

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Subenthiran, 2013 melakukan penelitian secara klinik kepada pasien yang menderita penyakit DBD yang diberi jus daun pepaya (*Carica papaya* L.) kemudian dilihat jumlah trombositnya apakah mengalami peningkatan. Hasil penelitian menyebutkan bahwa jus daun pepaya signifikan mampu membantu kenaikan jumlah trombosit secara cepat pada pasien DBD di Kuala Lumpur, Malaysia. Dari hasil penelitian menyebutkan bahwa terdapat kenaikan jumlah trombosit dan mampu meningkatkan laju produksi sel trombosit. Peningkatan jumlah trombosit secara signifikan dilihat setelah pemberian jus selama 40 jam dan 48 jam serta adanya gen PTAFR yang memicu peningkatan produksi dan agregasi trombosit (Subenthiran *et al.*, 2013).

Penelitian menurut Zunjar, 2016 dengan metode penelitian secara in vivo terhadap aktivitas antitrombositopenia dari rebusan daun pepaya (*Carica papaya*) terhadap tikus wistar dengan trombositopenia yang telah diinduksi oleh busulfan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rebusan daun pepaya memiliki sifat antitrombositopenia yang sangat baik serta tidak ada toksisitas atau efek samping yang diamati pada hewan uji yang diberi rebusan daun pepaya dengan dosis 2mg/kgBB selama 20 hari (Zunjar *et al.*, 2016).

Hasil penelitian menurut Sundarmurthy, 2017 secara klinik terhadap efek ekstrak daun pepaya pada 40 pasien trombositopenia yang diinduksi kemoterapi. Diperoleh hasil bahwa ekstrak daun pepaya yang diberikan pada pasien pasca kemoterapi pada hari ke-13 dapat meningkatkan jumlah trombosit bersamaan dengan parameter hematologi lainnya. Sehingga ekstrak daun pepaya dapat digunakan untuk pengobatan trombositopenia yang diinduksi oleh kemoterapi (Sundarmurthy *et al.*, 2017).

Pitriani pada tahun 2021 melakukan penelitian secara in vivo dengan metode *Post Test Control* pada peningkatan jumlah trombosit yang diberi ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap mencit galur Balb/C. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada semua variasi dosis ekstrak daun pepaya mampu meningkatkan jumlah sel trombosit. Diperoleh jumlah peningkatan trombosit pada dosis I 100 mg (245.000 sel/ μ l menjadi 549.000

sel/ μ l), dosis II 300 mg (244.000 sel/ μ l menjadi 566.000 sel/ μ l) dan dosis III 600 mg (266.000 sel/ μ l menjadi 636.000 sel/ μ l). Hasil memperlihatkan bahwa ekstrak etanol daun pepaya dengan dosis 600 mg menunjukkan peningkatan jumlah trombosit yang paling baik (Pitriani, 2021).

Menurut Alboneh, 2021 dalam penelitiannya mengenai pengaruh perasan daun pepaya terhadap jumlah trombosit pada mencit yang diinduksi natrium fenitoin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa perasan daun pepaya dengan dosis 1,82 g/KgBB; 2,73Kg/BB; dan 3,64g/KgBB dapat meningkatkan jumlah trombosit secara signifikan dengan efek terbesar yang dihasilkan oleh dosis 3,64 g/KgBB.(Alboneh *et al*, 2021)

Penelitian menurut (Munir *et al*, 2022) terkait ulasan mengenai potensi terapi daun *Carica papaya* terhadap trombositopenia. Sejumlah besar penelitian telah membuktikan bahwa *C.papaya* memiliki peran mempengaruhi trombositopenia dengan menargetkan gen reseptor ALOX-12, PTFAR dan CD110. *Carica papaya* mengandung berbagai komponen antitrombositopenia seperti alkaloid, karpain, flavonoid, dan antioksidan. Dosis daun pepaya dapat meningkatkan jumlah trombosit, serta merusak penghancuran trombosit tanpa menyebabkan kerusakan apapun.

