



Potential of Guava (*Psidium guajava* L.) as an Additional Therapy for Dengue Fever

Potensi Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) sebagai Terapi Tambahan Demam Berdarah

Alika Sabrina Mahalaksmi¹⁾, Anisa Rakhmania Salam¹⁾, Athaya Putri Rania¹⁾, Belinda Nabilah Ekapatista¹⁾, Brahma Wisnu Kusuma Wardhana¹⁾, Farah Kusuma Wardhani Novian¹⁾, Farika Dyani Laksmi¹⁾, Fatimah Ahla Najlaa¹⁾, I Putu Bagus Pradnyanantha¹⁾, Merry Hardiyanti¹⁾, Nabila Nur Haliza¹⁾, Ragil Putri P¹⁾, Savira Rizky Meisya Amalia¹⁾, Idha Kusumawati²⁾, Retno Widyowati²⁾

¹Study Program of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

²Department of Pharmaceutical Science, Faculty of Pharmacy, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

*Corresponding author

E-mail: rr-retno-w@ff.unair.ac.id

Article History:

Received: February 15, 2024; Revised: June 11, 2024; Accepted: June 28, 2024; Online: June 30, 2024

ABSTRACT

Dengue fever had been a global health problem for over five decades, especially in tropical and subtropical countries. It was caused by a viral infection that spread from mosquito to human. Natural sources had the potential to serve as an alternative therapy for dengue fever, such as *Psidium guajava* L. Its leaves contained several compounds and exhibited various bioactivities. This research aimed to explore the potential of *Psidium guajava* as an additional therapy for dengue fever patients. The method used was a narrative literature review that searched literature in primary data sources such as national and international journals through databases like PubMed and Scopus. The results reported that quercetin was one of the compounds found in *Psidium guajava* that affected dengue fever. It suppressed the intracellular replication of dengue virus type 2 (DENV-2) and inhibited ATPase in DENV-4. Additionally, quercetin also stimulated stem cell factors in bone marrow stromal cells to produce thrombopoietin, which functioned to regulate platelet production in the spinal cord. Thus, *Psidium guajava* had the potential and effectiveness to be used as an alternative therapy for dengue fever.

Keywords: Dengue Fever, Guava, Quercetin, Thrombopoietin, Alternative Therapy

ABSTRAK

Penyakit demam berdarah telah menjadi persoalan kesehatan global selama lima dekade khususnya di daerah beriklim tropis dan subtropis. Penyakit ini disebabkan oleh infeksi virus yang ditularkan dari nyamuk ke manusia. Salah satu tumbuhan berpotensi menjadi alternatif terapi demam berdarah, yakni jambu biji (*Psidium guajava* L.). Daunnya mengandung beberapa senyawa dan memiliki beberapa bioaktivitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi jambu biji sebagai terapi tambahan pada penderita demam berdarah. Metode yang digunakan adalah *narrative literature review* yaitu pencarian sumber atau literatur pada data primer seperti jurnal nasional maupun internasional dengan *database* PubMed atau Scopus. Hasilnya dilaporkan bahwa kuersetin merupakan salah satu kandungan yang terdapat di dalam jambu biji yang memiliki efek terhadap penyakit demam berdarah. Senyawa ini menekan replikasi intraseluler dari virus dengue tipe 2 (DENV-2) dan menghambat ATPase pada DENV-4. Selain itu, kuersetin juga menstimulasi *stem cell factor* di sel stromal sumsum tulang untuk memproduksi trombopoietin yang berfungsi mengatur produksi trombosit di sumsum tulang belakang. Jadi jambu biji berpotensi dan efektif digunakan sebagai alternatif terapi demam berdarah.

Kata kunci: Demam Berdarah, Jambu Biji, Kuersetin, Trombopoietin, Alternatif Terapi

PENDAHULUAN

Lebih dari lima dekade, penyakit demam berdarah telah menjadi persoalan kesehatan global khususnya di daerah beriklim tropis dan subtropis (WHO, 2023). Berdasarkan data CDC, terdapat 400 juta orang terinfeksi

demam berdarah setiap tahunnya dan 40 ribu orang kehilangan nyawa akibat mengalami demam berdarah parah (CDC, 2023). Di Indonesia, total kasus infeksi demam berdarah pada akhir tahun 2022 mencapai angka 143 ribu kasus dengan prevalensi tertinggi yakni terjadi di

Cite this Mahalaksmi, A.S., Salam, A.R., Rania, A.P., Ekapatista, B.N., Wardhana, B.W.K., Novian, F.K.W., Laksmi, F.D., Najlaa, F.A., Pradnyanantha, I.P.B., Hardiyanti, M., Haliza, N.N., Putri, R.P., Amalia, S.R.M., Kusumawati, I. and Widyowati, R. (2024) 'Potential of Guava (*Psidium guajava* L.) as an Additional Therapy for Dengue Fever', *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 11(1), pp. 20 – 25. DOI: 10.20473/bikfar.v11i1.55137



wilayah Jawa Barat, Jawa Timur, dan Jawa Tengah (Kemenkes, 2022).

