

Efek Penggunaan Suplemen Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn.) dan Angkak (*Monascus purpureus*) dalam Meningkatkan Trombosit pada Demam Berdarah Dengue (DBD) di Instalasi Rawat Inap Ilmu Penyakit Dalam RSUP. DR. M. Djamil Padang

Septi Muharni^{1*}, Almahdy² dan Rose Dinda Martini³

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

²Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang, Indonesia

³Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia

ABSTRAK

Telah dilakukan uji klinik efek penggunaan suplemen ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) dan angkak (*Monascus purpureus*) dalam meningkatkan trombosit pada penderita Demam Berdarah Dengue (DBD) di instalasi rawat inap ilmu penyakit dalam RSUP. DR. M. Djamil Padang. Metode penelitian quasi eksperimen menggunakan desain *pre test* dan *post test*. Subyek penelitian sebanyak 20 orang dan bersedia menandatangani *informed consent* dilibatkan dalam uji klinik. Penderita dengan kelainan hematologis, penyakit jantung dan paru, sedang mendapatkan pengobatan asam salisilat, mengalami pendarahan berat, dan penurunan kesadaran tidak dilibatkan dalam penelitian ini. Jumlah trombosit subyek penelitian diukur setiap 12 jam sekali. Selanjutnya perubahan jumlah trombosit di awal dan akhir penelitian dianalisa dengan menggunakan uji *t-independent* (untuk menguji perbedaan perubahan jumlah trombosit antar kelompok) dan uji *chi-square* (untuk menganalisa tingkat respon antar kedua kelompok). Dalam studi ini, dari 20 subyek penelitian, jumlah trombosit kelompok uji meningkat secara signifikan dibanding dengan kelompok kontrol $p \leq 0,05$ ($p=0,0120$) dan banyaknya respon peningkatan jumlah trombosit pada kelompok uji berbeda signifikan dibanding kelompok kontrol $p \leq 0,01$ ($p=0,0034$). Dengan demikian, hasil penelitian ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak daun jambu dan angkak dapat mengatasi terjadinya trombositopenia.

Kata kunci: Angkak, daun jambu biji, Demam Berdarah Dengue (DBD), trombosit

ABSTRACT

The clinical study on effect of supplement psidii folium and red fermented rice extract in management for increasing thrombocytes in patient sufferings Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) at RSUP. DR. M. Djamil Padang has been done. The research was conducted using quasi experimental method with pre and post test design. The subjects were 20 patients and willing to give informed consent was included. Patients with hematology abnormality, heart and lung disease, salicylic acid treatment, severe hemorrhagic condition, and descent consciousness were excluded. An amount of thrombocytes were measured every 12 hours in a day. Furthermore, the changes of thrombocytes count from start to end were analyzed using t-independent-test (to analyze the difference of changes between groups) and chi-square (to analyze the response rate between groups). In this trial of 20 subjects, the thrombocytes count of the test group was significantly increased compared with the control group $p \leq 0.05$ ($p=0,0120$) and the increasing of thrombocytes response rate in the test group was significantly different from that in the control group $p \leq 0.01$ ($p=0,0034$). As conclusion, the results of this trial have proven that psidii folium and red fermented rice extract could treat thrombocytopenia.

Keyword: Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), psidii folium, red fermented rice, thrombocytes

PENDAHULUAN

Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) yang biasa disebut *Dengue Haemorrhagic Fever* (DHF) merupakan satu dari beberapa penyakit menular yang menjadi masalah kesehatan di dunia terutama negara berkembang (Supharta, 2008). Angka morbiditas dan mortalitas DBD dari tahun ke tahun terus menunjukkan peningkatan dan terjadi di semua propinsi di Indonesia. Pada tahun 2004 terjadi kenaikan

kejadian DBD yang cukup signifikan dan terjadi pada 30 propinsi dari 32 propinsi di Indonesia (Yasin *et al.*, 2009).

