Fairuz Rabbaniyah| Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava Linn*.) terhadap Peningkatan Trombosit pada Pasien Demam Berdarah *Denque* 

# Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Jambu Biji (Psidium guajava Linn.) terhadap Peningkatan Trombosit pada Pasien Demam Berdarah Dengue

### Fairuz Rabbaniyah

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

#### Abstrak

Demam berdarah merupakan salah satu penyakit yang banyak diderita oleh masyarakat Indonesia. Penyakit ini disebabkan oleh virus dengue yang dibawa oleh nyamuk Aedes aegypti. Sekarang ini sudah banyak yang mengetahui bahwa terdapat obat tradisional yang mampu meningkatkan trombosit pada pasien demam berdarah, obat tersebut berasal dari tanaman buah jambu biji. Di dalam daun jambu biji terdapat komponen senyawa tanin dan flavonoid yang dinyatakan sebagai quersetin dalam ekstrak daun jambu biji yang dapat menghambat pertumbuhan virus dengue. Simpulan : daun jambu biji dapat menghambat pertumbuhan virus dengue. [Majority. 2015;4(7);1-5]

Kata kunci: daun jambu biji, demam berdarah, jumlah trombosit

# The Effect of Leaf Extract Guava (Psidium guajava Linn.) Against Increased Platelets in Patients with Dengue Hemorrhagic Fever

#### Abstract

Dengue fever is a disease that affects many people of Indonesia. The disease is caused by the *dengue* virus carried by the *Aedes aegypti* mosquito. Now there are many who know that there is a traditional medicine that is able to increase the platelets in patients with *dengue* fever, the drug derived from the plant guava fruit. In guava leaves are compound components tannins and flavonoids expressed as *quersetin* in the extract of guava leaf that can inhibit the growth of *dengue* virus. Conclusion: guava leaves can inhibits the growth of *dengue* virus. [Majority. 2015;4(7);1-5]

Key words: guava leaf, hemorrhagic fever, number of trombocytes

Korespondensi: Fairuz Rabbaniyah, alamat Jl. Kopi Arabika No.5, HP 08567682653, e-mail rabbaniyaholic@gmail.com

#### Pendahuluan

Selama abad ke-19 dengue dianggap sebagai penyakit sporadis yang menyebabkan epidemi pada interval panjang, refleksi dari lambatnya transportasi dan perjalanan yang terbatas. Dalam 50 tahun terakhir insiden telah meningkat 30 kali lipat. Diperkirakan terdapat 2,5 miliar orang yang tinggal di lebih dari 100 negara endemik dan daerah di mana virus dengue dapat menular. Hingga 50 juta infeksi terjadi setiap tahun dengan 500.000 kasus demam berdarah dengue dan 22.000 kematian terutama di kalangan anak-anak. Sebelum 1970, hanya sembilan negara yang mengalami kasus demam berdarah dengue (DBD), sejak saat itu jumlahnya sudah meningkat lebih dari 4 kali lipat dan terus meningkat.<sup>1</sup>

Sekitar 2,5 miliar orang atau 40% dari populasi dunia hidup di daerah di mana terdapat risiko penularan DBD. *Dengue* endemik sedikitnya 100 negara di Asia Pasifik, Amerika, Afrika, dan Karibia. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa 50 sampai 100 juta infeksi terjadi setiap tahun termasuk 500.000 kasus DBD dan 22.000

kematian yang sebagian besar terjadi pada anak-anak.<sup>2</sup>

Di Indonesia DBD telah menjadi masalah kesehatan masyarakat selama 41 tahun terakhir. Sejak tahun 1968 telah terjadi peningkatan persebaran jumlah provinsi dan kabupaten/kota yang endemis DBD, dari 2 provinsi dan 2 kota, menjadi 32 (97%) dan 382 (77%) kabupaten/kota pada tahun 2009. Provinsi Maluku, dari tahun 2002 sampai tahun 2009 tidak ada laporan kasus DBD. Selain itu terjadi juga peningkatan jumlah kasus DBD, pada tahun 1968 hanya 58 kasus menjadi 158.912 kasus pada tahun 2009. Angka Kematian (AK)/Case Fatality Rate (CFR) pada tahun-tahun awal kasus DBD merebak di Indonesia sangat tinggi. Kemudian dari tahun ke tahun mulai menurun dari 41,4% pada tahun 1968 terus menurun sampai menjadi 0,89% pada tahun 2009.<sup>3</sup>