Demam berdarah disebabkan oleh infeksi virus yang ditularkan dari nyamuk ke manusia. Sebagian besar individu yang terinfeksi virus ini mengalami gejala ringan atau tidak mengalami gejala. Walaupun banyak kasus tidak menunjukkan gejala, penyakit ini dapat menyebabkan keparahan bahkan kematian (Schaefer *et al.*, 2022). Pada beberapa individu, gejala yang umum terjadi yakni demam tinggi (40°C), nyeri otot dan sendi, sakit kepala, nyeri di bagian belakang mata, mual, muntah, dan timbulnya ruam pada kulit (WHO, 2023). Salah satu gejala yang membahayakan nyawa yakni menurunnya trombosit darah secara mendadak. Perawatan intensif perlu dilakukan apabila individu memiliki nilai trombosit < 150 ribu (Rahayuningrum & Morika, 2019).

Demam berdarah tidak memiliki terapi khusus sebagai pengobatan. Penanganan yang dapat dilakukan yakni mengobati gejala demam berdarah dan melakukan perawatan intensif apabila ditemukan gejala yang membahayakan nyawa (CDC, 2021). Hingga saat ini belum ditemukan antivirus yang secara efektif dapat digunakan sebagai terapi demam berdarah, namun demam berdarah memiliki karakteristik khusus berupa penurunan kadar trombosit sehingga pengobatan alternatif yang dapat membantu meningkatkan kadar trombosit dalam tubuh dengan efek samping minimum serta mampu melawan virus yang resisten terhadap antiviral untuk pasien demam berdarah akan sangat membantu (Safitri *et al.*, 2023). Salah satu potensi pengobatan alternatif demam berdarah dapat berasal dari komponen alami yang berasal dari tumbuhan.

Psidium guajava L. atau yang lebih dikenal dengan jambu biji merupakan tanaman penghasil buah yang termasuk dalam famili *Myrtaceae*. Tanaman ini dapat tumbuh di daerah tropis dan subtropis dengan tinggi pohon mencapai 20 meter (Sravani *et al.*, 2021; Chakraborty *et al.*, 2022). Buah yang dihasilkan tanaman ini berbentuk bulat, bulat telur, atau mirip seperti pir dengan diameter rata-rata dan berat yaitu 4-10 cm dan 100-400 gram. Buah jambu biji diklasifikasikan ke dalam jenis berry (Ngbolua, 2018). Di India, bagian kulit batang dan daun dari tanaman jambu biji diolah dalam bentuk dekokta dan digunakan untuk mengatasi diare, disentri, dan sakit tenggorokan (Sravani *et al.*, 2021). Di wilayah Afrika Barat, ramuan yang terbuat dari rebusan akar tanaman jambu biji dipakai untuk mengobati berbagai masalah kesehatan seperti diare, batuk, sakit perut, disentri, sakit gigi, dan sembelit (Chakraborty *et al.*, 2022).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Dhianawaty *et al.*, (2022), ekstrak buah jambu biji mengandung asam galat (0,7661%), asam ellagik (1,3679%), rutin (0,4107%) dan kaempferol (0,3478%), tanin 1,2 % (TAE), dan flavonoid 1,18% (RE). Daun jambu biji mengandung 9% tanin dan 0,4% minyak atsiri yang berwarna kehijauan mengandung eugenol, 6% minyak lemak, dan 3% garam mineral. Thomas *et al.*, 2017, menyebutkan bahwa daun jambu biji mengandung mineral seperti Ca, P, K, Fe, dan Mg masing-masing sebesar 1660, 360, 1602, 13.50, dan 440 mg per 100 g daun jambu biji kering. Selain itu, daun jambu biji juga mengandung vitamin C sebesar 103,0 mg dan vitamin B sebesar 14,80 mg per 100 g daun jambu biji kering.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al.*, (2017), daun jambu biji mengandung kuersetin, rutin, asam galat, avikularin, dan isokuersetin (menempati sekitar 65% dari total area puncak pada kromatogram), serta mengandung asam klorogenat, dan kaempferol. Senyawa-senyawa yang terkandung dalam jambu biji memiliki aktivitas sebagai antibakteri, anti-inflamasi, antidiare, antibatuk, dan antidiabetes (Sravani *et al.*, 2021). Selain itu, tanaman ini juga dikatakan memiliki efek antihiperlipidemia, kardio protektif, hepatoprotektif, dan antikanker (Chakraborty *et al.*, 2022). Aktivitas jambu biji sebagai anti-inflamasi dapat menghambat aktivitas sitokin pro-inflamasi yang dimana aktivitasnya meningkat setelah infeksi virus dengue terjadi (Safitri *et al.*, 2023). Pada penyakit demam berdarah dengue, keberadaan senyawa yang terkandung dalam jambu biji dapat mendukung peningkatan jumlah trombosit pada trombositopenia (Dhianawaty *et al.*, 2022).