Di Sumatera Barat, kasus DBD tahun 2000 sampai dengan tahun 2004 rata-rata 476 kasus pertahun, 90% terdapat di kota Padang. Di rumah sakit DR. M. Djamil Padang selama tahun 2008 penderita DBD yang di rawat di bangsal penyakit dalam rata-rata 45 orang perbulan. Semua pasien yang di rawat, diagnosis yang ditegakkan berdasarkan kriteria WHO (Doarest, 2010). Gambaran klinis yang menonjol pada DBD adalah terdapatnya kebocoran plasma dan

*Unit Bidang Farmasi Klinik
Email: septi_muharni@yahoo.com
Telp: +628526 555 4462

perdarahan. Perdarahan yang terjadi merupakan kombinasi dari trombositopenia dan koagulapati (Lei *et al.*, 2008).

Virus dengue (VD) setelah menginfeksi manusia akan berkembang di dalam peredaran darah dan akan mengaktifkan makrofag. Segera terjadi viremia selama dua hari sebelum timbul gejala dan berakhir setelah lima hari gejala panas mulai. Tubuh akan melepas antibodi yang spesifik terhadap protein dari VD. Reaksi silang terhadap serotip VD oleh antibodi anti-VD *non neutralizing* akan memudahkan infeksi dengue pada monosit. Awalnya akan terbentuk kompleks partikel VD-antibodi anti-protein non struktural tipe 1 VD (anti-NS1 VD). Kemudian dengan perantaraan reseptor F γ , VD lebih mudah masuk kedalam monosit dan akan merangsang pengeluaran mediator pro-inflamasi yang memperberat gejala klinis. Keadaan tersebut dikenal sebagai mekanisme *Antibody Dependent Enhancement* (ADE) (Doarest, 2010).

Pada tahun 1973 Halstead mengeluarkan suatu hipotesis *Secondary Heterologous Infection* yang mengatakan bila reaksi DBD muncul setelah proses re-infeksi sehingga akan ditemukan konsentrasi kompleks imun yang tinggi. Hipotesis tersebut kemudian disempurnakan oleh Kurane dan Ennis (1994) yang menyatakan bahwa infeksi virus dengue menyebabkan aktivasi makrofag yang akan mengaktifkan limfosit T helper dan sitotoksik sehingga diproduksi limfokin dan interferon- γ . Sekresi interferon- γ tersebut yang akan menimbulkan aktivasi monosit sehingga disekresi berbagai mediator inflamasi lainnya seperti TNF- α , IL-1, PAF (*Platelet Activating Factor*), IL-6 dan histamin maupun peningkatan C3a dan C5a sehingga terjadi suatu disfungsi endotel dan kebocoran plasma. Melihat teori ini maka infeksi dengue sekunder tentu akan menghasilkan manifestasi klinis yang lebih berat (Doarest, 2010).

Banyak jenis tanaman yang tumbuh di Indonesia yang sebagian besar dapat digunakan sebagai sumber bahan obat alam dan telah banyak digunakan oleh masyarakat secara turun temurun untuk keperluan pengobatan guna mengatasi masalah kesehatan. Obat tradisional tersebut perlu diteliti dan dikembangkan sehingga dapat bermanfaat secara optimal untuk peningkatan kesehatan masyarakat salah satunya adalah daun jambu biji (Anggraini, 2008).

Daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) ternyata mengandung berbagai macam komponen yang berkhasiat mengatasi DBD. Kelompok senyawa tanin dan flavonoid yang dinyatakan sebagai *quersetin* dalam ekstrak daun jambu biji dapat menghambat aktivitas enzim *reverse*

transcriptase sehingga dapat menghambat pertumbuhan VD. Ekstrak daun jambu biji juga dapat meningkatkan jumlah megakariosit dalam sumsum tulang sehingga dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam darah (Achmad & Wahono, 2001; Soegijanto *et al.*, 2010).