Penularan infeksi virus dengue terjadi melalui vektor nyamuk genus Aedes (terutama A. aegyti dan A. albopictus). Peningkatan kasus setiap tahunnya berkaitan dengan sanitasi lingkungan dengan tempat perindukan bagi

nyamuk betina, yaitu bejana yang berisi air jernih (bak mandi, kaleng bekas, dan tempat penampungan air lainnya). Beberapa faktor diketahui berkaitan dengan peningkatan transmisi biakan virus dengue yaitu: (1) Vektor : perkembangbiakan vektor, kebiasaan menggigit, kepadatan vektor di lingkungan, transportasi vektor dari satu tempat ke tempat lainnya; (2) Pejamu : terdapatnya penderita di lingkungan atau keluarga, mobilisasi, dan paparan terhadap nyamuk, usia, dan jenis kelamin; (3) Lingkungan : curah hujan, suhu, dan kepadatan penduduk.<sup>4</sup>

Manifestasi klinis mulai dari infeksi tanpa gejala demam, demam dengue (DD), dan DBD yang ditandai dengan demam tinggi terus menerus selama 2-7 hari, pendarahan diatesis seperti uji tourniquet positif, trombositopenia dengan jumlah trombosit ≤ 100 x 109/l, dan kebocoran plasma akibat peningkatan permeabilitas pembuluh.<sup>5</sup>

Klasifikasi demam *dengue* menurut WHO terdapat dalam tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi demam dengue menurut WHO6

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 tourniquet positif, petechiae, purpura / ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, darah dalam muntahan, urin, atau feses, atau perdarahan vagina)
Demam Berdarah <i>Dengue</i>	<ul> <li>Demam yang berlangsung dari 2-7 hari</li> <li>Bukti hemoragik manifestasi atau tes tourniquet positif. Trombositopenia (≤100.000 sel per mm³)</li> <li>Bukti kebocoran plasma yang ditunjukkan oleh hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit ≥20% di atas rata-rata untuk usia atau penurunan hematokrit ≥20% dari awal mengikuti terapi penggantian cairan), atau</li> </ul>
	efusi pleura, asites atau

### Sindrome Syok *Dengue*

- atau hypoproteinemia
- Nadi cepat dan lemah dan tekanan nadi sempit (<20 mmHg), atau
- Usia tertentu hipotensi dan dingin, kulit lembab, dan gelisah

Pada dasarnya terapi DBD adalah suportif bersifat dan simptomatis. Penatalaksanaan ditujukan untuk mengganti kehilangan cairan akibat kebocoran plasma dan memberikan terapi substitusi komponen darah bilamana diperlukan. Dalam pemberian terapi cairan, hal terpenting yang perlu dilakukan adalah pemantauan baik secara klinis maupun laboratoris. Proses kebocoran plasma dan terjadinya trombositopenia pada umumnya terjadi antara hari ke-4 hingga 6 sejak demam berlangsung. Pada hari ke-7 proses kebocoran plasma akan berkurang dan cairan akan kembali dari ruang interstitial ke intravaskular. Terapi cairan pada kondisi tersebut secara bertahap dikurangi. Selain pemantauan untuk menilai apakah pemberian cairan sudah cukup atau kurang, pemantauan terhadap kemungkinan terjadinya kelebihan cairan serta terjadinya efusi pleura ataupun asites yang masif perlu selalu diwaspadai.<sup>7</sup>

Terapi nonfarmakologis yang diberikan meliputi tirah baring (pada trombositopenia yang berat) dan pemberian makanan dengan kandungan gizi yang cukup, lunak, dan tidak mengandung zat atau bumbu yang mengiritasi saluaran cerna. Sebagai terapi simptomatis dapat diberikan antipiretik berupa parasetamol serta obat simptomatis untuk mengatasi keluhan dispepsia. Pemberian aspirin ataupun obat antiinflamasi nonsteroid sebaiknya dihindari karena berisiko terjadinya perdarahan pada saluran cerna bagaian atas (lambung/duodenum).7

