

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Pada tahun 2008 telah dilakukan penelitian berdasarkan pengamatan terhadap aktivitas antitrombositopenia dengan menggunakan bagian dari jeruk nipis yaitu dengan menggunakan perasan jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) secara in vivo pada hewan uji mencit jantan Swiss Webster yang diamati pada tanaman jeruk nipis yang digunakan yaitu perasan jeruk nipis dengan dosis ekstrak 4,5, 9 dan 18 ml/kgBB. Pada mencit dengan penggunaan yang diinduksi adrenalin dan diberikan ekstrak dosis 18 ml/kg BB pada mencit yang mengalami trombositopenia selama 7 hari berturut-turut secara signifikan meningkatkan jumlah trombosit menggunakan berdasarkan aksinya yang dapat mencegah penurunan trombosit pada kelompok dosis perlakuan pada menit ke-9 dan 12 dihari ke-7. Pada hari ke-14 dan 21 menunjukkan peningkatan jumlah trombosit darah diamati pada kelompok kontrol. Peningkatan jumlah trombosit karena terdapat kandungan citroflavonoid seperti hesperidosa, naringosida dan eriodiktiosida yang dapat mengontrol permeabilitas pembuluh kapiler dengan mengurangi porositas dinding pembuluh tersebut dan mempengaruhi proses pembentukan trombosit (trombopoiesis) serta meringankan gejala perdarahan dengan demikian menurunkan penggunaan trombosit sehingga dapat menghambat terjadi penurunan terus menerus pada trombosit. Dari sini dapat disimpulkan bahwa jus lemon berpengaruh pada peningkatan jumlah trombosit darah (Rusdi dan Yuliawati, 2008).

Pada penelitian tahun 2021 telah dilakukan penelitian potensi tanaman obat untuk pengobatan *dengue fever* dan *severe Acute Respiratory Syndrome-Corona virus* mengatakan bahwa tanaman jeruk lemon (*Citrus limon* (L.) *Osbeck* untuk pengobatan “*Dengue Fever*” telah dilaporkan melalui studi invitro bahwa ekstrak polar memiliki aktivitas anti-*dengue* potensi penghambatan disebabkan dengan adanya polifenol dan terpen dari ekstrak yang menunjukkan efek yang baik berkisar 0,8µg/mL hingga 1900µg/mL untuk *Citrus limon* (L.) *Osbeck* menunjukkan efek penghambatan

pada pertumbuhan DENV, yang mana ketika virus masuk ke tubuh manusia akan menyerang sistem imun lalu membentuk kompleks dan tubuh akan melepaskan histamin yang menjadi mediator kuat pada peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah sehingga pada aksinya daun jeruk lemon menghambatnya diawal dengan menghentikan atau menghambat agar mengurangi permeabilitas dinding pembuluh darah, sehingga potensi daun jeruk lemon sebagai anti-*dengue* dapat meningkatkan jumlah trombosit pada DBD (Saleh dan Kamisah, 2021).

Jeruk lemon yang mana famili dari tanaman tersebut adalah Rutaceae dan genus Citrus. Hal ini sama dengan tanaman jeruk nipis yang memiliki famili Rutaceae. Akibatnya, penelitian ini memiliki banyak kesamaan dengan penelitian sebelumnya pada tanaman dalam famili rutaceae, khususnya antara jeruk nipis dan jeruk lemon, kemudian melihat potensi tanaman jeruk lemon yang diteliti mempunyai kandungan senyawa aktif yang dapat bekerja untuk meningkatkan jumlah trombosit lalu dapat menjadi anti-*dengue*. Pengujian aktivitas atau potensi peningkatan jumlah trombosit pada mencit (*Mus musculus*) penderita DBD, lebih spesifik pada hewan, penurunan jumlah trombosit atau biasa disebut dengan trombositopenia dengan diinduksi kloramfenikol yang mana trombositopenia adalah manifestasi klinis pada penderita penyakit DBD. Perbedaan untuk penelitian ini yang dapat membedakan dengan penelitian sebelumnya adalah menggunakan spesies tanaman lain dari famili Rutaceae yaitu tanaman jeruk lemon yang mana menggunakan bagian daun untuk diteliti.