Hingga saat ini, antivirus yang secara efektif dapat digunakan sebagai terapi demam berdarah masih belum ditemukan. Selain itu, diperlukan juga pengobatan alternatif dengan efek samping minimum sebagai terapi demam berdarah (Safitri *et al.*, 2023). Salah satu potensi pengobatan alternatif demam berdarah dapat berasal dari komponen alami, yakni tanaman jambu biji. Dengan demikian, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi jambu biji sebagai antivirus sekaligus terapi alternatif dalam meningkatkan kadar trombosit pada trombositopenia untuk penderita demam berdarah.

METODOLOGI PENELITIAN

Dalam penyusunan review ini, metode yang digunakan adalah metode penelitian kualitatif melalui *narrative literature review* dengan studi pustaka yaitu mencari sumber atau literatur dalam bentuk data primer berupa jurnal nasional maupun internasional. Pencarian data menggunakan pustaka yang berasal dari jurnal nasional dan jurnal internasional yang dipublikasikan mulai tahun 2005 hingga 2023 dalam rentang artikel 5000 hingga 7000 kata dan dilakukan menggunakan *search engine Google, Google Scholar* dengan *database PubMed* atau Scopus.

Literatur yang digunakan sebagai acuan dalam penyusunan review ini sebanyak 52 literatur. Pencarian data dapat dilakukan menggunakan kata kunci "*Psidium guajava*", "demam berdarah", "trombosit", "daun jambu biji", "bahan alam", "pengobatan alternatif".

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kandungan Daun dan Buah Jambu Biji (*Psidium guajava* L.)

Daun jambu biji mengandung beberapa senyawa seperti flavonoid, tanin, minyak atsiri, isoprenoid, beta-sitosterol, uvaol, polifenol, triterpenoid pentasiklik (asam guajanoat, oleanolat, dan asam ursolat) (Dwitiyanti, 2015).

Trombinol dalam ekstrak daun jambu biji berperan untuk merangsang trombopoietin yang mengatur produksi trombosit oleh sumsum tulang. Fungsi trombinol dalam merangsang trombopoietin ini dapat dipertimbangkan sebagai salah satu alternatif pengobatan kasus terkait dengan trombositopenia dan demam berdarah (Berlian *et al.*, 2017).

Daun jambu biji mengandung senyawa flavonol berupa kuersetin (Tampedje *et al.*, 2016). Pada penelitian sebelumnya, telah dibuktikan bahwa daun jambu biji mengandung kuersetin dalam kadar tinggi sebesar 61,71% (Dwitiyanti, 2015). Kuersetin adalah salah satu flavonol yang berasal dari kelompok senyawa polyphenol flavonoid yang memiliki kandungan tertinggi pada salah satu senyawa aktifnya pada daun jambu biji (Yuliani *et al.*, 2015). Ekstrak daun jambu biji mengandung kuersetin yang bermanfaat dalam menghambat pembentukan enzim mRNA pada virus (Begum *et al.*, 2004). Selain itu, ekstrak daun jambu biji juga digunakan untuk mencegah terjadinya perdarahan pada dengan kondisi demam berdarah akibat adanya peningkatan jumlah trombosit hingga 100.000/mm³. Berdasarkan penelitian sebelumnya, ekstrak daun jambu biji menghambat terjadinya infeksi DENV dengan nilai IC₅₀ dan CC₅₀ sebesar 7,2 µg/mL dan 153,18 µg/mL (Saptawati *et al.*, 2017). Kuersetin memiliki kemampuan untuk memodulasi sistem kekebalan tubuh dan berfungsi sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat kemokin Th2 melalui penekanan TNF-κB. Ini juga melibatkan penghambatan TNF alpha, interferon-gamma (INF-gamma), dan mediator inflamasi lainnya seperti Nitrit oksida, COX-2 Prostaglandin (PGE2). Selain itu, kuersetin meningkatkan konsentrasi IL-10, yang berfungsi untuk menghambat aktivitas proinflamasi (Han *et al.*, 2011).