Indonesia merupakan negara yang memiliki banyak tanaman yang dapat dijadikan obat tradisional, salah satunya daun jambu biji. Daun jambu biji sudah lama digunakan untuk mengobati seseorang yang terkena demam berdarah dengue. Ekstrak daun jambu biji juga dapat meningkatkan jumlah megakariosit dalam sumsum tulang sehingga dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam darah.8

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 trancriptase* sehingga dapat menghambat pertumbuhan virus *denque*.<sup>8</sup>

Daun jambu biji mengandung flavonoid, tanin (17,4%), fenolat (573,3 mg/g), dan minyak atsiri. Efek farmakologis dari daun biji ini yaitu antiinflamasi, antidiare, analgesik, antibakteri, antidiabetes, antihipertensi, dan penambah trombosit. Adapun salah satu senyawa flavonoid yang terkandung di dalam daun jambu biji adalah *quersetin* yang memiliki titik didih 310° C sehingga *quersetin* tahan terhadap pemanasan.<sup>9</sup>

lsi

Dengue adalah penyakit arboviral tersering yang tersebar di seluruh dunia. Dengue disebabkan oleh infeksi 1 dari 4 serotipe virus dengue. Virus dengue berasal dari keluarga Flaviviridae, genus Flavivirus (virus RNA ikatan tunggal tidak bersegmen). Virus dengue menular ke manusia melalui gigitan nyamuk Aedes betina yang telah terinfeksi. Virus dengue (DEN) mempunyai 4 serotipe (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4). Infeksi dari salah satu tipe virus bisa tanpa gejala di mayoritas kasus yang terjadi atau bisa menimbulkan gejala klinis. Mulai dari yang ringan dengan gejala seperti flu (yang biasa disebut demam dengue/DD), bentuk yang lebih biasa parah (yang disebut demam berdarah/DBD), dan yang hingga menimbulkan gejala syok (dengue syok sindrom/DSS).<sup>10</sup>

Infeksi virus dengue dapat menyebabkan makrofag yang memfagositosis aktivasi kompleks virus-antibodi non netralisasi sehingga virus bereplikasi di makrofag dan berujung dengan menurunnya trombosit dalam tubuh (trombositopenia).4 Trombositopenia adalah penurunan jumlah trombosit dalam darah (trombosit  $<140.000/\mu$ l). Derajat perdarahan berkorelasi dengan beratnya tingkatan trombositopenia: trombositopenia (trombosit  $100.000-140.000/\mu$ l), ringan trombositopenia sedang (trombosit 50.000-100.000/μl), trombositopenia berat (trombosit 20.000-50.000/μl), trombositopenia sangat berat (trombosit 20.000/μl). Di mana pada trombositopenia berat mempunyai resiko untuk terjadinya perdarahan spontan, pada yang ringan seringkali asimptomatik, dan yang sedang dapat terjadi perdarahan bila ada trauma, pembedahan atau obat-obatan.<sup>11</sup>

Patogenesis infeksi dengue adalah peningkatan akut permeabilitas vaskular yang mengarah ke kebocoran plasma ke dalam ruang ekstravaskular, sehingga menimbulkan hemokonsentrasi dan penurunan tekanan darah. Pada kasus berat, volume plasma menurun lebih dari 20%, hal ini didukung penemuan post mortem meliputi efusi pleura, hemokonsentrasi, dan hipoproteinemi.8 Setelah masuk dalam tubuh manusia, virus dengue berkembang biak dalam retikuloendotelial yang selanjutnya diikuti dengan viremia yang berlangsung 5-7 hari. Akibat infeksi ini, muncul respon imun baik humoral maupun selular, antara lain antinetralisasi. antihemaglutinin dan antikomplemen. 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.<sup>5</sup>