B. Landasan Teori

1. Tanaman Jeruk lemon

a. Definisi

Jeruk lemon adalah tanaman yang tumbuh dalam bentuk pohon. Buahnya yang berdaging dan berair rasanya segar dan asam, tetapi banyak juga lemon yang memiliki rasa manis. Kandungan asam sitrat dari lemon inilah yang memberikan rasa asamnya. Setelah jeruk dan jeruk keprok, lemon adalah jenis jeruk atau Citrus terpenting ketiga., dan produksinya melimpah setiap tahun karena tidak terpengaruh oleh musim hujan maupun kemarau. Perkembangan lemon di Indonesia sangat pesat, menurut Kementerian Pertanian, produksi lemon di Pulau Jawa meningkat menjadi 30 ton per bulan (Chaturvedi dan Shrivastava, 2016).



Gambar 2. 1 Tanaman Jeruk Lemon

b. Klasifikasi Tanaman

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Sub kelas : Rosidae

Ordo : Sapindales

Famili : Rutaceae

Genus : Citrus

Spesies : *Citrus limon* (L.) Osbeck (Chaturvedi dan Shrivastava, 2016).

c. Morfologi Tanaman

Jeruk lemon merupakan tumbuhan berduri, tetapi durinya tipis pada batangnya, tumbuhan berkayu kecil yang tumbuh setinggi 10 sampai 20 kaki. Daun lemon berbentuk lonjong atau oval, berwarna hijau tua dan kadang hijau muda dengan ciri khas bau pada daun yaitu daun memiliki bau jeruk yang bening dan tekstur agak licin, kemudian terdapat tulang, dan daun memiliki tulang yang tipis berjajar dengan setiap. lain Daun lemon yang tumbuh tersusun di sepanjang batang pohon. Buah lemon berbentuk bulat, berwarna kehijauan hingga kuning muda, dan panjangnya sekitar 8 hingga 9 cm. Jeruk nipis dan lemon sangat mirip, tetapi lemon menjadi kuning, jeruk nipis tetap hijau, dan lemon juga lebih besar (Chaturvedi dan Shrivastava Suhane, 2016).

d. Kandungan Tanaman

Tanaman jeruk lemon memiliki kandungan flavonoid spesifik seperti rutin, naringenin, hesperidin, hesperetin, rutin, kuersetin, dan limonoid (Mahyuni, 2016) serta vitamin C yang sangat tinggi, serta vitamin A, B1, B2, fosfor, kalsium, peptin, minyak atsiri, limonene, phelandrene, coumarin, geranyl acetate, citric acid, linalyl acetate, kalsium, selain itu dalam daun jeruk lemon terdapat senyawa alkaloid, fenol dan tanin (Harahap, *et al.*, 2021).

e. Efek Farmakologi

Jeruk lemon memiliki banyak manfaat dan kandungan kesehatan. Flavonoid yang dapat berperan sebagai zat antikanker, antitrombogenik, antiinflamasi, dan neuroprotektif merupakan salah satu kandungan dalam jeruk lemon. Flavonoid juga dapat mempengaruhi kenaikan jumlah trombosit dan memiliki bioaktivitas sebagai anti kanker, antivirus, antibakteri, anti peradangan dan alergi (Sundaryono, 2012).

Kuersetin merupakan golongan flavonoid yang dapat menaikkan jumlah trombosit karena mampu membentuk trombopoetin yang berfungsi dalam proses maturasi megakariosit menjadi trombosit

(Sundaryono, 2012) dan ditemukan juga bahwa senyawa flavonoid dapat menghambat aktivitas enzim *reverse transkriptase*, yaitu enzim pembentuk *ribonucleic acid* (RNA) virus *dengue* yang diperlukan oleh virus untuk mereplikasi diri. Jika pembentukan RNA virus terganggu, oleh senyawa flavonoid, maka virus dapat mati sehingga jumlah trombosit akan meningkat.

