit, Umur dan Lama Demam Pada Penderita Demam Berdarah Dengue (DBD)*, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.
- Dong et al,2014. A dual character of flavonoids in influenza A virus replication and spread through modulating cell-autonomous

immunity by MAPK signaling pathways. Protein & Peptide Pharmaceutical Laboratory, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Science, and Facility of pathology, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Science, Beijing 100101, China. SCIENTIFIC REPORTS | 4 : 7237 | DOI: 10.1038/srep07237

- Fatmawati dan Chandra wijaya.2010. Hubungan Respon Imun Humoral dengan Derajat Trombositopenia pada Pasien Demam Berdarah Dengue. Fakultas Kedokteran Riau. JIK, Jilid 4, Nomor 1, Maret 2010, Hal.36-41
- Ghazala, Z., Anuradha, H. & Shivamurthy, M., 2014. *Pattern of Management and Outcome of Dengue Fever in Pediatric in Patients in a Tertiary Care Hospital: a Prospective Observational Study. IJBCP*, Vol. III, pp. 534-538.
- Gil L, Martinez G, Tapanes R, Castro O, Gonzalez D, Bernardo L, et al. 2004. Oxidative stress in adult dengue patients. *Am J Trop Med Hyg*;71:652–7.
- Guglani L, Kabra SK. 2005. T cell immunopathogenesis of dengue virus infection. *Dengue Bulletin*;29:58-69
- Halstead SB. 2002. Dengue Infection. *Curr Opin Infect Dis*;15;471-6.
- Han, E.H., Hwang, Y.P., Choi, J.H., Yang, J.H., Seo, J.K., Chung, Y.C., Jeong, H.G., 2011a. Psidium guajava extract inhibits thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) production in human keratinocytes by inducing heme oxygenase-1 and blocking NF- κ B and STAT1 activation. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 32, 136–145.
- Han, E.H., Hwang, Y.P., Kim, H.G., Park, J.H., Choi, J.H., Im, J.H., Khanal, T., Park, B.H., Yang, J.H., Choi, J.M., Chun, S.S., Seo, J.K., Chung, Y.C., Jeong, H.G., 2011b. Ethyl acetate extract of

- Psidium guajava* inhibits IgE-mediated allergic responses by blocking FcεRI signaling. *Food Chem. Toxicol.* 49, 100–108.
- Handrawan Nadesul, 2007, *Cara Mudah Mengalahkan Demam Berdarah*, Jakarta: Kompas.
- Huang Y, Liu C, Wang S, Lei H, Liu H, Lin Y, et al. 2001. Activation of coagulation and Fibrinolysis during dengue virus infection. *Journal of Medical Virology*;63:247-51.
- Hadinegoro SRH, Soegiyanto S, Wuryadi S, Suroso T. 2006. *Tatalaksana demam berdarah dengue*. Jakarta : Departemen Kesehatan RI.:2-3
- Hadinegoro SR, Satari HI. .2001. *Demam berdarah dengue* .Naskah lengkap pelatihan bagi pelatih spesialis anak & dokter spesialis penyakit dalam dalam Tatalaksana kasus DBD. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; .p.44-54.
- Hamalainen et al.2007. Anti-Inflammatory Effects of Flavonoids: Genistein, Kaempferol, Quercetin, and Daidzein Inhibit STAT-1 and NF-KB Activations, Whereas Flavone, Isorhamnetin, Naringenin, and Pelargonidin Inhibit only NF-KB Activation along with Their Inhibitory Effect on iNOS Expression and NO Production in Activated Macrophages. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation Volume 2007, Article ID 45673, 10 pages doi:10.1155/2007/45673*
- Ismoedijanto.2000. Demam Pada Anak. *Sari Pediatri*, Vol. 2, No. 2, Agustus 2000: 103 - 108
- Jang et al.2014. Anti-Inflammatory Effects of an Ethanolic Extract of Guava (*Psidium guajava* L.) Leaves In Vitro and In Vivo. Department of Food Analysis & Standardization, Korea Food Research Institute, Seongnam, Gyeonggi-do, Korea.
- J,War. 2006 .*Mengatasi demam berdarah dengan tanaman obat. Penelitian dan Pengembangan Pertanian.*; 28(6): 6–8.