Manifestasi klinis mulai dari infeksi tanpa gejala demam, demam dengue (DD), dan demam berdarad dengue (DBD), ditandai dengan demam tinggi terus menerus selama 2-7 hari, pendarahan diatesis seperti uji tourniquet positif, trombositopenia dengan jumlah trombosit ≤100 x 109/l dan kebocoran plasma akibat peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Tiga tahap presentasi klinis diklasifikasikan sebagai demam, beracun, dan pemulihan. Tahap beracun, yang berlangsung 24-48 jam adalah masa paling kritis dengan kebocoran plasma cepat yang mengarah ke gangguan peredaran darah.4 Terdapat 4 tahapan derajat keparahan DBD yaitu: (1) Derajat I dengan tanda terdapat demam disertai gejala tidak khas dan uji torniquet positif; (2) Derajat II yaitu derajat I ditambah ada perdarahan spontan di kulit atau perdarahan lain; (3) Derajat III yang ditandai adanya kegagalan sirkulasi yaitu nadi cepat dan lemah serta penurunan tekanan nadi (<20 mmHg), hipotensi (sistolik menurun sampai <80 mmHg), sianosis di sekitar mulut, akral dingin, kulit lembab dan pasen tampak gelisah; (4) Derajat IV yang ditandai dengan syok berat (profound shock) yaitu nadi tidak dapat diraba dan tekanan darah tidak terukur.<sup>5</sup>

Salah satu faktor risiko penularan DBD adalah pertumbuhan penduduk perkotaan

yang cepat, mobilisasi penduduk karena membaiknya dan sarana prasarana transportasi, dan terganggu atau melemahnya pengendalian populasi sehingga memungkin KLB. Unsur iklim terjadinya juga berpengaruh terhadap pertumbuhan dan pradewasa. perkembangan nyamuk Ketersediaan air (yang bersumber dari curah selisih huian huian dengan evapotranspirasi) dan suhu. Setelah nyamuk dewasa, hal yang mempengaruhi penularan penyakit demam berdarah adalah aktivitas nyamuk seperti menghisap darah kecepatan replikasi virus penyakit demam berdarah. Unsur iklim yang paling berpengaruh adalah suhu. Tingkat penyebaran virus yang tinggi terjadi pada peralihan musim dengan curah hujan dan saat suhu udara meningkat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa waktu yang dibutuhkan telur nyamuk untuk berubah menjadi dewasa berkurang (makin cepat) dengan bertambahnya suhu udara. 12

Indonesia merupakan negara yang memiliki banyak tanaman yang dapat dijadikan obat tradisional, salah satunya daun jambu biji. Daun jambu biji sudah lama digunakan untuk mengobati seseorang yang terkena demam berdarah dengue. Ekstrak daun jambu biji juga dapat meningkatkan jumlah megakariosit dalam sumsum tulang sehingga dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam darah. Sistematika dan klasifikasi tanaman jambu biji adalah sebagai berikut:

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. Pohon jambu biji banyak ditanam sebagai pohon buah-buahan. Namun sering tumbuh liar dan dapat ditemukan pada ketinggian 1 m sampai 1.200 m dari permukaan laut. Jambu biji berbunga sepanjang tahun. Perdu atau pohon kecil, tinggi 2 m sampai 10 m, percabangan banyak. Batangnya berkayu, keras, kulit batang licin, berwarna coklat kehijauan. Daun tunggal, bertangkai pendek, letak berhadapan, daun muda berambut halus, permukaan atas daun tua licin. Helaian daun

berbentuk bulat telur agak jorong, ujung tumpul, pangkal membulat, tepi rata agak melekuk ke atas, pertulangan menyirip, panjang 6 sampai 12 cm, lebar 3 cm sampai 6 cm. Bunga tunggal, bertangkai, keluar dari ketiak daun, berkumpul 1 sampai 3 bunga, berwarna putih. Buahnya buah buni, berbentuk bulat sampai bulat telur, berwarna hijau sampai hijau kekuningan. Daging buah tebal, buah yang masak bertekstur lunak, berwarna putih kekuningan atau merah jambu. Biji buah banyak mengumpul di tengah, kecil-kecil, keras, berwarna kuning kecoklatan.<sup>13</sup>