Penelitian ini memiliki kesamaan dengan penelitian terdahulu melakukan penelitian terhadap tanaman yang memiliki famili sama dengan pepaya (*Carica papaya*) yaitu famili *Caricaceae* untuk mengetahui efektivitasnya dalam meningkatkan jumlah trombosit pada mencit yang telah dibuat trombositopenia. Sedangkan perbedaan pada penelitian ini dengan penelitian terdahulu yaitu pada spesies tanaman pepaya yang digunakan yaitu spesies pepaya dieng (*Vasconcellea cundinamarcensis*).

B. Landasan Teori

1. Demam Berdarah Dengue

a. Definisi

Demam Berdarah *Dengue* ialah penyakit infeksi yang ditularkan oleh virus *dengue* melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*. Penyakit Demam Berdarah *Dengue* termasuk penyakit akut yang diakibatkan oleh serotipe virus *dengue* yang menimbulkan gejala demam tinggi, hepatomegali, kegagalan sirkulasi hingga menimbulkan renjatan yang diakibatkan oleh kebocoran plasma yang dapat menyebabkan kematian (Wirayoga, 2013).

Masa inkubasi infeksi virus *dengue* selama 4-10 hari mampu menyebabkan penyakit asimtomatik, *flu like* sindrom, demam *dengue*, demam berdarah dengue, sindroma syok hingga kematian. Infeksi yang diakibatkan oleh virus *dengue* mampu memberikan kekebalan tubuh terhadap serotipe virus yang sama dan dapat membuat terbentuknya kekebalan terhadap serotipe yang berbeda selama 2-3 bulan (Kemenkes RI, 2020).

b. Etiologi

Penyakit Demam Berdarah *Dengue* (DBD) ditimbulkan oleh masuknya virus *dengue* ke dalam tubuh. Virus *dengue* termasuk golongan virus yang ditularkan melalui arthropoda dan memiliki 4 serotipe virus *dengue* yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Penyakit demam berdarah *dengue* dan *sindrom syok dengue* sebagian besar disebabkan oleh *serotipe* DEN-1 dan DEN-2. Sedangkan *serotipe* DEN-3 dan DEN-4 tidak menimbulkan demam berdarah *dengue* (Widhawati, 2018).

Menurut Tobi Lewo Gregorius, 2018 mekanisme terjadinya trombositopenia :

1. Kegagalan produksi trombosit

- 1) Kegagalan sumsum tulang, anemia aplastik sistemik, sindrom mielodisplastik, myelofibrosis, invasi sumsum tulang, anemia megaloblastic.

- 2) Selektif megakariosit yang mengalami penekanan, obat-obatan, bahan kimia, serta infeksi yang disebabkan oleh virus.
2. Peningkatan destruksi trombosit
 - 1) Sensitisasi trombosit yang diakibatkan oleh autoantibodi IgG sehingga adanya pembersihan pada sistem retikuloendotelial, makrofag limfa, serta sirkulasi. Umur trombosit normal adalah 7 hari, namun pada kasus trombositopenia umur trombosit menurun menjadi beberapa jam.
 - 2) Distribusi trombosit yang tidak normal, isolasi terjadi di limpa. Ketika splenomegaly mencapai 90 derajat. Dalam kondisi normal, isolasi terjadi pada sekitar sepertiga total trombosit.
 - 3) Kehilangan karena pengenceran (sindrom transfusi masal). Terjadi pada saat proses transfusi trombosit, darah yang disimpan pada suhu 4°C dan jumlah trombosit akan menurun jika disimpan selama lebih dari 24 jam.

c. Patofisiologi

Gigitan nyamuk *Aedes aegypti* menimbulkan masuknya virus *dengue* ke dalam tubuh. Penyakit DBD akan timbul setelah mendapat infeksi *dengue* berulang dengan tipe virus *dengue* yang berbeda dalam jangka waktu antara 6 bulan sampai 5 tahun. Infeksi oleh dua tipe virus *dengue* yang berbeda menyebabkan menurunnya antibodi antidengue pada penderita. Timbul reaksi proliferasi dan transformasi limfosit imun sehingga menghasilkan IgG yang tinggi akibat adanya respon antibody anamnestic yang berlangsung beberapa hari (Sukohar, 2014).