- Kamil SM, Mohamad NH, Narazah MY, Khan FA. 2006. Dengue haemorrhagic fever with unusual prolonged thrombocytopenia. *Singapore Med J*;47(4):332-34.
- Kresno, S. B. (2001). *Imunologi : Diagnosis dan Prosedur Laboratorium Edisi Keempat*. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Karnen KG, Rengganis I. 2009. *Imunologi Dasar*. Edisi-8. Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta, h.399-556.
- Kayser O, Masihi KN, Kiderlen FK. 2003. Review : Natural products and synthetic compounds as immunomodulators. *Expert Rev Anti-infect Ther*;1(2):319-335.
- Khalil M, Tan Jackson, M.ashhad, S.awan, M.rangsami.2014. Predictors of hospital stay and mortality in dengue virus infection-experience from Aga Khan University Hospital Pakistan. Department of Medicine, Aga Khan University Hospital, Karachi 74800, Pakistan *MC Research Notes* 2014, 7:473 <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/7/473>.
- Khuram et al,2014. Dengue hemorrhagic fever: Comparison of patients with primary and secondary infections. *Journal of Infection and Public Health* (2014) 7, 489—495
- Krishnamurti C, Kalayanarooj S, Cutting MA, Peat RA, Rothwell SW, Thomas J, et al. 2001. Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. *Am J Trop Med Hyg* ;65(6):8407.
- Kurane I. 2007. Dengue Hemorrhagic Fever with Special Emphasis on Immunopathogenesis. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Disease*.; Vol 30:329-40.
- Lei HY, Yeh TM, Liu HS, Lin YS, Chen SH, Lin CC. 2001. Immunopathogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci*;8:377-88.

- Levy A, Valero N, Espina LM, Anez G, Arias J, Mosquera J. 2010. Increment of interleukin 6, tumour necrosis factor alpha, nitric oxide, C-reactive protein and apoptosis in dengue. *Trans R Soc Trop Med Hyg*;104:16–23.
- Lizette et al,2004. Oxidative stress in adult dengue patients. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 71(5), 2004, pp. 652–657. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene
- Makroo RN, Raina V, Kumar P, Kanth RK. 2007. Role of platelet transfusion in the management of dengue patients in a tertiary care hospital. *Curr Opin Infect Dis*;34:4-7.
- Masihi KN1. Anti-infective activity of immunomodulators. Tersedia dalam <http://resources.metapress.com/pdf>. Diunduh 5 Juli 2010
- Masihi KN2. Fighting infection using immunomodulatory agents. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2001;1(4):641-645
- Mayeti,2010. Hubungan Gambaran Klinis dan Laboratorium sebagai faktor resiko syok pada demam berdarah dengue. *Sari Pediatri* Vol 11,No. 5, februari 2010
- Muharini S,Almahdy, Martini RD. 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 rumah sakit DR. M. Djamil Padang. *J Penelit Farm Indonesia.*; 1(2): 57–61.
- Meer VD, Juffrie M, Suharti C. 2001. Levels of soluble Fas in Children with dengue virus infection. *Crit. Care and Shock*; 4 (3) : 152 – 6.
- Murge B, Cassar O, Deparis X. 2001. Plasma concentrations of sVCAM-1 and severity of dengue infections. *J. Virol.*;65:97-104.
- Nambuso et al.2016. The effect of quercetin on pro and anti inflammatory cytokines in a prenatally stressed rat model of febrile seizure.*Journal of experimental Neuroscience* Volume 11-18.