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, dan kandungan senyawa tanin di dalamnya dapat mempersempit pembuluh darah. Daun jambu biji mengandung tanin, triterpenoid, minyak atsiri, minyak lemak, dan minyak malat, sedangkan buahnya mengandung vitamin C yang tinggi. 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. Hasil uji klinis menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kering daun jambu biji selama 5 hari mempercepat pencapaian jumlah trombosit >100.000/μl, pemberian ekstrak kering setiap 4-6 jam meningkatkan jumlah trombosit >100.000/µl setelah 12-14 jam, tanpa menimbulkan efek samping yang berarti. Dengan demikian ekstrak daun jambu biji dapat digunakan untuk pengobatan kuratif demam berdarah. Beragam tanaman obat dapat digunakan untuk mengatasi penyakit demam berdarah baik berupa simplisia, serbuk, maupun sirup. Masih diperlukan penelitian untuk menghasilkan obat yang teruji mutu, dan khasiatnya keamanan, agar dikembangkan sebagai obat fitofarmaka dan dimanfaatkan dalam pengobatan formal penyakit demam berdarah.14

Daun jambu biji mengandung berbagai macam komponen yang berkhasiat mengatasi DBD. Kelompok senyawa tanin dan flavonoid yang dinyatakan sebagai *quersetin* dalam ekstrak daun jambu biji dapat menghambat

Fairuz Rabbaniyah| Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava Linn*.) terhadap Peningkatan Trombosit pada Pasien Demam Berdarah *Dengue* 

aktivitas enzim reverse transcriptase sehingga dapat menghambat pertumbuhan virus dengue. Uji preklinik yang dilakukan oleh Kusumawati (1999) tentang uji aktivitas produk ekstrak etanol terstandar daun jambu biji sebagai obat demam berdarah (aspek imunologis), pada penelitian ini menggunakan mencit sebagai subjek penelitian didapatkan bahwa ekstrak daun jambu biji dapat meningkatkan jumlah megakariosit dalam sumsum tulang sehingga dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam darah. Peningkatan jumlah megakariosit terjadi melalui mekanisme **GM-CSF** peningkatan (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor) yang akan menyebabkan rangsangan proliferasi dan diferensiasi megakariosit.8

Efek dari ekstrak daun jambu biji pada waktu pendarahan dan tiga mekanisme utama hemostasis yaitu vasokonstriksi, agregasi trombosit dan pembekuan darah. Ekstrak air daun jambu biji tidak memperpendek perdarahan pada tikus. Ekstrak air daun jambu biji mempotensiasi kontraksi otot pembuluh darah pada kelinci yang diinduksi oleh fenilefrin dan ketika diberikan secara in vitro dengan dosis tertentu kepada manusia dapat merangsang agregasi trombosit. Di sisi lain, secara signifikan dapat memperpanjang waktu pembekuan darah. Dengan demikian, ekstrak air daun jambu biji menunjukkan efek ambigu pada sistem hemostatik. Ekstrak daun jambu biji tidak memengaruhi pendarahan, merangsang vasokonstriksi dan agregasi platelet tetapi menghambat pembekuan darah. Oleh karena itu ekstrak daun jambu biji tidak dianjurkan sebagai agen hemostatik.15

Dari hasil penelitian efek penggunaan suplemen ekstrak daun jambu biji (Psidium *quajava Linn*.) dan angkak (Monascus purpureus) dalam meningkatkan trombosit pada pasien DBD di instalasi rawat inap 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 dengan trombosit >100.000/µl dibandingkan kelompok kontrol di instalasi rawat inap penyakit dalam

RSUP DR. M. Djamil Padang.8

#### Ringkasan

Demam berdarah dengue adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue yang dibawa oleh vektor nyamuk Aedes aegypti. Infeksi virus terjadi yang menyebabkan kadar trombosit dalam tubuh atau trombositopenia. Demam berdarah dengue ditandai dengan demam tinggi terus menerus selama 2-7 hari, pendarahan diatesis seperti uji tourniquet positif, trombositopenia dengan jumlah trombosit ≤100 x 109/l, dan kebocoran plasma akibat peningkatan permeabilitas pembuluh darah.