Replikasi virus *dengue* mengakibatkan terbentuknya kompleks antara virus dengan antibodi dalam sirkulasi yang akan mengaktifkan sistem komplemen. Adanya pengaktifan sistem komplemen akan melepaskan peptida (C3a dan C5a) yang menyebabkan terjadinya pelepasan histamin yang merupakan mediator pada permeabilitas dinding pembuluh darah dan ekskresi plasma yang melewati endotel dinding pembuluh darah (Aningsi, 2018).

Pada sebagian besar penyakit DBD akan muncul kelainan sistem koagulasi yaitu menurunnya produksi trombosit atau keadaan trombositopenia. Penurunan trombosit dan menurunnya faktor koagulasi berupa protrombin, faktor II, V, VII, IX, X dan fibrinogen dapat memicu terjadinya trombositopenia serta perdarahan hebat terutama pada perdarahan saluran gastrointestinal (Aningsi, 2018). Penurunan jumlah trombosit terjadi melalui mekanisme supresi sumsum tulang, destruksi, serta pemendekan masa hidup trombosit akibat adanya pembentukan kompleks antara antibodi dengan virus yang merangsang terjadinya agregasi trombosit. Agregat tersebut melewati RES sehingga akan dihancurkan. (Arifa, 2018).

d. Manifestasi Klinis

Demam pada penyakit DBD digambarkan seperti siklus pelana kuda, terjadi penurunan suhu tubuh dihari ke-3. Ketika suhu tubuh turun, jumlah trombosit tidak selalu turun ataupun mengalami peningkatan. Sehingga demam pada DBD tidak berpengaruh terhadap jumlah trombosit (Ramadani *et al*, 2015). Demam tinggi secara mendadak pada penderita DBD juga diikuti dengan terjadinya manifestasi perdarahan akibat hal-hal lain seperti vaskulopati, defisiensi dan difungsi trombosit, serta kegagalan pada sirkulasi sistemik. Pada penyakit DBD banyak ditemui gejala trombositopenia dan meningkatnya hematokrit (hemokonsentrasi) yang terjadi ketika demam mulai turun. Kebocoran plasma dapat menimbulkan syok hipovolemik (sindroma syok dengue) serta hemostatis tidak normal (Kemenkes RI, 2020)

Penyakit DBD terjadi tanpa sebab yang ditandai dengan demam mendadak yang disertai gejala lain. Gejala-gejala pada DBD seperti lemah, nafsu makan berkurang, muntah, nyeri pada anggota badan, nyeri sendi, kepala, dan perut. Pada hari ke-2 dan ke-3 demam mulai muncul, perdarahan ringan seperti perdarahan gusi, epistaksis, hingga perdarahan hebat yang terjadi pada lambung (Aningsi, 2018).

Pada hari ke-3 sampai hari ke-7 demam, gejala trombositopenia mulai muncul dengan menurunan jumlah rata-rata trombosit paling banyak terjadi pada hari ke-5. Diagnosis DBD ditandai dengan penurunan trombosit hingga dibawah 150.000 sel/ μ l yang terjadi pada masa demam hingga mencapai nilai terendah pada saat muncul syok. Trombositopenia adalah kelainan hematologi yang sering terjadi pada penderita DBD. Klasifikasi trombositopenia terdiri dari trombositopenia ringan dengan jumlah trombosit 100.000-140.000 sel/ μ l, trombositopenia sedang dengan rentang trombosit 50.000-100.000 sel/ μ l, serta trombositopenia berat dengan rentang trombosit 20.000-50.000 sel/ μ l. Trombositopenia dapat menyebabkan kegagalan hemostatis, sehingga akan menimbulkan perdarahan hebat (Widya, 2020).