Terdapat kandungan senyawa polifenol lain seperti tannin dalam ekstrak daun jambu biji yang dapat berperan sebagai imunostimulan. Kemampuan sebagai imunostimulan ini akan memperkuat sistem kekebalan tubuh sehingga dapat mempercepat pemulihan dalam terapi demam berdarah (Laily *et al.*, 2015). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa secara umum kandungan metabolit sekunder dalam daun jambu biji menunjukkan kemampuannya sebagai imunostimulan salah satunya dengan mekanisme meningkatkan jumlah platelet dalam darah (Sudira *et al.*, 2019).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Hoffmann *et al.* (2009), dijelaskan bahwa buah jambu biji mengandung senyawa kuersetin sebanyak 1,30 mg/100g (Hoffmann *et al.*, 2009). Senyawa lain yang ditemukan di buah jambu biji di antaranya adalah asam galat (2,43-7,28 mg/100 g DW); asam klorogenat (1,83-10,75 mg/100 g DW); asam ellagik (5,72-30,60 mg/100 g DW); katekin (1,09-13,09 mg/100 g DW); dan rutin (5,09-45,02 mg/100 g DW) (Santos *et al.*, 2017).

Kuersetin merupakan senyawa flavonoid yang memiliki karakteristik berwarna kuning, sukar larut dalam air panas, sedikit larut dalam alkohol dan lipid, serta tidak larut dalam air dingin. Kuersetin merupakan salah satu senyawa flavonoid yang digunakan untuk mengatasi gangguan metabolik dan inflamasi. Kuersetin banyak ditemukan dalam buah-buahan, sayuran hijau, biji-bijian, dan kacang-kacangan. Senyawa ini dapat meningkatkan jumlah sitokin granulosit-makrofag colony-stimulasi faktor (GM-CSF) dan interleukin-3 (IL-3).

GM-CSF dan IL-3 merupakan faktor yang dapat merangsang megakariopoiesis sehingga meningkatkan jumlah trombosit. Dari penelitian yang telah masuk tahap studi klinis, terbukti bahwa ekstrak daun jambu biji memiliki kemampuan yang efektif dalam meningkatkan jumlah trombosit pada pasien DBD. Temuan ini juga didukung oleh penelitian sebelumnya yang menunjukkan

bahwa kuersetin dapat mengurangi permeabilitas pembuluh darah.

Mekanisme Kerja Senyawa Aktif dalam Jambu Biji (*Psidium guajava* L.)

Demam berdarah adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue (DENV) yang ditularkan kepada manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* betina (Wang *et al.*, 2020). Infeksi dengan salah satu serotipe DENV dapat menyebabkan berbagai gejala klinis dengan tingkat keparahan yang berbeda-beda (Srikiatkachorn *et al.*, 2017). Gejalanya bisa mulai dari demam berdarah ringan atau demam dengue hingga penyakit yang lebih fatal, seperti demam berdarah dengue atau sindrom syok dengue. Patofisiologi demam dengue melibatkan interaksi kompleks antara virus, respons imun tubuh, dan berbagai proses fisiologis. Virus dengue (DENV) berkembang biak di sel-sel target seperti sel dendritik, makrofag, hepatosit, dan sel endotel, yang dapat menyebabkan melebarnya pembuluh darah dan kebocoran plasma (Vervaeke *et al.*, 2015).

Salah satu upaya untuk mengatasi Virus dengue (DENV) yaitu dengan memanfaatkan senyawa yang ada dalam jambu biji. Senyawa dalam jambu biji yang berperan dalam mengatasi demam berdarah yaitu senyawa flavonoid. Senyawa flavonoid dalam jambu biji dapat memberikan efek hambatan dan melawan virus demam berdarah baik secara *in vitro* maupun klinis (Parvaiz & Javaid, 2013). Senyawa flavonoid dalam jambu biji yang memiliki aktivitas untuk mengatasi demam berdarah yaitu kuersetin. Hal tersebut didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh (Dewi *et al.*, 2020; Zandi *et al.*, 2011) bahwa kandungan yang paling efektif dalam aktivitas antivirus DENV adalah kuersetin dengan mekanisme menghambat RNA polimerase pada proses replikasi virus DENV. Kuersetin banyak ditemukan pada buah dan daun jambu biji.