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, dan kandungan senyawa tanin di dalamnya dapat mempersempit pembuluh darah. Daun jambu biji 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 pertumbuhan dapat menghambat virus dengue.

#### Simpulan

Disimpulkan bahwa penyakit demam berdarah *dengue* disebabkan oleh virus *dengue* melalui vektor nyamuk genus Aedes (terutama *A. aegypti* dan *A. albopictus*). Virus ini dapat menyebabkan kadar trombosit di dalam tubuh menurun (trombositopenia).

Daun jambu biji 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 virus *denque*.

#### **Daftar Pustaka**

- Impact of dengue [internet]. World Health Organization (WHO). 2015 [disitasi pada tanggal 1 Juli 2015]. Tersedia dari: http://www.who.int/csr/disease/dengue/i mpact/en/
- Dengue epidemiology [internet]. Centres for disease control and prevention (CDC).
   2014 [disitasi pada tanggal 2 Juli 2015].
   Tersedia dari: http://www.cdc.gov/dengue/epidemiology/
- 3. Achmadi UF, Sudjana P, Sukowati S, Whyono TYM, Haryanto B, Mulyono S, et al. Jendela epidemiologi demam berdarah dengue. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2010; 2(1):1–43.
- 4. Suhendro, Naingolan L, Chen K, Pohan HT. Ilmu penyakit dalam. Edisi ke-5 Jilid ke-III. Jakarta: Interna Publishing; 2009. hlm: 2773–9.
- 5. Candra A. Demam berdarah dengue: epidemiologi, patogenesis, dan faktor risiko penularan *dengue*. Aspirator. 2010; 2(2): 110–9.
- Clinical description for case definitions [internet]. Centres for disease control and prevention (CDC). 2013 [disitasi pada tanggal 2 Juli 2015]. Tersedia dari: http://www.cdc.gov/dengue/clinicalLab/c aseDef.html
- 7. Tjandrawinata RR, Setiawati A, Purba JS, Puruhito, Setiabudy R. Diagnosis dan terapi cairan pada demam berdarah dengue. Sci J Pharm Dev Med Appl. 2009; 21(4): 5.
- 8. Muharini S, Almahdy, Martini RD. 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. 2013; 1(2): 57-61.
- Daud MF, Sadiyah E, Rismawati E. 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. 2002; 1(1): 55–62.
- Manuaba D, Sutirtayasa WP, Dewi R. Immunopatogenesis infeksi virus dengue. Bali; 2012 p. 1–12. Report No.: 1.
- 11. Soegijanto S, MS A, Tumbelaka AR, Anggraini, Rufiati R, Sary DD. Uji klinik multisenter sirup ekstrak daun jambu biji pada penderita demam berdarah dengue. J Med. 2010; 23(1): 5–10.
- 12. Hadi UK, Soviana S, Gunandini DD. Aktivitas nokturnal vektor demam berdarah dengue di beberapa daerah di Indonesia. J Entomol Indones [internet]. 2013; 9(1): 1–6 [disitasi pada tanggal 3 Juli 2015]. Tersedia dari: http://journal.ipb.ac.id/index.php/entomo logi/article/view/6110
- 13. Anggraini S. Optimasi formula fast disintegrating tablet ekstrak daun jambu biji ( Psidium guajava L .) dengan bahan penghancur sodium starch glycolate dan bahan pengisi manitol. Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2010. hlm 5–6.
- 14. Mengatasi demam berdarah dengan tanaman obat. J War Penelitian dan Pengembangan Pertanian. 2006; 28(6): 6–8.
- 15. Jaiarj Υ, Ρ, Wongkrajang Thongpraditchote Peungvicha Ρ, Bunyapraphatsara N, Opartkiattikul N. Guava leaf extract and topical haemostasis. [Internet]. Pubmed. 2000 [diditasi pada tanggal 3 Juli 2015]. Tersedia dari: http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10925412