Vitamin D, vitamin B12, vitamin B9, vitamin A, dan vitamin C dan mineral potasium secara alami terdapat pada daun jeruk lemon yang dapat meningkatkan trombosit. Vitamin B12 membantu mempertahankan jumlah trombosit darah yang normal dan memerangi trombositopenia, sedangkan vitamin A mendukung produksi empedu yang normal, sintesis DNA darah, serta pertumbuhan dan perkembangan sel. Vitamin D memengaruhi agregasi trombosit dan mencegah trombositopenia dan mineral dalam daun lemon melawan infeksi DENV dan membantu memperbanyak sel limfosit (Mardiana. *et al.*, 2012).

2. Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

a. Definisi

Demam berdarah *dengue* (DBD) merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus *dengue*. Tanda-tanda klinis dari penyakit akut ini termasuk pendarahan yang mengakibatkan syok dan kematian. Demam berdarah disebabkan oleh salah satu dari empat serotipe virus dalam famili *Flaviviridae*. Tidak ada perlindungan karena setiap serotipe sangat berbeda. Beberapa wabah serotipe (hiperendemik) dan kawin silang mungkin terjadi. Nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* dapat menularkan virus ini ke manusia. Di Indonesia, kedua jenis nyamuk ini dapat ditemukan hampir di semua tempat, kecuali di tempat yang ketinggiannya lebih dari 1000 meter di atas permukaan laut. Risiko DBD yang ada di Indonesia sangat tinggi karena dapat mempengaruhi penyebaran virus ke tempat

yang lebih tinggi dan nyamuk penularnya menyebar di antara penduduk dan tempat umum di seluruh Indonesia (Sukohar, 2014).

b. Epidemiologi

Demam Berdarah *Dengue* (DBD) merupakan salah satu infeksi berbahaya yang masih sering menimbulkan wabah hingga saat ini. Pada tahun 1953, demam berdarah *dengue* pertama kali diamati di Manila dan Filipina sebelum menyebar ke negara lain. Penyakit ini pertama kali dilaporkan di Surabaya, Indonesia, pada tahun 1968, dengan 58 pasien dan 24 kematian (41,3%), tetapi tidak dikonfirmasi secara virologi hingga tahun 1972. Kecuali Timor Timur, seluruh provinsi di Indonesia terjangkit penyakit ini yang mencapai 100.000 penderita DBD pada tahun 1988 dengan kejadian puncak 13,45 % persen (Sukohar, 2014).

c. Patofisiologi

Hiperpermeabilitas dinding pembuluh darah, penurunan volume plasma, hipotensi, diabetes hemoragik, dan trombositopenia adalah gambaran patofisiologis yang membedakan demam berdarah *dengue* dari demam berdarah tradisional. Ketika seorang pasien mengalami syok, peningkatan hematokrit menunjukkan bahwa syok tersebut disebabkan oleh kebocoran plasma ke area ekstravaskular dari kapiler yang rusak. Akibatnya, volume plasma menurun dan hematokrit meningkat. Gigitan nyamuk *Aedes aegypti* menimbulkan virus *dengue* masuk ke dalam tubuh sehingga membentuk kompleks virus dengan antibodi dalam sirkulasi yang akan mengaktifkan sistem komplemen. Adanya pengaktifan sistem komplemen menyebabkan terjadinya pelepasan histamine yang merupakan mediator pada permeabilitas dinding pembuluh darah dan eksresi plasma yang melewati dinding endotel (Aningsi, 2018).

Sebagian besar pasien DBD mengalami trombositopenia, yang merupakan kelainan hematologi. Selama syok, jumlah trombosit turun ke tingkat terendah, dimulai dengan demam. Selama pemulihan, jumlah trombosit meningkat dengan cepat, biasanya mencapai tingkat

normal pada hari kesepuluh setelah timbulnya penyakit. Pada pasien DBD, gangguan pada sistem koagulasi juga turut menyebabkan perdarahan. berapa banyak faktor koagulasi, termasuk fibrinogen dan faktor II, V, VII, IX, dan X, yang berkurang. Faktor XII juga dilaporkan mengalami penurunan jumlah trombosit (Sukohar, 2014).

d. Etiologi

Virus dengue disebabkan oleh 4 virus serotype diantaranya adalah *dengue 1* (DEN 1), *dengue 2* (DEN 2), *dengue 3* (DEN 3), *dengue 4* (DEN 4), yang sudah ditemukan pada berbagai daerah di Indonesia. Type 2 dan 3 adalah type terbanyak yang terdapat di Indonesia (Sukohar, 2014).