Menurut Dewi, *et al.* (2020), kuersetin menghambat replikasi virus dengue pada dose dependent dengan nilai IC₅₀ sebesar 18,406 µg/ml dan nilai korelasi sebesar 0,8934. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang tinggi antara konsentrasi kuersetin dengan % infektivitas virus yaitu semakin tinggi konsentrasi kuersetin maka semakin rendah infektivitas virus. Kuersetin menghambat sel Huh 7 dan DENV-2 dengan nilai IC₅₀ sebesar 217,113 dan 18,406 µg/ml serta nilai SI sebesar 11,797 µg/ml. Hal ini menunjukkan bahwa kuersetin mempunyai potensi sebagai antivirus terhadap DENV-2. Kuersetin, yang termasuk dalam kelompok antioksidan flavonoid, memiliki kemampuan untuk merangsang faktor pertumbuhan sel induk (*stem cell factor*) pada sel stromal di sumsum tulang, yang kemudian meningkatkan produksi trombopoietin. (Darmaningrat, 2023). Senyawa lain seperti apigenin juga diketahui dapat menghambat protein DENV NS5 dengan mengembalikan fosforilasi STAT2 (Lee *et al.*, 2023). Selain itu, kuersetin memiliki mekanisme sebagai anti-inflamasi yang dapat menghambat sitokin proinflamasi (TNF-α) dan produksi prostaglandin melalui jalur siklooksigenase (Han *et al.*, 2011). Senyawa ini juga meningkatkan konsentrasi IL-10 yang berfungsi sebagai sitokin anti-inflamasi sehingga berpotensi menurunkan demam (Nombuso, 2016). Maka dari itu, kuersetin berpotensi sebagai antivirus melalui berbagai mekanisme dalam menghambat virus dengue, terutama DENV-2 dan DENV-4. Kuersetin juga dapat berperan sebagai

antiinflamasi. Mekanisme kuersetin sebagai anti-inflamasi dengan menghambat mRNA yang diinduksi TNF- α dan Interleukin (IL)-1 α . Selain itu, kuersetin menurunkan apoptosis sel neuron yang diinduksi oleh mikroglial (Leyva-López *et al.*, 2016) dan menghambat produksi enzim penghasil peradangan yaitu siklooksigenase dan lipoksigenase. Hal ini yang membatasi peradangan melalui penghambatan fosfatidil inositol-3-Kinase (PI₃K) sehingga membentuk kompleks *Toll Like Receptor 4* (TLR₄) yang membatasi jalur pensinyalan dan menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi. Kuersetin mempengaruhi kekebalan dan peradangan dengan bertindak terutama pada leukosit dan menargetkan banyak kinase intraseluler, enzim dan protein membrane yang penting untuk fungsi spesifik seluler (Vazquez *et al.*, 2015).

Pada buah jambu biji terdapat golongan flavonoid lain yang dapat memberikan aktivitas terhadap demam berdarah yaitu senyawa rutin. Rutin merupakan senyawa dari golongan flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan. Dalam buah jambu biji juga mengandung polifenol dan vitamin C yang berperan penting dalam mempertahankan sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi virus dengue sebagai antioksidan (Rinta, 2019) dan diperkirakan dapat mencegah akumulasi PAF-like lipid (senyawa fosfolipid yang menyerupai *platelet activating factor*), serta agregasi platelet-leukosit yang berperan dalam proses hidrosilasi asam amino prolin untuk penyembuhan luka, dan penting untuk imunitas dalam melawan infeksi virus termasuk infeksi DENV. Mekanisme pemusnahan antigen asing/virus dengue dapat berlangsung dalam proses oksidatif yang artinya melibatkan oksigen dalam proses destruksi tersebut, contohnya destruksi mikroba intraseluler yang terjadi oleh karena di dalam sel fagosit, monosit dan polimorfonuklear terdapat berbagai bahan antimikroba seperti hidrogen peroksida (H₂O₂) dan myeloperoksidase (Baratawidjaja, 2014). Mekanisme antioksidan dapat mencegah terjadinya proses stress oksidatif akibat infeksi virus dengue. Sedangkan pada daun jambu biji terdapat senyawa lain yaitu asam ellagik yang memiliki aktivitas anti-trombositopenia. Selain itu, asam ellagik meningkatkan produksi platelet melalui jalur siklooksigenase (Attilio *et al.*, 2010). Produksi trombosit melalui dua proses yaitu megakaryopoiesis dan trombopoiesis (Drayer *et al.*, 2005). Megakaryopoiesis merupakan proses yang melibatkan diferensiasi sel hematopoietik untuk memproduksi trombosit ketika sitoplasma memanjang dan membentuk protrombosis. Mekanisme ini dibantu oleh antioksidan seperti flavonoid pada daun jambu biji (Guo *et al.*, 2015; Djati *et al.*, 2017).