- Nasiruddin M. 2005. Pengaruh pemberian ekstrak daun jambu biji terhadap peningkatan jumlah trombosit pada kasus demam berdarah dengue pada anak. Penelitian Karya Ilmiah Akhir. Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- Nawangsih, E,N. 2005. *Diagnosis Demam Berdarah*. Medika Kartika, volume 3 nomor 2, oktober 2005, pp.101-110
- Prihadi,D,N.,Yuniati,Tetty, dan Manggu A,S.,2009.Monositosis dan limfositosis merupakan faktor resiko demam berdarah dengue pada anak.Bagian Ilmu kesehatan anak FKIK Universitas Padjajaran Bandung.MKB,Vol 41,No 4 th 2009.
- Permatasari D.Y,Ramaningrum G, dan Novitasari A,2014. Hubungan status gizi, umur, dan jenis kelamin dengan derajat infeksi dengue pada anak . Jurnal Kedokteran Muhammadiyah Volume 2 Nomor 1 Tahun 2015
- Rabbaniyah, 2015. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava Linn.*) terhadap Peningkatan Trombosit pada Pasien Demam Berdarah Dengue. *Fakultas kedokteran universitas lampung*.
- Rachmawati, E., 2012. *Hubungan Antara Jenis Antipiretika Yang Digunakan Dengan Manifestasi Perdarahan Pada Anak Yang Menderita Demam Berdarah Dengue (Laporan Hail Karya Tulis Ilmiah)*. Semarang: Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Rena A, Ni Made, Susila Utama, Tuti Parwati M. Kelainan hematologi pada demam berdarah dengue. FK Unud RSUP Sanglah Denpasar. Jurnal Penyakit Dalam, Volume 10 Nomor 3. 2009.
- Roose A. 2008. Hubungan Sosiodemografi dan Lingkungan dengan Kejadian Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) di Kecamatan Bukit Raya Kota Pekanbaru. Medan: Universitas Sumatera Utara

- Sabir dan Wahyuni,2011. Karakteristik Penderita Demam Berdarah Dengue (DBD) di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari – Desember 2010.Inspirasi No.XIV edisi 2011
- Sastroasmoro, S., & Ismael, S. (2014). *Dasar dasar Metodologi Penelitian Klinis. Edisi ke-3*. Jakarta: Sagung Seto.
- Satari,H., dan meilasari,M.2004. Demam Berdarah : Perawatan di Rumah dan di Rumah Sakit. Jakarta :Puspaswara
- Setrkraising K, Bongsebandhu-phubhakdi C, Voraphani N, Pancharoen C, Thisyakorn U, Thisyakorn C. 2007. D-dimer as an indicator of dengue severity. *Asian Biomedicine*;1:53-7.
- Seet RC, Lee CY, Lim EC, Quek AM, Yeo LL, Huang SH, Halliwell B, et al. 2009. Oxidative damage in dengue fever. *Free Radic Biol Med*;47:375–80.
- Setiati TE. 2004. Pengelolaan syok pada demam berdarah dengue anak. Dalam : Sutaryo,Hagung P, Mulatsih S, editor. Tatalaksana syok dan perdarahan pada demam berdarah dengue. Yogyakarta: Medika Fakultas Kedokteran UGM.: 75-86.
- Shabbir et al,2016. Immunostimulatory effect of methanolic leaves extract of *psidium guajava* (guava) on humoral and cell-mediated immunity in mice. *The Journal of Animal & Plant Sciences*, 26(5): 2016, Page: 1492-1500 ISSN: 1018-7081.Pharmacology Section, Faculty of Pharmacy, The University of Lahore, Lahore, Pakistan
- Sithisarn, P., Michaelis, M., Schubert-Zsilavec, M. & Cinatl, J. 2013. Differential antiviral and anti-inflammatory mechanisms of the flavonoids biochanin A and baicalein in H5N1 influenza A virus-infected cells. *Antiviral Res.* 97, 41–48 .
- Soundravally R, Hoti SL, Bobby Z, Selvaraj N. 2008. Desialylation of plasma proteins in severe dengue infection: possible role of oxidative stress. *Am J Trop Med Hyg*;79:372–7.