e. Tatalaksana Penyakit DBD

Terapi penderita DBD bersifat simptomatik dan suportif yaitu dengan cara mempertahankan keseimbangan cairan tubuh dengan memberikan cairan. Menurut anjuran WHO dapat diberikan cairan oral berupa cairan yang di dalamnya terkandung glukosa dan elektrolit, contohnya susu, olahan buah seperti jus buah, oralit, dan larutan yang isotonik. Pada penderita DBD biasanya akan ditentukan terlebih dahulu kedaruratan yang dialami pasien. Jika tidak ditemukan adanya kedaruratan maka dilanjutkan uji torniquet, apabila positif dilanjutkan dengan pemeriksaan jumlah trombosit (Sukandar *et al*, 2013).

Adapun terapi farmakologi untuk penanganan trombositopenia yaitu dengan transfusi trombosit, obat-obat golongan kortikosteroid hingga operasi pengangkatan limpa. Terapi secara farmakologi salah satunya dengan memberikan obat metilprednisolon yang termasuk golongan kortikosteroid. Pemakaian metilprednisolon pada penderita DBD dapat berperan sebagai terapi untuk mencegah kehilangan cairan tubuh dan juga berpotensi dalam meningkatkan jumlah trombosit. Akan tetapi, pemakaian obat secara terus menerus dalam waktu yang cukup lama dapat menyebabkan reaksi obat yang merugikan. Pemakaian obat

platelet yang berlebih akan menurunkan fungsi trombosit sehingga dapat memperparah kondisi trombositopenia pada penderita DBD.

2. Tanaman Pepaya Dieng

a. Definisi

Pepaya Dieng atau sering disebut juga dengan pepaya gunung atau karika (*Vasconcellea cundinamarcensis*, sinonim *Carica pubescens*, *Carica quercifolia*, *Carica goudotiana*, dan *Cariaca candamarcensis* termasuk tanaman asal Indonesia yang tumbuh di daerah dataran tinggi dengan buah yang mengandung vitamin C tinggi. Pepaya Dieng banyak ditemui di kawasan Bromo dan Cangar Jawa Timur, serta Dataran Tinggi Dieng, Jawa Tengah (Sushmita, 2021)



Gambar 2. 1 Tanaman Pepaya Dieng (*Vasconellea cundinamarcensis*)

b. Klasifikasi Tanaman

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledonae
Ordo	: Violales
Famili	: Caricaceae
Genus	: <u><i>Vasconcellea</i></u>
Spesies	: (<i>Vasconcellea cundinamarcensis</i>)

c. Morfologi Tanaman

Daun tanaman pepaya dieng mirip dengan daun pepaya biasa (*Carica papaya* L.). Daunnya menyerupai daun tunggal membentuk helaian daun bercuping dalam. Cuping-cuping daun berlekuk dengan tidak beraturan. Daun pepaya dieng memiliki helaian tampak tebal, dengan bentuk dasar ovoid yang melebar. Bentuk ujung helaian daun meruncing berbentuk jantung pada pangkal dengan garis tengah daun 20-50 cm. Tulang daun menjari dan nampak menonjol pada permukaan abaksial dengan urat daun yang tampak jelas dan tebal (Laily *et al*, 2018).

Buah pepaya dieng hampir sama dengan buah pepaya biasa, namun buah pepaya dieng memiliki tekstur yang lebih kenyal dari pepaya dan rasanya juga asam dibandingkan buah pepaya yang manis. Buah pepaya dieng terdiri dari 5 daun buah dengan satu ruang dan banyak biji. Buah matang berbentuk seperti telur sungsang dengan ukuran 6-10 cm x 3-8 cm. Buah pepaya dieng berdaging lunak, bersudut lima, berwarna kuning-jingga, berasa asam dan harum (Laily *et al*, 2018).