Red Fermented Rice (RFR) dikenal juga dengan nama angkak merupakan salah satu obat herbal yang banyak digunakan oleh masyarakat untuk meningkatkan jumlah trombosit terutama pada kasus demam berdarah. Angkak merupakan hasil fermentasi beras yang menggunakan kapang *Monascus purpureus* (Rindiastuti dan Tyasari 2008).

Hal yang penting yang harus diperhatikan dalam DBD adalah disfungsi endotel dan trombositopenia, yang terjadi melalui mekanisme inflamasi atau apoptosis. Salah satu alternatif untuk mencegahnya adalah dengan pemanfaatan angkak. Angkak ini mengandung isoflavon dan lovastatin yang berperan sebagai senyawa anti inflamasi (Rindiastuti, 2008).

Berdasarkan uraian di atas maka dilakukan uji klinis untuk melihat efek penggunaan suplemen kombinasi ekstrak daun jambu biji dan angkak dalam meningkatkan kadar trombosit pada penderita DBD yang dirawat inap di bangsal Ilmu Penyakit Dalam RSUP. DR. M. Djamil Padang yang diharapkan dapat memberikan hasil yang lebih optimal. Selain itu, penelitian ini belum pernah dilakukan di RSUP. DR. M. Djamil Padang.

BAHAN DAN METODE

Jenis Penelitian. Penelitian ini merupakan penelitian prospektif dengan jenis quasi eksperimen *non-randomized pretest-posttest control group design*, menggunakan kelompok kontrol dan kelompok eksperimen.

Populasi dan Sampel Penelitian.

Populasi Penelitian. Populasi dalam penelitian ini adalah penderita DBD yang dirawat inap di bangsal Ilmu Penyakit Dalam RSUP. DR. M. Djamil Padang dengan diagnosa DBD yang ditegakkan berdasarkan kriteria WHO terdiri dari kriteria klinis dan laboratoris.

Kriteria klinis:

1. Demam tinggi mendadak, tanpa sebab yang jelas, berlangsung terus menerus selama 2–7 hari.
2. Terdapat manifestasi perdarahan, termasuk uji tourniquet positif, petekiae, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis dan atau melena.
3. Pembesaran hati.

4. 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:

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

Sampel Penelitian. Sampel dalam penelitian ini adalah penderita rawat inap di bangsal Ilmu Penyakit Dalam RSUP. DR. M. Djamil Padang dengan diagnosa DBD yang ditegakkan berdasarkan kriteria WHO yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria Inklusi:

1. Penderita DBD *grade I* dan *grade II*
2. Bersedia dilibatkan dalam uji klinik

Kriteria Eksklusi:

1. Penderita kelainan hematologis.
2. Penderita penyakit jantung dan paru.
3. Penderita yang sedang mendapatkan terapi asam salisilat atau aspirin.

Kriteria Putus Uji:

1. Menarik diri dari keikutsertaan dalam penelitian.
2. Data tidak lengkap.

Variabel Penelitian:

1. Variabel tergantung: trombosit.
2. Variabel bebas: sediaan angkak dan jambu biji.

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara non randomisasi yaitu dengan cara *consecutive sampling* yaitu setiap pasien yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai kurun waktu tertentu.

Protokol Penelitian

1. Sampel penelitian adalah pasien dengan diagnosa DBD *grade I* dan *grade II*.
2. Gejala klinis, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang lainnya dicatat sejak pasien masuk rumah sakit dan *follow up* dilakukan setiap hari.
3. Kelompok I adalah pasien dengan penatalaksanaan berdasarkan WHO.
4. Kelompok II adalah pasien dengan penatalaksanaan berdasarkan WHO dan pemberian sediaan ekstrak daun jambu biji dan angkak dengan dosis tiga kali sehari satu bungkus (3x1)
5. Perlakuan dilakukan selama 3 hari

Pengolahan dan Analisis Data. Pengolahan data dilakukan dengan bantuan program komputer menggunakan program SPSS. Analisis data dilakukan dengan cara statistik *t-test* dan *chi-square* untuk melihat perbandingan antar kelompok.