- Suhendro, Nainggolan L, Chen Khie, Pohan H.T. 2006. *Demam berdarah dengue*. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar penyakit dalam. Jilid III. Edisi IV. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; p.1731-5.
- Srichaikul T, Nimmannitya S. 2000. Hematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. *Best Practice & Research Clinical Haematology*;13:261-76.
- Soedarmo S.S.P.2009. *Demam Berdarah (Dengue) pada Anak*. Penerbit Universitas Indonesia (UI-Press)
- Soegijanto S, et al. 2008. Uji klinik multisenter sirup ekstrak daun jambu biji pada penderita demam berdarah dengue. Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RS Hasan Sadikin Bandung, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Soundravally et al,2008. Desialylation of Plasma Proteins in Severe Dengue Infection: Possible Role of Oxidative Stress. *Department of Molecular Biology and Bioinformatics, Vector Control Research Centre (VCRC), Pondicherry, India; Department of Biochemistry, Jawaharlal Institute of Postgraduate Medicine and Research, Pondicherry, India. Am. J. Trop. Med. Hyg., 79(3), 2008, pp. 372–377*
- Suroso T,2005. Situasi epidemiologi dan program pemberantasan demam berdarah dengue di indonesia dalam seminar kedokteran tropis, kajian KLB demam berdarah dari biologi molekuler sampai pemberantasannya, pusat kedokteran Tropis, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Sutaryo. 2004. *Patogenesis dengue dalam : Dengue*. Medika FK-UGM.;1:65-96
- Sutaryo. 2004. *Perkembangan Patogenesis Demam Berdarah Dengue Dalam Tatalaksana Kasus DBD*, Jakarta: Balai Penerbit FKUI.

- Thaipong, K., U. Boonprakob, L. Cisneros-Zevallos, and D.H. Byrne (2005). Hydrophilic and lipophilic antioxidant activities of guava fruits. *Southeast. Asian J. Trop. Med. Public. Health.* 36(Suppl 4): 254-257.
- Ting-Yen et al. 2008 Enhancement by Tumor Necrosis Factor Alpha of Dengue Virus-Induced Endothelial Cell Production of Reactive Nitrogen and Oxygen Species Is Key to Hemorrhage Development. *JOURNAL OF VIROLOGY*, Dec. 2008, p. 12312–12324 Vol. 82, No. 24. *Departments of Microbiology and Immunology and Pediatrics, National Cheng Kung University Medical College, Tainan, Taiwan*²; and *Division of Clinical Research, National Health Research Institute, Tainan, Taiwan*³
- Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S. 2000. Dengue Viremia Titer, Antibody Response Pattern and Virus Serotype Correlate with Severity. *J Infect Dis*; 181: 2 – 9.
- Wahab, A. S., dan Julia, M. (2002). *Sistem Imun, Imunisasi, dan Penyakit Imun*. Jakarta: Widya Medika.
- Wendorff J, Zeman K. 2011. Immunology of febrile seizures. *Pracapoglado/review paper* ; 20: 40-6.
- WHO. 2009. Dengue guideline for diagnosis, treatment, prevention, and control. (New edition), France : WHO
- WHO., 2012, Handbook for Clinical Management of Dengue, *World Health Organization*, p. 1-111
- Wills B. 2004. Pathophysiology of vascular leakage in dengue infections. *J Infect Dis*; 45:345-51.

TAMBAH KOLEKSI BUKU ANDA!!!



KAMI MENYEDIKAN :

Jasa penulisan buku, ghostwriter, cowriter, jasa layout buku dan desain sampul buku, jasa penerbitan buku.

Untuk Informasi : **Nyuwan S. Budiana** (0815-8980-006)
Nenny Makmun (0816-641-454)



Perum Bukit Golf, Arcadia Housing Blok E 5 No 21 dan F6 No 10
Leuwintangung, Gunung Putri, Bogor, 16963
Email : nennyrho2@yahoo.com
www.noorhanilaksmi.wordpress.com