Tanaman pepaya dieng termasuk pohon kecil atau perdu yang memiliki tinggi rata-rata $\pm 288,8$ cm dengan batang basah (*herbaceus*), yaitu batang lunak dan berair tidak berkayu seperti tanaman pepaya, namun memiliki cabang lebih banyak dengan diameter rata-rata $\pm 8,16$ cm. Warna batang tanaman karika pada umumnya coklat terang hingga abu-abu, atau kehijauan, dan putih mengkilap. Bentuk batang bulat (*teres*) dengan permukaan memperlihatkan bekas-bekas daun (Laily *et al*, 2018).

d. Kandungan Tanaman

Hasil uji fitokimia daun pepaya dieng menunjukkan bahwa terdapat beberapa senyawa diantaranya alkaloid, flavonoid, saponin, polifenol dan tanin. Hasil penelitian menunjukkan adanya metabolit sekunder golongan alkaloid yaitu senyawa karpain. Selain itu, daun

pepaya dieng juga mengandung senyawa aktif lain berupa cystein protease ,karpain, enzim proteinolitik (Khotimah, 2016).

Daun pepaya dieng mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan glikosida memiliki aktivitas sebagai anti-inflamasi. Aktivitas tersebut berhubungan dengan adanya enzim proteinolitik seperti papain dan *chymopapain* yang dapat membantu meningkatkan jumlah trombosit, fraksi alkaloid yang mengandung senyawa karpain berperan sebagai aktivitas anti-trombositopenik. Senyawa flavonol dan flavonoid dapat merangsang proses terbentuknya sel darah (Sundarmurthy *et al*, 2017).

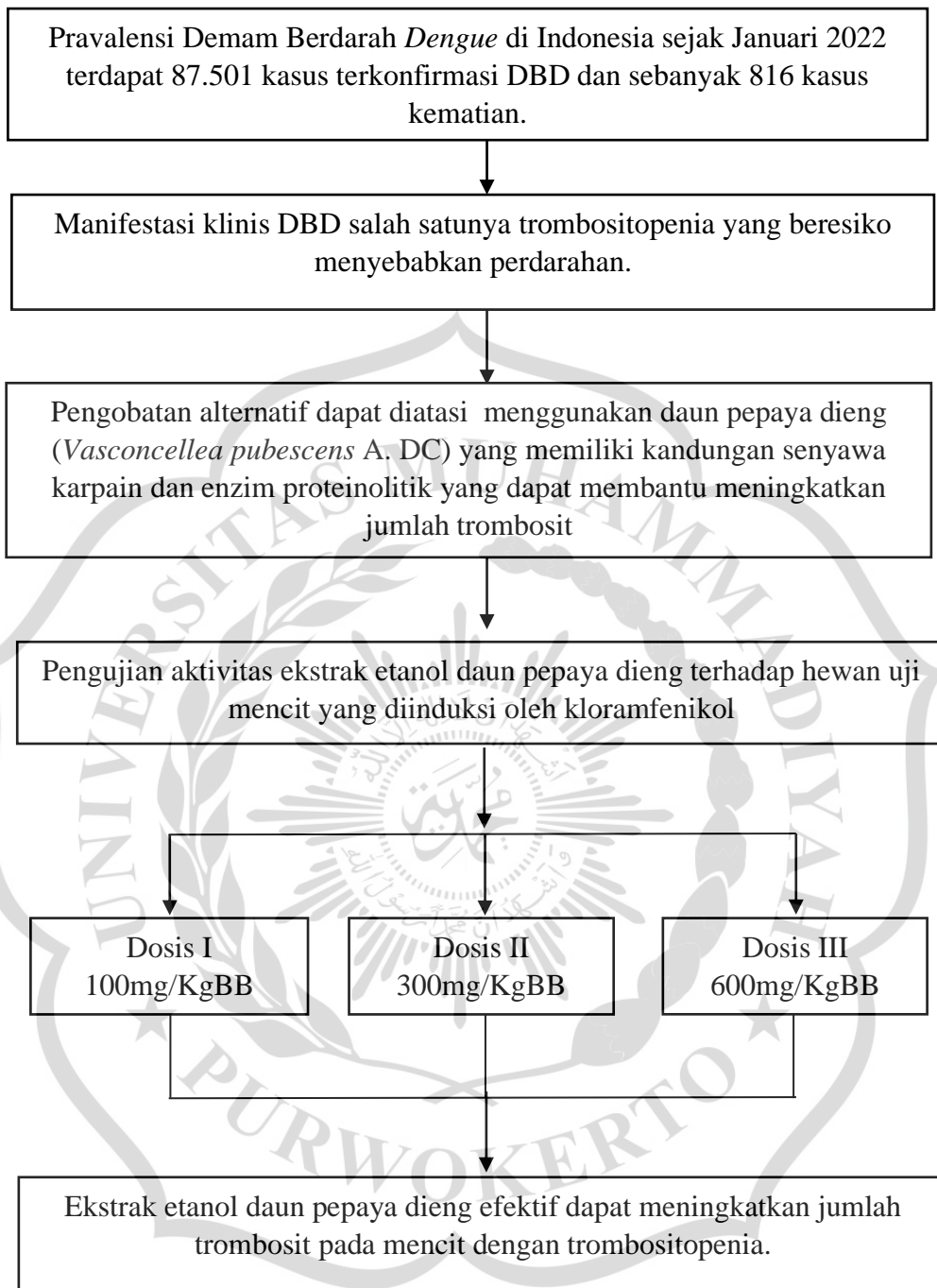
Daun pepaya dieng juga mengandung vitamin (vitamin A, vitamin B9, vitamin B12, vitamin C, vitamin D) dan mineral (kalsium, magnesium, natrium, kalium, mangan, besi). Vitamin dan mineral dapat membantu untuk meningkatkan hemoglobin, hematokrit, sel darah merah, trombosit dan isi total protein. Vitamin A menjaga produksi empedu normal, vitamin B9 membantu dalam sintesis DNA darah, pertumbuhan sel dan pembangunan, serta vitamin B12 dapat membantu untuk menjaga jumlah trombosit normal. Adanya kandungan mineral dalam daun pepaya mengatasi infeksi DENV dan ion kalsium membantu dalam proliferasi sel limfosit, sehingga berperan sebagai agregasi platelet. Ketika mineral digabungkan dengan Vitamin D memiliki aktivitas yang dapat mencegah terjadinya trombositopenia (Jayanthi, 2017).