HASIL DAN PEMBAHASAN

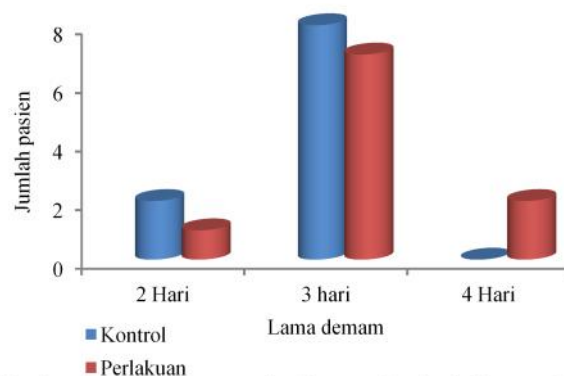
Pada penelitian ini digunakan zat uji sediaan suplemen ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) dan angkak (*Monascus purpureus*) dengan dosis tiga kali sehari satu bungkus. Sediaan ini dilarutkan dalam air sebanyak 200 mL.

Penelitian ini dilakukan pada 20 orang penderita DBD yang dirawat inap dan memenuhi persyaratan inklusi dan eksklusi. Kemudian dicatat lama demam, lakukan anamnesis pasien dan dilakukan pencatatan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium saat awal masuk. Pengukuran trombosit dilakukan setiap 12 jam, pengambilan data dilakukan selama tiga hari.

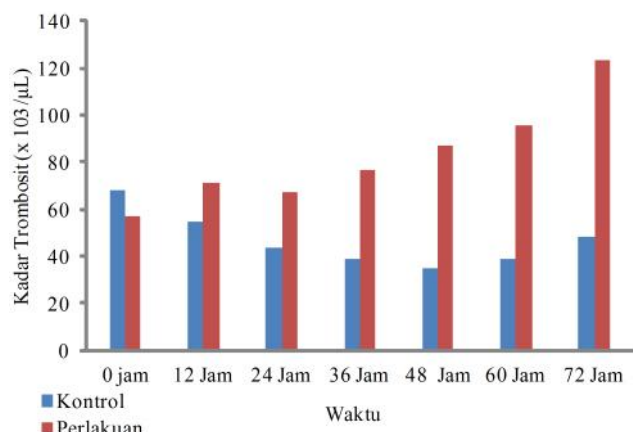
Pada penelitian ini didapatkan karakteristik dasar dari 20 orang pasien DBD berdasarkan lama demam, dapat diketahui bahwa pasien DBD yang dirawat inap di RSUP DR. M. Djamil Padang dengan lama demam yang terbanyak adalah dengan lama demam 3 hari sebanyak 15 orang, dengan lama demam 2 hari sebanyak 3 orang dan dengan lama demam 4 hari sebanyak 2 orang, keadaan ini tergantung pada gejala klinis dari masing-masing pasien yang memperberat kondisi pasien tersebut (Gambar 1).

Dari hasil penelitian didapatkan kadar trombosit yang cukup beragam (Gambar 2), variasi data ini disebabkan oleh perbedaan kondisi fisiologis pada masing-masing penderita, gejala klinis dan lama demam penderita DBD.

Analisa menggunakan *t-test* didapatkan perbedaan yang signifikan dalam peningkatan jumlah trombosit antara kelompok perlakuan dan kontrol pada penderita DBD (Tabel 1).