Dosis ekstrak daun jambu biji untuk pengobatan demam berdarah bisa bervariasi tergantung pada faktor-faktor seperti usia, berat badan, dan kondisi kesehatan pasien. Pada penelitian Kartini & Sofia (2022), menunjukkan bahwa 15 gram ekstrak daun jambu biji yang dilarutkan dalam 100 ml aquades terbukti paling efektif yang memiliki nilai LD₅₀ sebesar 11,84%. Sedangkan, produk yang telah beredar di pasaran adalah 500 mg kapsul ekstrak daun jambu biji dengan pemakaian sehari tiga kali sebanyak 1-2 kapsul.

KESIMPULAN

Potensi pengobatan alternatif demam berdarah dapat dilakukan dengan penggunaan senyawa dalam jambu biji yaitu senyawa flavonoid. Senyawa flavonoid dalam jambu biji memiliki aktivitas untuk demam berdarah yaitu kuersetin dengan mekanisme menghambat RNA polimerase pada proses replikasi virus DENV dan menghambat ATPase pada DENV-4. Kuersetin mampu menstimulasi *stem cell factor* pada sel stromal sumsum tulang untuk memproduksi trombopoietin. Pada buah jambu biji terdapat golongan flavonoid lain yang dapat memberikan aktivitas terhadap demam berdarah, yaitu senyawa rutin berfungsi sebagai antioksidan dengan melawan infeksi virus dengue dan proses penyembuhan luka. Sedangkan pada daun jambu biji, terdapat asam ellagik yang memiliki aktivitas anti-trombositopenia dan meningkatkan produksi platelet melalui jalur siklooksigenase yang esensial untuk memelihara jumlah trombosit sehat, sehingga ketiga senyawa tersebut dipertimbangkan sebagai salah satu alternatif pengobatan demam berdarah.

DAFTAR PUSTAKA

- Attilio, P., Merritt, C., Sims, J., Kane, N. and Sullivan, J. O. (2010) 'The effect of ellagic acid on platelet activation as measured by the quantification of P-selectin using flow cytometry', *AANA journal*, 78(6).
- Baratawidjaja, K. G. (2014) *Imunologi Dasar*. Jakarta: Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.
- Begum, S., Hassan, S. I., Ali, S. N. and Siddiqui, B. S. (2004) 'Chemical constituents from the leaves of *Psidium guajava*', *Natural Product Research*, 18(2), pp. 135-140. doi: 10.1080/14786410310001608019. PMID: 14984086.
- Berlian, G., Tandrasasmita, O. M. and Tjandrawinata, R. R. (2017) 'Trombinol, a bioactive fraction of *Psidium guajava*, stimulates thrombopoietin expression in HepG2 cells', *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(1), pp. 930-934.
- Centers for Disease Control and Prevention (2021) 'Dengue: Symptoms and treatment'.
- Centers for Disease Control and Prevention (2023) *Dengue*. Available at: <https://www.cdc.gov/dengue/statistics-maps/data-and-maps.html> (Accessed: 28 October 2023).
- Chakraborty, S., Ghosh, R., Ghosh, S. and Ganguly, D. (2022) 'A comprehensive review on *Psidium guajava* Linn. as an herbal remedy', *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 13(11), pp. 4447-4454.
- Darmaningrat, A. (2023) 'Pengaruh konsumsi jambu biji terhadap peningkatan jumlah trombosit pasien demam berdarah dengue', *Nutrisi: Jurnal Pangan, Gizi, Kesehatan*, 4(1), pp. 1-6.