e. Manifestasi Klinis

Gejala klasik demam berdarah yang dapat dicontohkan adalah demam, migrain, nyeri tulang belakang, nyeri di belakang bola mata, fotofobia, dan nyeri otot, persendian, dan tulang. Ada perbedaan antara demam berdarah dan gejala hemoragik. Dengan demam, jumlah leukosit total biasanya normal, jumlah trombosit biasanya normal, dan mungkin ada trombositopenia ringan. (100.000-150.000 sel/ μ l) (Sukohar, 2014).

Suatu kondisi yang dikenal sebagai trombositopenia ditandai dengan jumlah trombosit yang lebih rendah (kurang dari 140.000/L). Demam dan supresi sumsum tulang menyebabkan trombositopenia, dan penghancuran trombosit perifer meningkat pada awal fase pemulihan penyakit atau dimulai pada hari ke-3 dan terus berlanjut. Tingkat trombositopenia berkorelasi terbalik dengan tingkat keparahan perdarahan. Klasifikasi trombositopenia adalah trombositopenia ringan yaitu berkisar dari 100.000-140.000 sel/ μ l trombosit lalu pada trombositopenia sedang yaitu dalam rentang 50.000-100.000sel/ μ l, kemudian trombositopenia berat pada 20.000-50.000sel/ μ l trombosit, trombositopenia sangat berat yaitu 20.000sel/ μ l trombosit (Masihor, *et al.*, 2012). Trombositopenia biasanya disebabkan oleh sejumlah faktor umum yang diketahui,

seperti sumsum tulang yang tidak memproduksi cukup trombosit. Biasanya, cukup banyak trombosit yang diproduksi di sumsum tulang tetapi dihancurkan di dalam tubuh sehingga dapat menurunkan jumlah trombosit dan mengalami kondisi trombositopenia (Masihor, *et al.*, 2012).

f. Tatalaksana Penyakit DBD

Pada penatalaksanaan penyakit DBD yaitu dengan terapi utama pada penderita DBD yaitu mempertahankan keseimbangan cairan tubuh dengan memberikan cairan dan pengkonsumsi cairan oral yang dapat berupa glukosa seperti contohnya jus buah, susu, larutan isotonik oral. Pada terapi farmakologi yang digunakan pada penyakit DBD adalah bagi kondisi terjadinya trombositopenia dapat menggunakan obat dengan golongan kortikosteroid, selain itu dapat pula dilakukan transfusi trombosit dan dilakukan tindakan pengangkatan limfa. Pengobatan lain berupa pemberian obat antipiretik untuk menurunkan demam yang terjadi saat DBD, biasanya direkomendasikan obat yang mengandung parasetamol, sedangkan asetosal dan ibuprofen tidak direkomendasikan karena dapat menimbulkan efek trombositopenia dalam arti makin memperburuk keadaan pada penderita DBD (Sukohar, 2014).