3. Kloramfenikol

Kloramfenikol merupakan obat golongan antibiotik yang digunakan sebagai induksi untuk membuat mencit dalam keadaan trombositopenia. Kloramfenikol biasanya diperlukan untuk penyembuhan infeksi akibat bakteri. Namun dalam penggunaan dosis toksik, penggunaan kloramfenikol ini perlu diwaspadai karena dapat menimbulkan infeksi lain, lambatnya penyembuhan, bahkan permasalahan perdarahan. Pada saat mengonsumsi kloramfenikol perlu adanya pemantauan pada darah. Permasalahan pada darah terjadi setelah penggunaan kloramfenikol jangka panjang maupun jangka pendek (Hanekamp dan Bast, 2015).

Mekanisme terjadinya trombositopenia akibat induksi kloramfenikol yaitu menyebabkan kerusakan pada sumsum tulang sehingga akan mengganggu sel-sel hemopoietik dan menimbulkan depresi sumsum tulang belakang yang dapat menyebabkan diskrasia darah yang akan menurunkan produksi sel darah merah pada sumsum tulang belakang yang fungsinya sudah menurun. Hal tersebut akan mengganggu proses pembentukan sel darah merah sehingga terjadi anemia aplastik atau hipoplastik, granulositopenia, serta trombositopenia. Pemberian kloramfenikol pada hewan uji menyebabkan terjadinya hemotoksisitas, sehingga akan menyebabkan menurunnya jumlah eritrosit, trombosit, dan leukosit. Trombositopenia yang disebabkan oleh kloramfenikol bersifat ringan dan dapat mengembalikan produksi trombosit menjadi normal (Shukla *et al*, 2013).

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Ekstrak etanol daun pepaya dieng (*Vasconcellea pubescens* A. DC) dapat meningkatkan jumlah trombosit pada mencit trombositopenia yang diinduksi oleh kloramfenikol.