- Dewi, B. E., Taufiqurrachman, I., Desti, H., Sudiro, M. and Angelina, M. (2020) 'Inhibition mechanism of *Psidium guajava* leaf to dengue virus replication in vitro', *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 462(1), p. 012034.
- Dhianawaty, D., Atik, N., Dwiwina, R. G. and Muda, I. (2022) 'Preliminary Identification and Quantification of Four Secondary Metabolites, Total Tannin and Total Flavonoid Contents in Guava Fruit Ethanol Extract', *Pharmacognosy Journal*, 14(2).
- Djati, M. S., Habibu, H., Jatiatmaja, N.A. and Rifa'i, M. (2017) 'Tapak liman (*Elephantopus scaber* L) extract induced CD4+ and CD8+ differentiation from hematopoietic stem cells and progenitor cell proliferation in mice (*Mus musculus* L)', *AIP Conference Proceedings*, 1908(1).
- Dos-Santos, W. N. L., da Silva, S. M. C., dos-Santos, A. M. P., de Andrade, S. D. and Azevedo, R. S. A. (2017) 'Simultaneous determination of 13 phenolic bioactive compounds in guava (*Psidium guajava* L.) by HPLC-PAD with evaluation using PCA and Neural Network Analysis (NNA)', *Microchemical Journal*, 133, pp. 583-592.
- Drayer, A. L., Boer, A. K., Los, E. L., Esselink, M. T. and Vellenga, E. (2005) 'Stem cell factor synergistically enhances thrombopoietin-induced STAT5 signaling in megakaryocyte progenitors through JAK2 and src kinase', *Stem Cells*, 23(2), pp. 240-251.
- Dwitiyanti, D. (2015) 'Daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) sebagai antikanker payudara', *Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(2), pp. 3.
- Guo, T., Wang, X., Qu, Y., Yin, Y., Jing, T. and Zhang, Q. (2015) 'Megakaryopoiesis and platelet production: insight into hematopoietic stem cell proliferation and differentiation', *Stem Cell Investigation*, 2.
- 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. and Jeong, H. G. (2011) 'Ethyl acetate extract of *Psidium guajava* inhibits IgE-mediated allergic responses by blocking FcεRI signaling', *Food and Chemical Toxicology*, 49, pp. 100-108.
- Hoffmann-Ribani, R., Huber, L. S. and Rodriguez-Amaya, D. B. (2009) 'Flavonols in fresh and processed Brazilian fruits', *Journal of Food Composition and Analysis*, 22(4), pp. 263-268.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2022) Laporan Tahunan 2022: Demam berdarah dengue. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kartini, K. and Sofia, S. (2022) 'Effects of Guava Leaf Extract (*Psidium Guajava*) Against the Killness of Aedes Larvae Aegypti', *Science Midwifery*, 10(2), pp. 980-986.
- Laily, N. et al. (2015) 'The Potency of Guava *Psidium Guajava* (L.) Leaves as a Functional Immunostimulatory Ingredient', *Procedia Chemistry*, 14, pp. 301-307. doi: 10.1016/j.proche.2015.03.042.
- Lee, I.-G., Lee, J., Hong, S.-H. and Seo, Y.-J. (2023) 'Apigenin's Therapeutic Potential Against Viral Infection', *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 28(10), p. 237. doi: 10.31083/j.fbl2810237.
- Leyva-López, N., Gutierrez-Grijalva, E. P., Ambriz-Perez, D. L. and Basilio, H. J. (2016) 'Flavonoids as cytokine modulators: A possible therapy for Inflammation-related diseases', *International Journal of Molecular Sciences*, 17(6).
- Ngbolua, K., Lufuluabo, L. G., Moke, L. E., Bongo, G. N. and Liyongo, C. I. (2018) 'A review on the phytochemistry and pharmacology of *Psidium guajava* L. (Myrtaceae) and future direction', *Discovery Phytomedicine*, 5(2), pp. 7-13.
- Nombuso, V. P. M., Lihle, Q. and Musa, V. M. (2016) 'The effect of quercetin on pro and anti-inflammatory cytokines in a prenatally stressed rat model of febrile seizure', *Journal of Experimental Neuroscience*, pp. 11-18.
- Parvaiz, M. and Javaid, N. (2013) 'Effect of medicinal plants on dengue: A review article', *Pharmacologyonline*, 3, pp. 1-7.
- Rahayuningrum, D. C. and Morika, H. D. (2019) 'Pengaruh konsumsi jus jambu biji merah terhadap peningkatan kadar trombosit pada pasien demam berdarah dengue (DBD)', *Jurnal Kesehatan Sainitika Meditory*, 2(1), pp. 28-38.
- Rinta, C. (2019) 'Studi kinetika ekstrak jambu biji terhadap penyembuhan demam berdarah', Skripsi, Jurusan Kimia, F. MIPA. Universitas Negeri Padang Indonesia.
- Safitri, N. A., Manzalina, M. Z., Rahmadini, N. F. and Andanalusia, M. (2023) 'Potensi senyawa kuersetin dalam daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) sebagai pengobatan demam berdarah dengue', *Lombok Medical Journal*, 2(2), pp. 67-73.
- Saptawati, L., Febrinasari, R. P., Yudhani, R. D., Yono, H., Faza, A. G., Luthfiani, S., Ummiyati, H. S., Sudiro, T. M. and Dewi, B. E. (2017) 'In vitro study of eight Indonesian plants extracts as anti Dengue virus', *Health Science Journal of Indonesia*, 8, pp. 12-18. <https://doi.org/10.22435/hsji.v8i1.6601.12-18>
- Schaefer, T. J., Panda, P. K. and Wolford, R. W. (2022) 'Dengue fever', *StatPearls, Treasure Island (FL)*:

StatPearls Publishing.

622-633.

- Sravani, S., Charitha, C. S. and Nadendla, R. R. (2021) 'A complete review on *Psidium guajava* Linn (Medicinal Plant)', *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 67(2), pp. 13-17.
- Srikiatkachorn, A., Mathew, A. and Rothman, A. L. (2017) 'Immune-Mediated Cytokine Storm and Its Role In Severe Dengue', *Seminars in Immunopathology*, 39(5), pp. 563-574.
- Sudira, I. W., Merdana, I. M. and Qurani, S. N. (2019) 'Preliminary Phytochemical Analysis Of Guava Leaves (*Psidium guajava* L.) Extract As Antidiarrheal In Calves', *Advances in Tropical Biodiversity and Environmental Sciences*, 3(2), p. 21. doi: 10.24843/atbes.2019.v03.i02.p01
- Tampedje, A. A. (2016) 'Uji Efek Antibakteri Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium Guajava* Linn.) Terhadap Pertumbuhan Koloni *Streptococcus mutans*', *Pharmakon*, 5(3). <https://doi.org/10.35799/pha.5.2016.12995>
- Thomas, L. A. T., Anitha, T., Lasyaja, A. B., Suganya, M., Gayathri, P. and Chithra, S. (2017) 'Biochemical and mineral analysis of the undervalued leaves—*Psidium guajava* L.', *International Journal of Advanced Science Research*, 2, pp. 16-21.
- Vazquez, P. M. A., Beltaieb, A., Rodriguez, L. C., Soto, V. C., Perdicaro, D. J., Galmarini, C. R., Haj, F. G., Miatello, R. M. and Oteiza, P. I. (2015) 'Catechin and quercetin attenuate adipose inflammation in fructose-fed rats and 3T3-L1 adipocytes', *Molecular Nutrition and Food Research*, 59(4), pp. 622-633.
- Vervaeke, P., Vermeire, K. and Likens, S. (2015) 'Endothelial Dysfunction In Dengue Virus Pathology', *Reviews in Medical Virology*, 25(1), pp. 50-67.
- Wang, L., Bei, Q., Wu, Y., Liao, W. and Wu, Z. (2017) 'Characterization of soluble and insoluble-bound polyphenols from *Psidium guajava* L. leaves co-fermented with *Monascus anka* and *Bacillus sp.* and their bio-activities', *Journal of Functional Foods*, 32, pp. 149-159.
- Wang, W. H., Urbina, A. N., Chang, M. R., Assavalapsakul, W., Lu, P. L., Chen, Y. H. and Wang, S. F. (2020) 'Dengue Hemorrhagic Fever - A Systemic Literature Review of Current Perspectives ON Pathogenesis, Prevention And Control', *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(6), pp. 963-978.
- World Health Organization. (2023) 'Dengue and severe dengue'.
- Yuliani, S., Udarno, L. and Hayani, E. (2015) 'Kadar Tanin dan Quersetin Tiga Tipe Daun Jambu Biji (*Psidium Guajava*)', *Bul. Penelit. Tanam. Rempah dan Obat*, 14, pp. 17-24.
- Zandi, K., Teoh, B. T., Sam, S. S., Wong, P. F., Mustafa, M. R. and Abubakar, S. (2011) 'Antiviral activity of four types of bioflavonoid against dengue virus type-2', *Virology Journal*, 8(1), pp. 1-11.