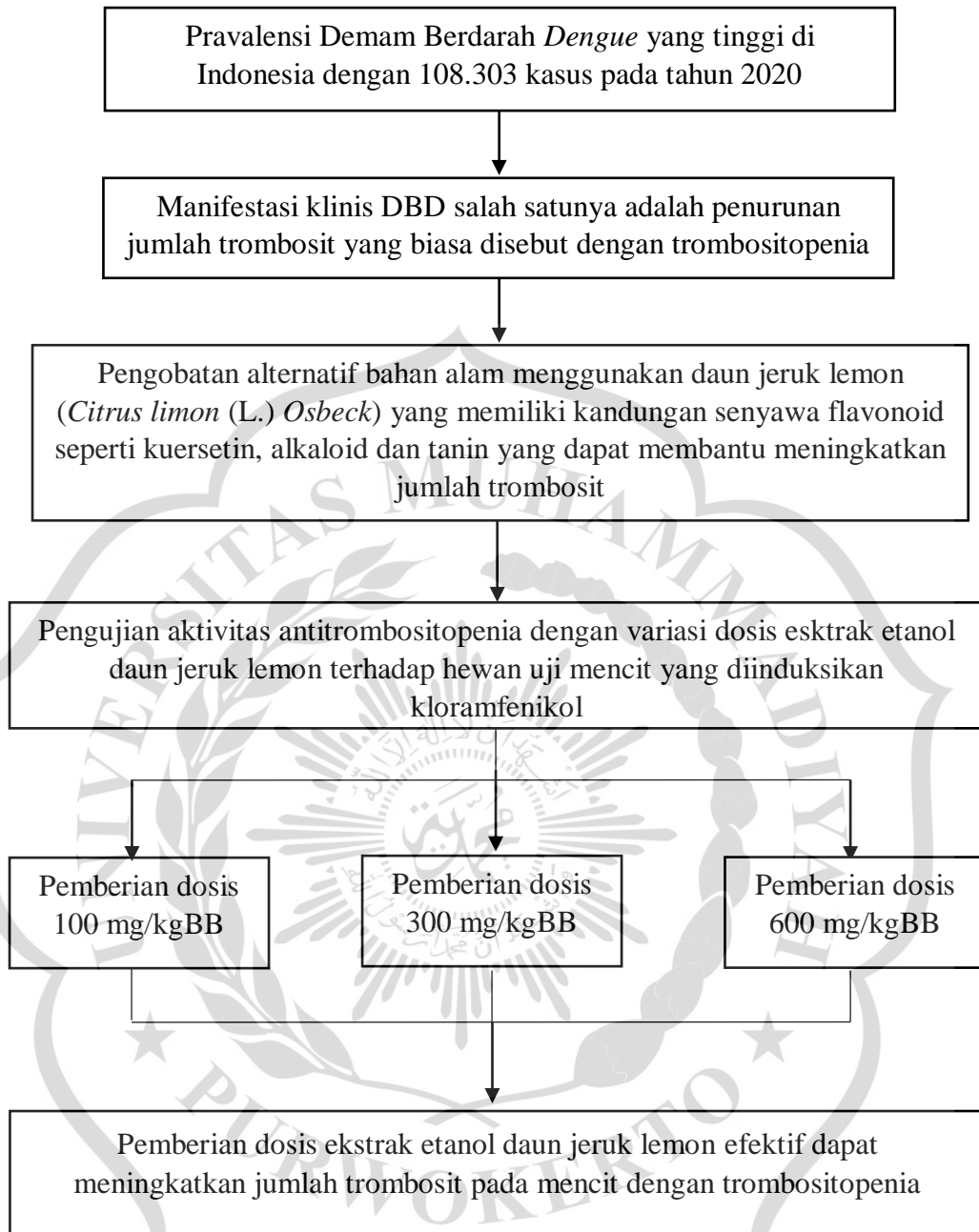
3. Kloramfenikol

Kloramfenikol digunakan untuk menginduksi trombositopenia pada hewan laboratorium, yang menyebabkan penurunan jumlah keping darah atau penurunan keping darah (trombositopenia). Artinya pemberian kloramfenikol dapat mengakibatkan penurunan pada kadar jumlah trombosit dan kehilangan total trombosit. Dosis toksik kloramfenikol juga dapat merusak sumsum tulang dan menyebabkan gangguan pada sel hematopoietik, yang dapat menyebabkan depresi sumsum tulang belakang. menyebabkan diskrasia darah dimana produksi sel darah merah terganggu dan sumsum tulang belakang tidak mampu memproduksi sel darah merah, mengakibatkan trombositopenia. Pemberian kloramfenikol dapat mengakibatkan penurunan jumlah trombosit dan kehilangan total

trombosit. Dosis toksik kloramfenikol juga dapat merusak sumsum tulang dan menyebabkan gangguan pada sel hematopoietik, yang dapat menyebabkan depresi sumsum tulang belakang. menyebabkan diskrasia darah dimana produksi sel darah merah terganggu dan sumsum tulang belakang tidak mampu memproduksi sel darah merah, mengakibatkan trombositopenia (Hosea, *et al.*, 2018).



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Ekstrak etanol daun jeruk lemon (*Citrus limon* (L.) *Osbeck*) dapat meningkatkan jumlah trombosit pada hewan uji mencit yang mengalami trombositopenia yang diinduksi kloramfenikol.