Gambar 1. Lama demam pasien Demam Berdarah Dengue (DBD)



Gambar 2. Diagram kadar trombosit pasien Demam BerdarahDengue (DBD) setelah pemberian zat uji

Tabel 1. Perubahan jumlah trombosit pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol berdasarkan delta (perubahan) angka trombosit (*t*-test)

Kelompok	n	Mean Std. Error	Mean	p
Kontrol	10	27,200	7,72	0,0120
Perlakuan	10	66,000	7,92	

Setelah dianalisis secara statistik didapatkan perbedaan yang signifikan dalam peningkatan jumlah trombosit antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan pada penderita DBD, sehingga dapat diketahui bahwa pemberian suplemen ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) dan angkak (*Monascus purpureus*) dapat meningkatkan jumlah trombosit pada penderita DBD dengan nilai $p < 0,05$ ($p = 0,0120$).

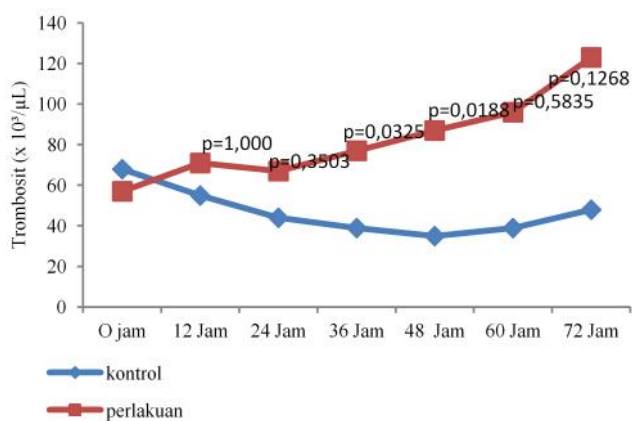
Pada kelompok kontrol terjadi penurunan kadar trombosit dimulai dari hari pertama pengukuran dan nilai terendah terjadi pada hari kedua pengukuran, kemudian mulai meningkat pada hari ketiga pengukuran. Pada kelompok perlakuan pemantauan waktu 12 jam pertama didapatkan perbedaan yang tidak signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dengan nilai $p > 0,05$ ($p = 1,000$). Pada waktu 24 jam juga terdapat perbedaan yang tidak signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dengan nilai $p > 0,05$ ($p = 0,3503$). Pada waktu 36 jam terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dengan nilai $p < 0,05$ ($p = 0,0325$). Pada waktu 48 jam terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dengan nilai $p < 0,05$ ($p = 0,0188$). Pada waktu 60 jam terdapat perbedaan yang tidak signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dengan nilai $p > 0,05$ ($p = 0,5835$). Sedangkan pada waktu 72 jam terdapat perbedaan yang juga tidak signifikan antara kelompok

kontrol dengan kelompok perlakuan dengan nilai $p > 0,05$ ($p = 0,1268$) (Gambar 3).

Dari hasil data ini didapatkan bahwa sediaan suplemen ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) dan angkak (*Monascus purpureus*) dapat meningkatkan trombosit secara signifikan pada hari kedua pengukuran. Nilai trombosit terendah terutama pada hari ke-4, 5, 6 demam dengan angka kejadian tertinggi pada hari ke-5 demam. Setelah 2-3 hari VD masuk ke dalam tubuh, maka akan terjadi respon yang akan menyebabkan terbentuknya antibodi. Antibodi inilah yang menyebabkan timbulnya trombositopenia yang mencapai puncak di hari ke-5 demam (Doarest, 2010).

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 hari ke-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, VD melekat pada permukaan trombosit dan menyebabkan aktivasi trombosit sehingga terjadi trombositopenia akibat pemakaian yang berlebih.



Gambar 3. Grafik perbandingan perubahan jumlah trombosit pada pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) antara kelompok ekstrak daun jambu biji dan angkak dengan kelompok kontrol

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).

Adanya efek peningkatan trombosit dapat diketahui dengan membandingkan kadar trombosit kontrol dengan kadar trombosit perlakuan yang diberikan sediaan uji. Mekanisme efek peningkatan trombosit dari sediaan suplemen ekstrak daun jambu biji dan angkak ini karena senyawa tanin dan flavonoid dalam bentuk *quersetin* yang merupakan kandungan dari ekstrak daun jambu biji dapat menghambat kerja dari enzim *reverse transcriptase* yang merupakan katalisator terjadinya replikasi virus di RES. Kandungan senyawa tanin dan flavonoid ekstrak daun jambu biji di duga juga dapat meningkatkan jumlah megakariosit dalam sum-sum tulang sehingga dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam darah dengan mekanisme peningkatan GM-CSF yang akan menyebabkan rangsangan proliferasi dan diferensiasi megakariosit (Soegijanto *et al.*, 2010). Sedangkan kandungan senyawa isoflavon dan lovastatin yang terdapat di dalam angkak dapat mencegah terjadinya inflamasi dengan jalan menghambat produksi sitokin proinflamasi (Rindiastuti dan Tyasari, 2008; Farhana, 2010). Peningkatan kadar antibodi antitrombosit disebabkan mulai terbentuknya IL-6 yang menyebabkan sel B bertambah aktif membentuk antibodi. Antibodi yang mempunyai spesifisitas terhadap permukaan trombosit dapat mengaktivasi trombosit tersebut, sehingga terjadi trombositopenia. Selain itu, ikatan antibodi trombosit akan mengaktivasi komplemen sehingga terjadi lisis trombosit. Trombosit yang telah berikatan dengan antibodi lebih mudah dihancurkan oleh makrofag (Doarest, 2010).

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian efek penggunaan suplemen ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) dan angkak (*Monascus purpureus*) dalam meningkatkan trombosit pada pasien DBD yang dirawat inap di bangsal Ilmu Penyakit Dalam RSUP. DR. M. Djamil Padang didapatkan hasil bahwa pemberian suplemen ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) dan angkak (*Monascus purpureus*) lebih cepat meningkatkan jumlah trombosit pada pasien DBD > 100.000/ μ L dibandingkan kelompok kontrol.

DAFTAR PUSTAKA

- Achmad, H. & Wahono, C.S. 2001. Pengaruh pemberian ekstrak *Psidium guajava* terhadap jumlah trombosit pada penderita demam berdarah dengue di bangsal rawat inap penyakit dalam RSUP. Dr. Syaiful Anwar Malang, *Majalah Kedokteran Unibraw*, **17(1)**: 1-3.
- Anggraini, W. 2008. *Efek Anti Inflamasi Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (Psidium guajava Linn.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- 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.
- Farhana, N. 2010. *Hubungan Pemberian Beras Angkak Merah (Monascus purpureus) Terhadap Hitung Limfosit Pada Mencit Balb/C Model Sepsis*, Fakultas Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Lei, H.Y., Yeh, T.M. & Liu H.S. 2008. Immunopathogenesis Of Dengue Virus Infection. *Journal Biomed Sci*, **1**: 1-9.
- Rindiastuti, Y. dan Tyasari, K.D. 2008. *Potensi Monascus Purpureus Rice Strain TNP-13 disfungsi endotel*, Fakultas Kedokteran Sebelas Maret, Solo.
- Soegijanto, S., Azhali, M.S. & Tumbelaka, A.R. 2010. Uji klinik multisenter sirup ekstrak daun jambu biji pada penderita demam berdarah dengue. *Medicinus*, **23(1)**.
- Supharta, W. 2008. *Pengendalian Terpadu Vektor Virus Demam Berdarah Dengue, Aedes aegypti dan Aedes albopictus*, Fakultas Pertanian Universitas Udayana, Denpasar.
- Sutaryo. 2004. *Perkembangan Patogenesis Demam Berdarah Dengue Dalam Tatalaksana Kasus DBD*, Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Yasin, N.M., Sunowo, J. and Supriyanti, E. 2009. *Drug Related Problems (DRP) Dalam Pengobatan Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) Pada Pasien Pediatri*, Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada.