



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH KAPSUL EKSTRAK DAUN *Carica papaya* L.
TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT DAN KADAR
HEMATOKRIT
PASIEN DEMAM DENGUE
DI RS X, TAHUN 2012**

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Sains

FENNY YUNITA

1006732982

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

DEPARTEMEN FARMASI

PROGRAM STUDI MAGISTER HERBAL

DEPOK

JUNI 2012

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan sebenarnya menyatakan bahwa tesis ini saya susun tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Indonesia.

Jika di kemudian hari ternyata saya melakukan tindakan plagiarisme, saya akan bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang dijatuhkan oleh Universitas Indonesia kepada saya.

Jakarta, 5 Juni 2012



Fenny Yunita

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

**Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.**

Nama : Fenny Yunita

NPM : 1006732982

Tanda Tangan :



Tanggal :

5 Juni 2012

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :

Nama : Fenny Yunita

NPM : 1006732982

Program Studi : Magister Herbal peminatan Herbal Medik

Judul Tesis : Pengaruh Kapsul Ekstrak Daun *Carica papaya* L. Terhadap Jumlah Trombosit dan Kadar Hematokrit Pasien Demam Dengue di RS X, Tahun 2012

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Sains pada Program Studi Magister Herbal peminatan Herbal Medik, Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Prof. Dr. Endang Hanani, Apt, MS.

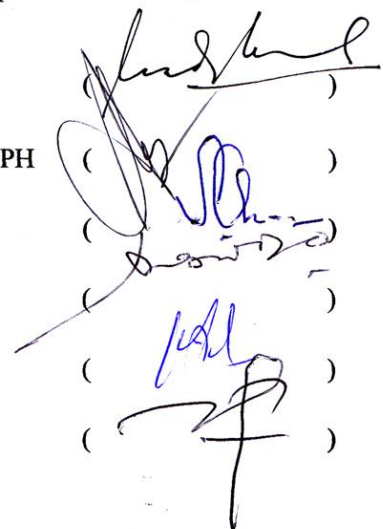
Pembimbing II: Dr. Jusuf Kristianto, MM, MHA, MPH

Penguji I : Prof. Dr.Sumali Wiryowidagdo

Penguji II : Dr. Kiswojo, Sp.Ak.(K), M.Kes.

Penguji III : Abdul Mun'im, MS., Ph.D

Penguji IV : Dr. Mahdi Jufri, M.Si., Apt



Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 26 Juni 2012

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister Herbal pada Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.

Saya menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan tesis ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu saya mengucapkan terima kasih kepada :

1. Ibu Prof. Dr. Endang Hanani, Apt, MS selaku pembimbing pertama dan Bapak Dr. Jusuf Kristianto, MM, MHA, MPH selaku pembimbing kedua yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan tesis ini;
2. Ibu Prof. Dr. Yahdiana Harahap, MS, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.
3. Bapak Dr. Abdul Mun'im, M.Si., Apt selaku Ketua Program Magister Herbal yang telah memberikan bimbingan dan bantuan selama saya menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Indonesia
4. Bapak dan Ibu staf pengajar dan karyawan serta rekan-rekan mahasiswa Program Magister Herbal Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.

Tak lupa kepada kedua orangtua saya papa Wahyudi Wijaya dan mama Eka Chandrawati, serta kakak dan adik-adik yang senantiasa memberikan dukungan, kasih sayang, semangat dan doa, terutama suami tercinta dr. Candra Wijaya serta anak-anakku tersayang (Emma, Patrick, Ethan) yang selalu menjadi penyemangat dan penghibur dalam proses penelitian dan penyusunan tesis ini.

Akhir kata, saya berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga tesis ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Penulis

2012

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Fenny Yunita

NPM :1006732982

Program Studi : Magister Herbal peminatan Herbal Medik

Departemen : Farmasi

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

“Pengaruh Kapsul Ekstrak Daun *Carica papaya* L. Terhadap Jumlah Trombosit dan Kadar Hematokrit Pasien Demam Dengue di RS X, Tahun 2012”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : 5 Juni 2012

Yang menyatakan



(Fenny Yunita)

ABSTRAK

Nama : Fenny Yunita
Program Studi : Magister Herbal
Judul : Pengaruh Kapsul Ekstrak Daun *Carica papaya* L. Terhadap Jumlah Trombosit dan Kadar Hematokrit Pasien Demam Dengue di RS X, Tahun 2012
Pembimbing Tesis : Prof. Dr. Endang Hanani, Apt, MS
Dr. Jusuf Kristianto, MM, MHA, MPH

Indonesia tercatat sebagai negara dengan kasus demam berdarah dengue tertinggi di Asia Tenggara. Jumlah penderita dan luas daerah penyebarannya semakin bertambah seiring dengan meningkatnya mobilitas dan kepadatan penduduk.

Carica papaya L. yang termasuk dalam suku *Caricaceae* adalah tanaman yang dibudidayakan secara luas di Indonesia dan memiliki banyak manfaat untuk kesehatan. Bagian daun diyakini dapat meningkatkan jumlah trombosit dan bermanfaat bagi pasien demam dengue, namun bukti-bukti ilmiah masih sedikit. Penelitian ini bertujuan membuktikan pengaruh kapsul ekstrak daun *C. papaya* bagi pasien demam dengue. Penelitian menggunakan desain *Experimental Randomized Clinical Trial*, dengan sampel berjumlah 80 subyek yang dibagi menjadi 2 kelompok masing-masing 40 subyek, terdiri atas kelompok kontrol dan perlakuan (mendapat kapsul ekstrak daun *C. papaya* 3 kali 2 kapsul sehari). Hasil penelitian menunjukkan kapsul ekstrak daun *C. papaya* dapat meningkatkan jumlah trombosit (p value = 0,0001), mempertahankan stabilitas hematokrit pada nilai normal, mempersingkat masa rawat inap (p value = 0,0001) pasien dengue, serta mempercepat peningkatan jumlah trombosit dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Kata kunci : *Carica papaya* L., demam dengue, trombosit, hematokrit

xvii+99 halaman ; 22 gambar, 14 tabel

Daftar Pustaka : 73 (1979-2012)

ABSTRACT

Name : Fenny Yunita
Program Study : Magister of Herbal
Title : Effect of *Carica papaya* L. Leaves Extract Capsules To Platelet Count and Hematocrit Level of in Dengue Fever Patient at X Hospital , Year 2012
Thesis Supervisors : Prof. Dr. Endang Hanani, Apt, MS
Dr. Jusuf Kristianto, MM, MHA, MPH

Indonesia is one of the countries with the highest cases of dengue fever in South East Asia. The number of patient and distribution area increases with increasing mobility and population density.

Carica papaya L. belongs to Caricaceae family is a widely cultivated plant in Indonesia and has many health benefits. The leaves are believed to increase platelet count and dengue fever patient benefit, but still lack of scientific evidence.

The objective of this study was to determine the effects of *C. papaya* leaves extract capsules to dengue fever patient. The design of this study was randomized clinical trial with a sample size of 80 subjects. These subjects were randomized into two groups of 40, including the control and intervention group (received two *C. papaya* leaves extract capsules three times daily).

The results showed that *C. papaya* leaves extract capsules had significant increased the platelet count ($p = 0,0001$), maintained stability of hematocrit in the normal level, shorten hospitalization ($p = 0,0001$) in dengue fever patients, and accelerates the increased in platelet count compared with control group.

Keywords : *Carica papaya* L., dengue fever, platelet, hematocrit

xvii+99 pages ; 22 pictures, 14 tables

Bibliography : 73 (1979-2012)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Hipotesis	4
1.5. Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Virus Dengue	6
2.2. Vektor	7
2.3. Manifestasi Klinis	8
2.4. Kriteria Klinis	10
2.5. Kriteria Laboratoris	10
2.6. Kriteria Pemulangan Pasien	11

2.7. Patogenesis dan Patofisiologi	11
2.8. Epidemiologi	13
2.9. <i>Carica papaya</i> L.	20
2.10. Uji Toksisitas Akut	25
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	27
3.1. Uji Toksisitas Akut.....	27
3.1.1. Lokasi Penelitian	27
3.1.2. Alat	27
3.1.3. Bahan	27
3.1.4. Cara Kerja	28
3.1.5. Pelaksanaan	29
3.2. Uji Klinis	31
3.2.1. Rancangan Penelitian	31
3.2.2. Lokasi dan Waktu Penelitian	31
3.2.3. Populasi dan Sampel	31
3.2.3.1. Populasi	31
3.2.3.2. Sampel	31
3.2.3.3. Besar Sampel	32
3.2.4. Kerangka Teori	33
3.2.5. Kerangka Konsep	34
3.2.6. Definisi Operasional	35
3.2.7. Etika Penelitian	37
3.2.8. Alat Pengumpulan Data	38
3.2.9. Bahan Penelitian	38
3.2.10. Pengumpulan, Pengambilan, dan Pengolahan Data	39
3.2.10.1. Pengumpulan Data	39
3.2.10.2. Pengambilan Data	39
3.2.10.3. Pengolahan Data	40
3.2.11. Analisis Data	41

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	42
4.1. Hasil	42
4.1.1. Uji Toksisitas Akut	42
4.1.2. Analisis Univariat	43
4.1.2.1. Umur	43
4.1.2.2. Jenis Kelamin	43
4.1.2.3. Jumlah Trombosit	44
4.1.2.4. Kadar Hematokrit	47
4.1.2.5. Lama Rawat Inap	48
4.1.3. Analisis Bivariat	49
4.1.3.1. Jumlah Trombosit	50
4.1.3.2. Kadar Hematokrit	53
4.1.3.3. Lama Rawat Inap	55
4.2. Pembahasan.....	56
4.2.1. Uji Toksisitas Akut	56
4.2.2. Karakteristik Subyek	56
4.2.3. Jumlah Trombosit	58
4.2.4. Kadar Hematokrit	59
4.2.5. Lama Rawat Inap	60
4.2.6. Keterbatasan Penelitian	61
4.2.7. Implikasi Dalam Bidang Kesehatan	61
 BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	 63
5.1. Kesimpulan	63
5.2. Saran	63
 DAFTAR PUSTAKA	 64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Angka Kejadian Demam Dengue di Indonesia	2
Gambar 2.1	Nyamuk <i>Aedes aegypti</i>	7
Gambar 2.2	Perjalanan Penyakit Dengue	9
Gambar 2.3	Transmisi Dengue Tahun 2008	14
Gambar 2.4	Angka Insiden DBD per 100.000 Penduduk di Indonesia Tahun 1968-2009	16
Gambar 2.5	Persentase kasus DBD Berdasarkan Kelompok Umur Tahun 1993-2009	17
Gambar 2.6	Persentase kasus DBD Berdasarkan Jenis Kelamin Tahun 2008	18
Gambar 2.7	Jumlah Absolut Kematian DBD dan Angka Kematian di Indonesia Tahun 1968-2009	19
Gambar 2.8	Indikator Program P2DBD dan Pencapaian Target Tahun 2007 - 2009	19
Gambar 2.9	Pohon <i>Carica papaya</i> L.	21
Gambar 2.10	Daun <i>Carica papaya</i> L.	21
Gambar 2.11	Struktur kimia kandungan <i>Carica papaya</i> L.	24
Gambar 3.1	Kerangka teori penelitian	34
Gambar 3.2	Kerangka konsep penelitian	34
Gambar 4.1	Pola Perubahan Rerata Trombosit pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol di RS X, Nopember 2011 – April 2012	44
Gambar 4.2	Distribusi Kenaikan Jumlah Trombosit Subyek Menurut Periode Pemeriksaan pada Kelompok Perlakuan di RS X, Nopember 2011 – April 2012	45

- Gambar 4.3 Distribusi Kenaikan Jumlah Trombosit Subyek Menurut Periode Pemeriksaan pada Kelompok Kontrol di RS X, Nopember 2011 – April 2012 46
- Gambar 4.4 Pola Perubahan Rerata Hematokrit pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol di RS X, Nopember 2011 – April 2012 47
- Gambar 4.5 Distribusi Lama Rawat Inap Subyek pada Kelompok Perlakuan di RS X, Nopember 2011 – April 2012 48
- Gambar 4.6 Distribusi Lama Rawat Inap Subyek pada Kelompok Kontrol di RS X, Nopember 2011 – April 2012 49

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Pembagian Kelompok Perlakuan	30
Tabel 3.2	Definisi Operasional Variabel Penelitian	35
Tabel 4.1	Jumlah Kematian Mencit Pada Tiap Kelompok Perlakuan Pada Uji Toksisitas Akut di Laboratorium Farmakologi, Fakultas Farmasi, UI Depok, Nopember 2012	42
Tabel 4.2	Distribusi Subyek Menurut Katagori Umur di RS X, Nopember 2011 – April 2012	43
Tabel 4.3	Distribusi Subyek Menurut Jenis Kelamin di RS X, Nopember 2011 – April 2012	43
Tabel 4.4	Distribusi Rerata Jumlah Trombosit Subyek Kelompok Perlakuan Menurut Pemeriksaan Pertama dan Keenam di RS X, Nopember 2011 – April 2012	50
Tabel 4.5	Distribusi Rerata Jumlah Trombosit Subyek Kelompok Kontrol Menurut Pemeriksaan Pertama dan Kesembilan di RS X, Nopember 2011 – April 2012	51
Tabel 4.6	Distribusi Rerata Jumlah Trombosit Pada Pemeriksaan Pertama Subyek Menurut Kelompok di RS X, Nopember 2011 – April 2012	51
Tabel 4.7	Distribusi Rerata Jumlah Trombosit Pada Pemeriksaan Akhir Subyek Menurut Kelompok di RS X, Nopember 2011 – April 2012	52
Tabel 4.8	Distribusi Rerata Kadar Hematokrit Subyek Kelompok Perlakuan Menurut Pemeriksaan Pertama dan Keenam di RS X, Nopember 2011 – April 2012	53
Tabel 4.9	Distribusi Rerata Kadar Hematokrit Subyek Kelompok Kontrol Menurut Pemeriksaan Pertama dan Kesembilan di RS X, Nopember 2011 – April 2012	53

Tabel 4.10	Distribusi Rerata Kadar Hematokrit Pada Pemeriksaan Pertama Subyek Menurut Kelompok di RS X, Nopember 2011 – April 2012	54
Tabel 4.11	Distribusi Rerata Kadar Hematokrit Pada Pemeriksaan Akhir Subyek Menurut Kelompok di RS X, Nopember 2011 – April 2012	55
Tabel 4.12	Distribusi Rerata Lama Rawat Inap pada Subyek Menurut Kelompok di RS X, Nopember 2011 – April 2012	55

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Uji Toksisitas Akut	70
Lampiran 2. Data Subyek	72
Lampiran 3. Pola Kenormalan Distribusi Data	76
Lampiran 4. Persetujuan Etik	96
Lampiran 5. <i>Informed Consent</i>	97

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Demam berdarah dengue adalah penyakit akibat virus yang disebarkan oleh nyamuk, yang penyebarannya paling cepat di dunia. Insidensi telah meningkat 30 kali lipat dengan adanya peningkatan ekspansi geografis ke negara baru dan perubahan tatanan urban menjadi rural. Setiap tahun diperkirakan terjadi infeksi dengue sebanyak 50 juta dan hingga 2,5 milyar orang penduduk dunia memiliki risiko terinfeksi virus dengue (Cabanas, J.G., 2008). Lebih dari 100 negara tropis dan subtropis pernah mengalami epidemi demam berdarah dengue, lebih kurang 500.000 kasus setiap tahun dirawat di rumah sakit dengan ribuan di antaranya meninggal dunia (Depkes RI, 2007).

Indonesia merupakan salah satu negara yang dikategorikan sebagai negara dengan epidemi dengue, terletak di daerah ekuator dengan iklim tropis. *Aedes aegypti* tersebar baik di daerah urban maupun rural, dengan serotipe virus multipel, dan dengue merupakan penyebab terbesar hospitalisasi dan kematian pada anak. *Case Fatality Rate* di Indonesia mencapai 3-5%. Pada tahun 2007 dilaporkan 150.000 kasus, lebih dari 25.000 kasus di antaranya berada di Jakarta dan Jawa Barat. Pada tahun 2010 jumlah kematian akibat kasus DBD di Indonesia sekitar 1.317 orang, hal ini menyebabkan Indonesia menduduki urutan tertinggi kasus DBD di ASEAN (Yussanti, N., 2011; WHO, 2004).

Demam berdarah dengue adalah penyakit yang menjadi masalah kesehatan masyarakat di Indonesia karena prevalensinya yang tinggi dan penyebarannya semakin luas. Sejak ditemukan pertama kali di Jakarta dan Surabaya pada tahun 1968, prevalensinya terus meningkat dan pada tahun 1988 terjadi epidemi dengan jumlah penderita 47.573 (27,1 per 100.000 populasi) dengan jumlah yang meninggal sebanyak 1527 orang. Pada tahun 1989 angka kejadian menurun tajam menjadi 6,1 per 100.000 populasi tetapi meningkat lagi menjadi 12,7 per 100.000 populasi pada tahun 1990. Setelah itu angka kejadian DBD cenderung menurun namun pada tahun 1995 meningkat kembali dan pada tahun 1998 terjadi wabah di 16 propinsi dengan jumlah penderita 72.133 orang

atau vaksin untuk menangani dengue (Xu, et al., 2006; Lei, 2007; Achmadi, 2010; Swaminathan, 2003; Cabanas, J.G., 2008).

Ada beberapa tanaman obat yang sering digunakan masyarakat untuk mengobati demam dengue. Penggunaan tanaman obat dinilai lebih aman karena memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit daripada obat modern. Daun pepaya adalah salah satu dari beberapa tanaman obat yang banyak digunakan pada pasien demam dengue selama ini. Pepaya adalah tanaman yang mudah didapat di sekitar pekarangan rumah dan harganya murah. Berbagai penelitian mengenai kandungan ekstrak daun *C. papaya* serta manfaatnya juga telah dilakukan, namun penelitian mengenai manfaat ekstrak daun *C. papaya* pada pasien demam dengue masih sangat terbatas. Peneliti terdahulu telah melakukan uji praklinik pada mencit (Sathasivam, 2009) dan uji pada manusia (Ahmad, N., 2009, Hettige, S., 2008) membuktikan bahwa daun *C. papaya* dapat meningkatkan jumlah trombosit, namun jumlah sampel hanya 12 dan dilakukan pada pasien rawat jalan serta tanpa kelompok kontrol. Sedangkan pada penelitian ini akan dilakukan pada jumlah sampel yang lebih besar, pada pasien rawat inap dan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

1.2 Perumusan Masalah

Daun pepaya secara empiris telah digunakan masyarakat untuk pengobatan demam dengue. Data ilmiah yang mendukung khasiat daun *C. papaya* tersebut belum banyak diketahui, sehingga perlu dilakukan penelitian untuk membuktikan efektivitasnya.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum :

Untuk membuktikan khasiat dari kapsul ekstrak daun *C. papaya* terhadap pasien demam dengue.

1.3.2 Tujuan khusus :

- 1.3.2.1 Membuktikan perubahan jumlah trombosit pada pasien demam dengue dengan perlakuan pemberian kapsul ekstrak daun *C. papaya*
- 1.3.2.2 Membuktikan perubahan jumlah trombosit pada pasien demam dengue tanpa perlakuan pemberian kapsul ekstrak daun *C. papaya*
- 1.3.2.3 Membuktikan perbedaan jumlah trombosit akhir antara pasien demam dengue dengan dan tanpa perlakuan pemberian kapsul ekstrak daun *C. papaya*
- 1.3.2.4 Membuktikan perubahan kadar hematokrit pada pasien demam dengue dengan perlakuan pemberian kapsul ekstrak daun *C. papaya*
- 1.3.2.5 Membuktikan perubahan kadar hematokrit pada pasien demam dengue tanpa perlakuan pemberian kapsul ekstrak daun *C. papaya*
- 1.3.2.6 Membuktikan perbedaan kadar hematokrit antara pasien demam dengue dengan dan tanpa perlakuan pemberian kapsul ekstrak daun *C. papaya*
- 1.3.2.7 Membuktikan perbedaan lama rawat inap antara pasien demam dengue dengan dan tanpa perlakuan pemberian kapsul ekstrak daun *C. papaya*

1.4 Hipotesis

- 1.4.1 Ada perbedaan antara jumlah trombosit dan kadar hematokrit pasien demam dengue sebelum dan sesudah perlakuan pemberian kapsul ekstrak daun *C. papaya*
- 1.4.2 Ada perbedaan antara jumlah trombosit, kadar hematokrit, dan masa rawat inap pasien demam dengue dengan dan tanpa perlakuan pemberian kapsul ekstrak daun *C. papaya*

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Ilmu Pengetahuan

Data dan informasi yang diperoleh dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan yang bermanfaat bagi ilmu pengetahuan secara umum, dan secara khusus untuk ilmu kedokteran dan farmasi.

1.5.2 Institusi Rumah Sakit

Dengan mengetahui manfaat dari ekstrak daun *C. papaya* untuk penyembuhan pasien demam dengue dapat meningkatkan mutu layanan rumah sakit.

1.5.3 Masyarakat

Pihak manajemen rumah sakit & klinik dapat menggunakan hasil penelitian ini, dapat membantu pihak rumah sakit dalam penatalaksanaan pasien demam dengue secara efektif sehingga dapat mempersingkat lama rawat inap, meningkatkan mutu layanan RS, serta mengurangi biaya perawatan.

1.5.4 Penelitian Lebih Lanjut

Data dan hasil penelitian ini diharapkan menjadi dasar untuk penelitian lebih lanjut tentang pemanfaatan tanaman obat dalam penatalaksanaan kasus demam dengue dan mutu layanan serta identifikasi lebih lanjut metabolit sekunder dari ekstrak daun *C. papaya* dan bagaimana mekanisme kerjanya pada pasien demam dengue.

1.5.5 Pemerintah

Penemuan tanaman obat yang berkhasiat dapat membantu mengatasi tingginya angka kematian akibat DBD dan mengurangi pembiayaan kesehatan. Serta mendukung program pemerintah untuk lebih mendayagunakan bahan alam.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

Pada pertemuan *Asia-Pacific Dengue Program Managers Meeting* 2008 Pemerintah Indonesia meluncurkan Program Kontrol Dengue Terintegrasi. (WHO, 2008). Sejalan dengan program Indonesia Sehat 2010, diharapkan melalui program ini pada tahun 2010 jumlah kematian akibat DBD menjadi kurang dari 1%, dengan insidensi di bawah 20 per 100.000 populasi.

Penanganan pasien DBD menghabiskan waktu yang lama dan biaya kerugian yang relatif besar. Dengan manajemen standar, pasien demam berdarah dengue di Singapura rata-rata menghabiskan waktu rawat inap di rumah sakit selama $4,2 \pm 1,5$ hari (Tai, et al., 1999), sedangkan di Indonesia $5,66 \pm 2,377$ hari (Pardosi, M.U., 2009). Periode sakit yang dijalani pasien rata-rata 11 hari, dengan durasi demam rata-rata selama 6 hari. Biaya atau kerugian langsung dan tidak langsung yang dikeluarkan setiap pasien rawat inap di rumah sakit sekitar USD 1.394 (Suaya, 2008). Biaya yang dikeluarkan secara langsung dipengaruhi oleh lamanya rawat inap.

Diagnosis yang tepat sedini mungkin, serta penilaian yang akurat terhadap stadium dan kondisi penderita sangat menentukan prognosis akhir penderita. Semakin berat penyakit yang diderita, risiko kematian yang dihadapi makin besar (WHO, 2009)

2.1. Virus Dengue

Virus dengue merupakan virus RNA untai tunggal, marga Flaviviridae terdiri atas 4 serotipe yaitu Den-1, 2, 3 dan 4. Struktur antigen ke-4 serotipe ini sangat mirip satu dengan yang lain, namun antibodi terhadap masing-masing serotipe tidak dapat saling memberikan perlindungan silang. (Sudjana, 2010; WHO, 2009)

Variasi genetik yang berbeda pada ke-4 serotipe ini tidak hanya menyangkut antar serotipe, tetapi juga didalam serotipe itu sendiri tergantung waktu dan daerah penyebarannya. Pada masing-masing segmen kodon, variasi antar serotipe dapat mencapai 2,6 - 11,0 % pada tingkat nukleotida dan 1,3 - 7,7 % untuk

tingkat protein. Perbedaan urutan *nukleotida* ini ternyata menyebabkan variasi dalam sifat biologis dan antigenitasnya. Virus dengue yang genomnya mempunyai berat molekul 11 kDa tersusun dari protein struktural dan non-struktural. Protein struktural yang terdiri dari *protein envelope* (E), *protein pre-membran* (prM) dan *protein core* (C) merupakan 25% dari total protein, sedangkan protein non-struktural merupakan bagian yang terbesar (75%) terdiri dari NS-1 dan NS-5.

Dalam merangsang pembentukan antibodi diantara protein struktural, urutan imunogenitas tertinggi adalah prE, kemudian diikuti protein prM dan C. Sedangkan pada protein non-struktural yang paling berperan adalah protein NS-1. Keempat serotipe virus dengue ini telah ditemukan di berbagai daerah di Indonesia. Hasil penelitian di Indonesia menunjukkan bahwa Dengue-3 sangat berkaitan dengan kasus DBD berat dan merupakan serotipe yang paling luas distribusinya, disusul oleh Dengue-2, Dengue-1, dan Dengue-4. (DepKes RI, 2007)

2.2. Vektor

Virus dengue ditularkan dari orang ke orang melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* sebagai vektor epidemi yang paling utama dan spesies lain seperti *A. albopictus* yang biasanya hidup di kebun-kebun (Depkes RI, 2007).



[sumber : <http://entomology.ucdavis.edu/news/images/aedesegyptihighres.jpg>]

Gambar 2.1. Nyamuk *Aedes aegypti*

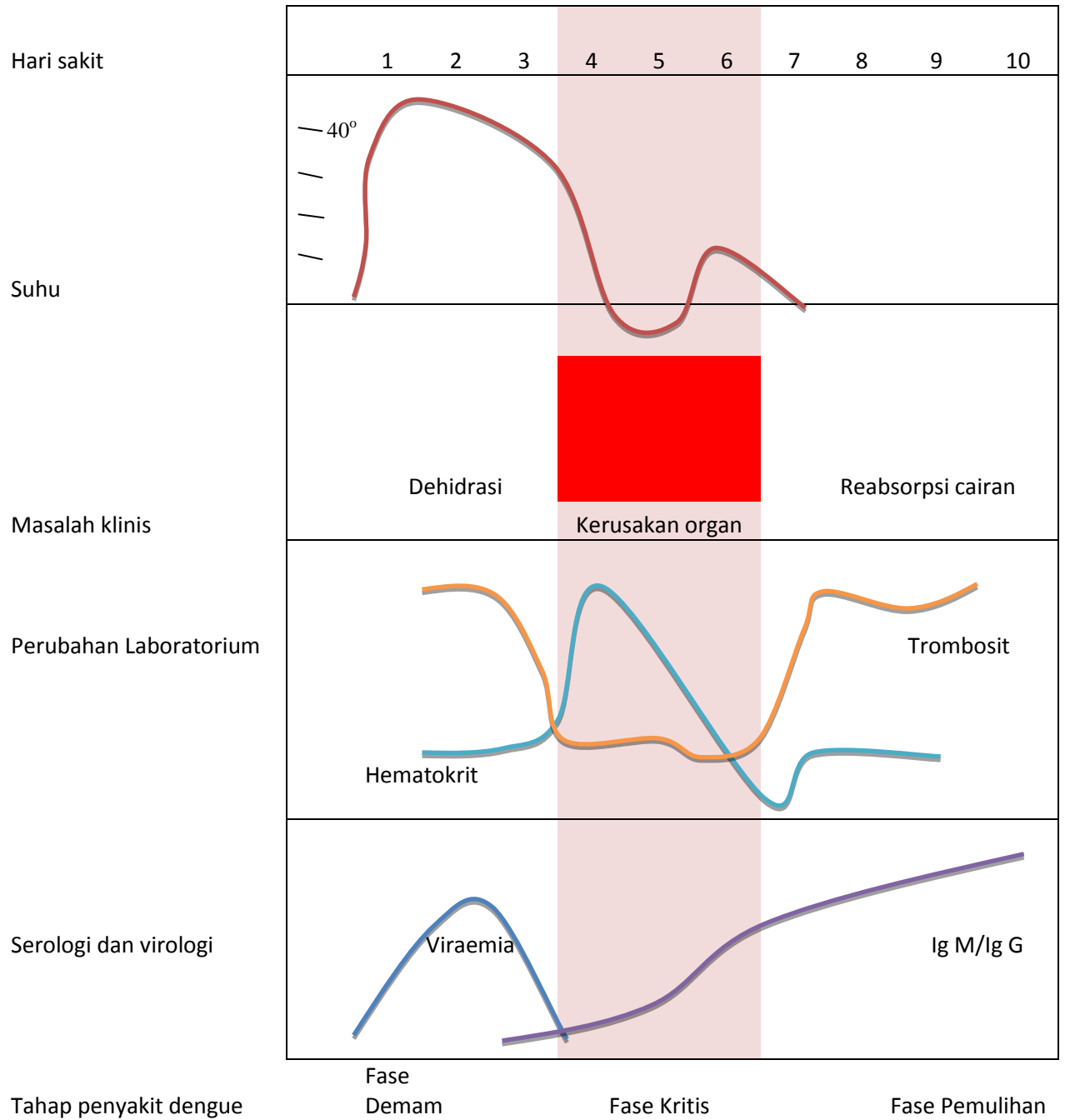
Nyamuk penular DBD ini terdapat hampir di seluruh pelosok Indonesia, kecuali di tempat-tempat dengan ketinggian lebih dari 1000 m (DepKes RI, 2007)

2.3. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis infeksi virus dengue pada manusia sangat bervariasi. Spektrum variasinya begitu luas, mulai dari asimtomatik, demam ringan yang tidak spesifik, demam dengue, demam berdarah dengue, hingga yang paling berat yaitu *dengue shock syndrome* (DSS). Diagnosis demam berdarah dengue ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis menurut WHO tahun 1997, terdiri atas kriteria klinis dan laboratoris. Penggunaan kriteria ini dimaksudkan untuk mengurangi diagnosis yang berlebihan (*overdiagnosis*).

Gambaran klinis penderita dengue terdiri atas 3 fase yaitu fase febris, fase kritis dan fase pemulihan. (WHO, 2009)

- a. Fase febris : Demam tinggi 2-3 hari, disertai muka kemerahan, eritema kulit, nyeri seluruh tubuh, mialgia, artralgia dan sakit kepala. Pada beberapa kasus ditemukan nyeri tenggorok, injeksi faring dan konjungtiva, anoreksia, mual dan muntah. Pada fase ini dapat pula ditemukan tanda perdarahan seperti *petekie*, perdarahan mukosa, walaupun jarang dapat pula terjadi perdarahan per vaginam dan gastrointestinal
- b. Fase kritis : terjadi pada hari 3-7 sakit dan ditandai dengan penurunan suhu tubuh disertai kenaikan permeabilitas kapiler dan timbulnya kebocoran plasma yang biasanya berlangsung selama 24-48 jam. Kebocoran plasma sering didahului oleh lekopeni progresif disertai penurunan jumlah trombosit. Pada fase ini dapat terjadi syok.
- c. Fase pemulihan : bila fase kritis terlewati maka terjadi pengembalian cairan dari ekstrasvaskuler ke intravaskuler secara perlahan pada 48-72 jam setelahnya. Keadaan umum penderita membaik, nafsu makan pulih kembali, hemodinamik stabil dan diuresis membaik.



[Sumber : WHO, 2009, telah diolah kembali]

Gambar 2.2. Perjalanan Penyakit Dengue

Manifestasi klinis DBD sangat bervariasi, WHO (1997) membagi menjadi 4 derajat, yaitu :

Derajat I: Demam disertai gejala-gejala umum yang tidak khas dan manifestasi perdarahan spontan satu-satunya adalah uji *tourniquet positif*.

Derajat II : Gejala-gejala derajat I, disertai gejala-gejala perdarahan kulit spontan atau manifestasi perdarahan yang lebih berat.

Derajat III: Didapatkan kegagalan sirkulasi, yaitu nadi cepat dan lemah, tekanan nadi menyempit (< 20 mmHg), *hipotensi*, *sianosis* disekitar mulut, kulit dingin dan lembab, gelisah.

Derajat IV : Syok berat (*profound shock*), nadi tidak dapat diraba dan tekanan darah tidak terukur.

2.4. Kriteria Klinis

Kriteria klinis untuk DBD yakni demam tinggi mendadak, tanpa sebab jelas, berlangsung terus menerus selama 2-7 hari.

Terdapat manifestasi perdarahan yang ditandai dengan :

- a. Uji *tourniquet* positif
- b. *Petekia*, *ekimosis*, *purpura*
- c. Perdarahan mukosa, *epistaksis*, perdarahan gusi
- d. *Hematemesis* dan atau melena
- e. *Hematuria*
- f. Pembesaran hati (*hepatomegali*)
- g. Manifestasi syok/renjatan

2.5. Kriteria Laboratoris

Kriteria laboratoris untuk DBD yaitu trombositopeni (trombosit $< 100.000/\mu\text{L}$) dan hemokonsentrasi (kenaikan Ht $> 20\%$)

2.6. Kriteria Pemulangan Pasien (WHO, 2009)

Pasien diperbolehkan pulang apabila memenuhi kriteria :

Klinis :

- a. Tidak ada demam selama 48 jam
- b. Perbaikan status klinis (kondisi umum, nafsu makan, status hemodinamik, jumlah urin, tidak ada gangguan pernafasan)

Laboratoris :

- a. Jumlah trombosit cenderung meningkat
- b. Hematokrit stabil tanpa pemberian cairan intravena

2.7. Patogenesis dan Patofisiologi

Patofisiologi, hemodinamika, dan biokimiawi DBD belum diketahui dengan pasti. Ada 2 hipotesis yang sering dijadikan rujukan (Sudjana, 2010). Kedua teori tersebut adalah *the secondary heterotypic antibody dependent enhancement of a dengue virus infection* (Halstead, 1988) dan gabungan efek jumlah virus, virulensi virus, dan respon imun inang (Libraty et al., 2002). Teori pertama menyatakan bahwa DBD dapat terjadi apabila seseorang setelah terinfeksi virus dengue pertama kali mendapatkan infeksi kedua dengan virus dengue serotipe lain dalam waktu 6 bulan sampai 5 tahun (Sungkar,S., 2002).

Virus dengue masuk ke dalam tubuh inang kemudian mencapai sel target yaitu makrofag. Sebelum mencapai sel target maka respon imun spesifik dan non spesifik tubuh akan berusaha menghalanginya. Aktivitas komplemen pada infeksi virus dengue diketahui meningkat seperti C3a dan C5a; mediator-mediator ini menyebabkan terjadinya kenaikan permeabilitas kapiler celah endotel melebar lagi. Akibat kejadian ini maka terjadi ekstrasvasi cairan dari intravaskuler ke ekstrasvasuler dan menyebabkan terjadinya tanda kebocoran plasma seperti hemokonsentrasi, hipoproteinemia, efusi pleura, asites, penebalan dinding vesica fellea, dan syok hipovolemik. Kenaikan permeabilitas kapiler ini berimbas pada terjadinya hemokonsentrasi, tekanan nadi menurun dan tanda syok lainnya merupakan salah satu patofisiologi yang terjadi pada dengue (Halstead, 1988; Sudjana, 2010).

Pada infeksi dengue terbentuk antibodi yang terdiri atas imunoglobulin G yang berfungsi menghambat peningkatan replikasi virus dalam monosit, yaitu *enhancing antibody* dan *neutralising antibody*. Dikenal 2 tipe antibodi berdasarkan *virion determinant specificity* yaitu kelompok monoklonal reaktif yang tidak mempunyai sifat menetralsasi secara spesifik tanpa disertai daya memacu replikasi virus. Antibodi non-netralisasi yang dibentuk pada infeksi primer akan menyebabkan terbentuknya kompleks imun pada infeksi sekunder dengan akibat memacu replikasi virus. Dasar utama hipotesis adalah meningkatnya reaksi imunologis (Sungkar, S., 2002; Nielsen, D.G., 2009).

Limfosit T juga memegang peran penting dalam patogenesis DBD. Oleh rangsang monosit yang telah terinfeksi virus dengue atau antigen virus dengue, limfosit manusia dapat mengeluarkan interferon (IFN) alfa dan gamma. Pada infeksi sekunder oleh virus dengue serotipe berbeda dengan infeksi pertama, limfosit T CD4 berproliferasi dan menghasilkan IFN alfa. IFN alfa itu merangsang sel yang terinfeksi virus dengue dan mengakibatkan monosit memproduksi mediator yang menyebabkan kebocoran plasma dan perdarahan (Sungkar, S., 2002).

Fenomena patofisiologi utama DBD adalah meningkatnya permeabilitas dinding pembuluh darah, menurunnya volume plasma, terjadinya hipotensi, trombositopenia dan diatesis hemoragik. Plasma merembes selama perjalanan penyakit mulai dari permulaan masa demam dan mencapai puncaknya pada masa syok. Nilai hematokrit meningkat bersamaan dengan hilangnya plasma melalui endotel dinding pembuluh darah. Meningkatnya nilai hematokrit menimbulkan dugaan bahwa syok terjadi akibat kebocoran plasma ke daerah ekstravaskuler melalui kapiler yang rusak.

Trombositopenia merupakan kelainan hematologis yang sering ditemukan. Trombositopenia diduga akibat meningkatnya destruksi trombosit dan depresi fungsi megakariosit. Trombositopenia dan gangguan fungsi trombosit dianggap sebagai penyebab utama terjadinya perdarahan pada DBD. Selain trombositopenia, kelainan sistem koagulasi juga berperan dalam perdarahan penderita DBD. Trombositopenia pada orang dewasa terutama disebabkan oleh proses perifer, bukan penekanan megakariosit sumsum tulang. Proses perifer

yang menyebabkan destruksi trombosit adalah DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*), aktivitas sistem retikuloendotelial, aktivitas virus, dan reaksi imunologis untuk menghancurkan kompleks imun yang menempel pada trombosit (Waly, T.M., 1998). Bhutep (1993) menyatakan bahwa destruksi endotel adalah penyebab utama terjadinya trombositopeni. Funahara (1987) menyatakan bahwa ada tiga faktor perifer utama penyebab trombositopeni yaitu virus yang menghancurkan trombosit secara langsung, destruksi endotel dan kompleks antigen antibodi yang menghancurkan trombosit. Teknologi radioisotop membuktikan bahwa aktivitas retikuloendotelial juga turut berperan dalam terjadinya trombositopenia (Waly, T.M., 1998).

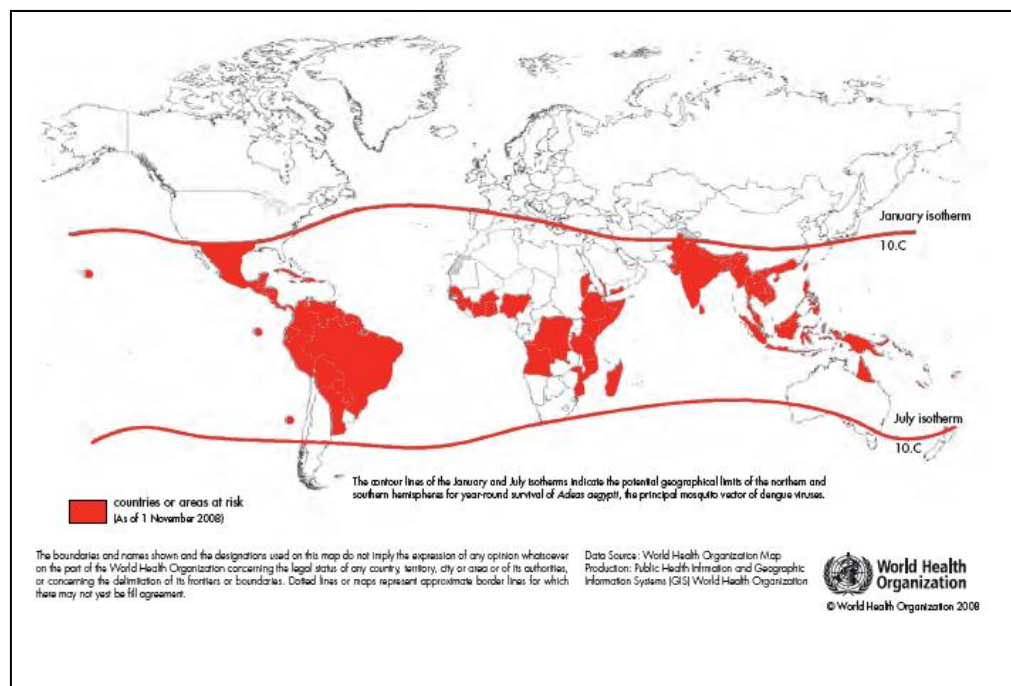
Perdarahan kulit pada penderita DBD umumnya disebabkan oleh faktor kapiler, gangguan fungsi trombosit dan trombositopenia, sedangkan perdarahan masif terjadi akibat kelainan mekanisme yang lebih kompleks lagi, yaitu trombositopenia, gangguan faktor pembekuan dan kemungkinan besar oleh faktor *Disseminated Intravascular Coagulation* (Sungkar,S., 2002).

Hematokrit adalah angka yang menunjukkan persentasi zat padat dalam darah. Dengan demikian jika terjadi perembesan cairan keluar dari pembuluh darah, sementara bagian padatnya tetap dalam pembuluh darah, akan terjadi peningkatan hematokrit (Ganong, 2003). Pada DBD, hematokrit meningkat, hal ini terjadi karena terjadi perembesan cairan keluar dari pembuluh darah sehingga darah menjadi kental. Peningkatan hematokrit 20% dari nilai awal, menandakan kebocoran plasma, hal ini menunjukkan bahwa tubuh mengalami defisit cairan sebanyak 5% (Pardosi, M.S., 2012). Peningkatan hematokrit merupakan prediktor terjadinya efusi pleura dan syok (Cabanas, J.G., 2008; Khongphatthanayothin, A., 2008; Wiwanitkit, V., 2004). Gomber (2000) menyatakan bahwa manifestasi perdarahan tidak dipengaruhi oleh trombositopeni saja, tetapi juga disfungsi trombosit dan DIC.

2.8. Epidemiologi

Infeksi virus dengue telah menjadi masalah kesehatan yang serius pada banyak negara tropis dan subtropis, oleh karena peningkatan jumlah penderita,

menyebarkan daerah yang terkena wabah dan manifestasi klinis berat yang merupakan keadaan darurat yaitu *dengue hemorrhagic fever* (DHF) dan *dengue shock syndrome* (DSS). Insidensi telah meningkat 30 kali lipat dengan adanya peningkatan ekspansi geografis ke negara baru dan perubahan tatanan urban menjadi rural. Setiap tahun diperkirakan terjadi infeksi dengue sebanyak 50 juta dan hingga 2,5 milyar orang penduduk dunia memiliki risiko terinfeksi virus dengue (Depkes, 2007; Cabanas, J.G., 2008). Gambar berikut ini menunjukkan negara-negara yang berisiko mengalami transmisi dengue pada tahun 2008.



[Sumber :WHO, 2009]

Gambar 2.3 Transmisi Dengue Tahun 2008

Indonesia merupakan salah satu negara yang dikategorikan sebagai negara dengan epidemi dengue, terletak di daerah ekuator dengan iklim tropis, dimana *Aedes aegypti* tersebar baik di daerah urban maupun rural, dengan serotipe virus multipel, dan dengue merupakan penyebab terbesar hospitalisasi dan kematian pada anak. *Case Fatality Rate* di Indonesia mencapai 3-5%. Pada tahun 2007 dilaporkan 150000 kasus, lebih dari 25000 kasus di antaranya berada di Jakarta dan Jawa Barat. (WHO, 2009).

DBD banyak ditemukan di daerah tropis dan subtropis. Data dari WHO menunjukkan Asia menempati urutan pertama dalam jumlah penderita DBD setiap tahunnya. Sementara itu, sejak tahun 1968 hingga 2009 Indonesia tercatat sebagai negara dengan kasus DBD tertinggi di Asia Tenggara. (Yussanti, S., 2011; Purnama, S.G., 2012). 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%) provinsi dan 382 (77%) kabupaten/kota pada tahun 2009. Selain itu terjadi juga peningkatan jumlah kasus DBD, pada tahun 1968 hanya 58 kasus menjadi 158.912 kasus pada tahun 2009. Peningkatan dan penyebaran kasus DBD tersebut kemungkinan disebabkan oleh mobilitas penduduk yang tinggi, perkembangan wilayah perkotaan, perubahan iklim, perubahan kepadatan, dan distribusi penduduk serta faktor epidemiologi lainnya yang masih memerlukan penelitian lebih lanjut. (Pusat Data dan Surveilans Epidemiologi Kemenkes RI, 2010)

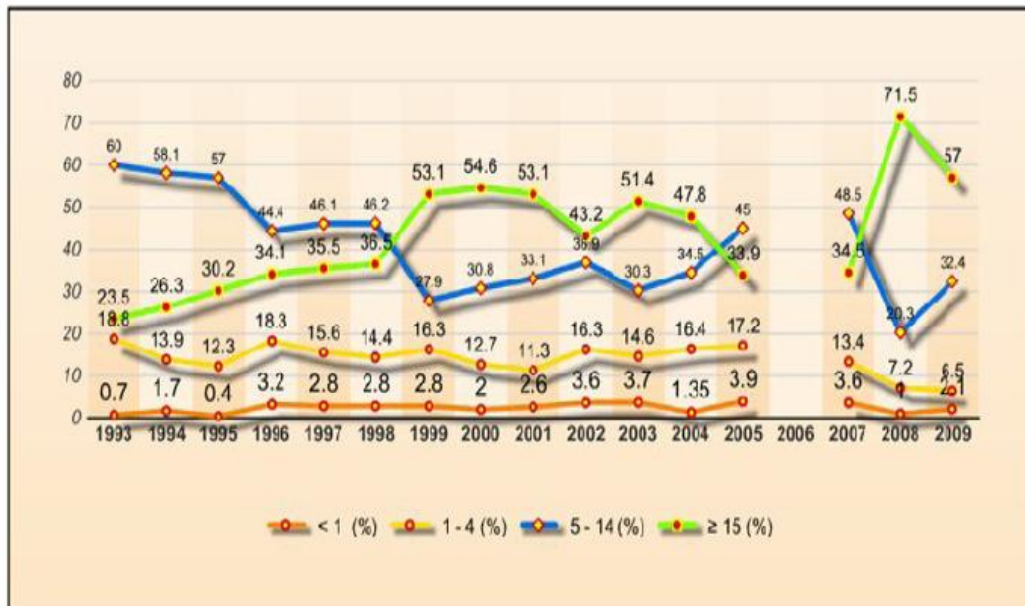
Angka insiden DBD terus meningkat dari tahun 1968 sampai 2009. Ada beberapa faktor yang mungkin mempengaruhi. Menurut Mc Michael (2006) perubahan iklim menyebabkan perubahan curah hujan, suhu, kelembaban, arah udara sehingga berefek terhadap ekosistem daratan dan lautan serta berpengaruh terhadap kesehatan terutama terhadap perkembangbiakan vektor penyakit seperti nyamuk aedes. Selain itu juga faktor perilaku dan partisipasi masyarakat yang masih kurang dalam kegiatan Pemberantasan Sarang Nyamuk (PSN) serta faktor pertambahan jumlah penduduk dan peningkatan mobilitas penduduk yang sejalan dengan semakin membaiknya sarana transportasi menyebabkan penyebaran virus dengue semakin mudah dan semakin luas. (Pusat Data dan Surveilans Epidemiologi Kemenkes RI, 2010)



[sumber : Ditjen PP & PL Depkes RI, 2009]

Gambar 2.4. Angka Insiden DBD per 100.000 Penduduk di Indonesia Tahun 1968-2009

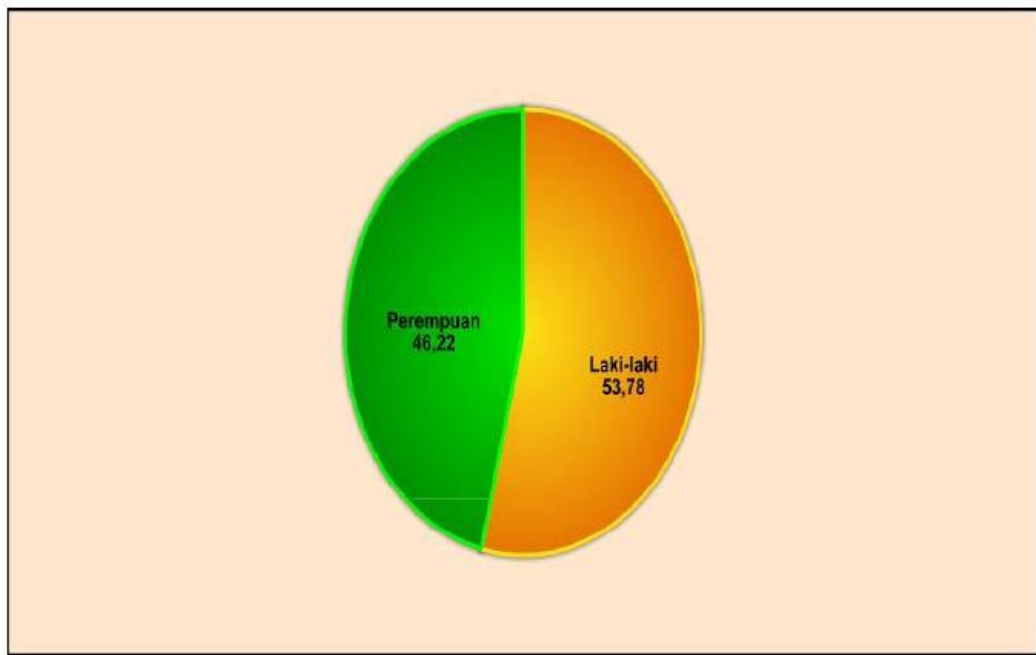
Kasus DBD per kelompok umur dari tahun 1993-2009 terjadi pergeseran. Dari tahun 1993-1998 kelompok umur terbesar kasus DBD adalah kelompok umur kurang dari 15 tahun, tahun 1999-2009 kelompok umur terbesar kasus DBD cenderung pada kelompok umur 15 tahun ke atas. Melihat data ini kemungkinan penularan tidak hanya di rumah tetapi di sekolah atau di tempat kerja. Sehingga gerakan PSN perlu digalakkan di sekolah dan tempat kerja. Tampak terjadi perubahan pola penyakit DBD. Dahulu DBD adalah penyakit pada anak-anak di bawah 15 tahun, saat ini telah menyerang seluruh kelompok umur, bahkan lebih banyak pada usia produktif (Pusat Data dan Surveilans Epidemiologi Kemenkes RI, 2010).



[sumber : Ditjen PP & PL Depkes RI, 2009]

Gambar 2.5 Persentase Kasus DBD Berdasarkan Kelompok Umur Tahun 1993-2009

Distribusi kasus berdasarkan jenis kelamin pada tahun 2008, persentase penderita laki-laki dan perempuan hampir sama. Jumlah penderita laki-laki adalah 10.463 orang (53,78%) dan perempuan 8.991 orang (46,23%). Hal ini menggambarkan bahwa risiko terkena DBD untuk laki-laki dan perempuan hampir sama, tidak tergantung jenis kelamin (Pusat Data dan Surveilans Epidemiologi Kemenkes RI, 2010).

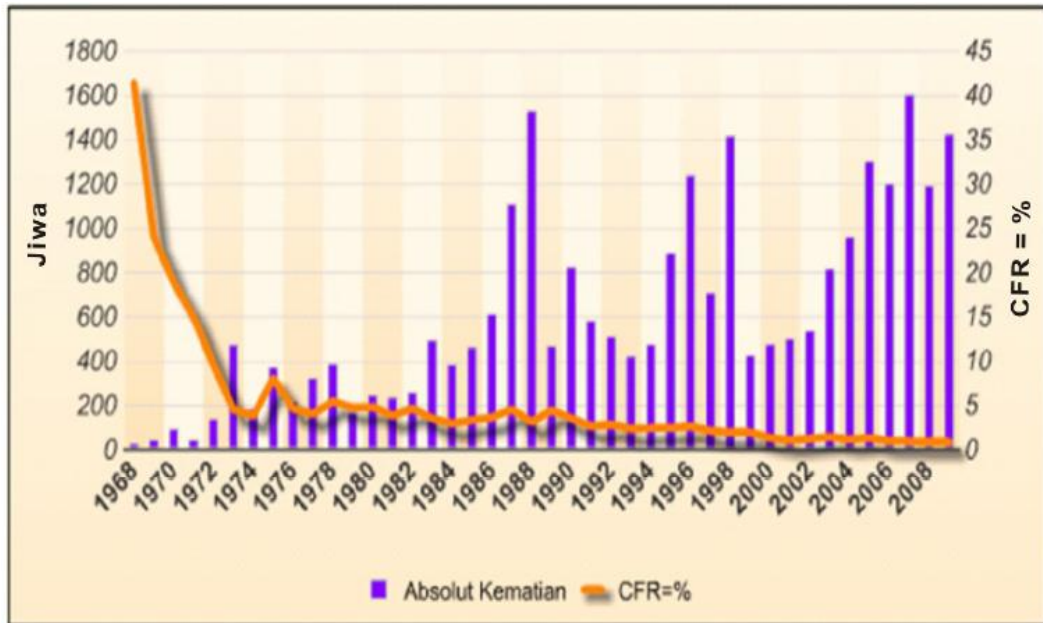


[sumber : Ditjen PP & PL Depkes RI, 2009]

Gambar 2.6 Persentase Kasus DBD Berdasarkan Jenis Kelamin Tahun 2008

Data WHO dalam analisis regional tentang perbedaan angka kejadian demam dengue di negara-negara Asia (Anker, 2011) juga menunjukkan bahwa angka kejadian dengue pada laki-laki lebih banyak daripada perempuan yang kemungkinan berhubungan dengan pajanan (*exposure*) laki-laki terhadap nyamuk vektor dengue lebih besar saat di tempat kerja atau perjalanan.

Angka kematian / *Case Fatality Rate (CFR)* pada tahun-tahun awal 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. Meskipun angka kematian menurun tetapi bila dilihat angka absolut kematian dalam lima tahun terakhir tetap meningkat, sejalan dengan peningkatan jumlah kasus DBD (Pusat Data dan Surveilans Epidemiologi Kemenkes RI, 2010).



[sumber : Ditjen PP & PL Depkes RI, 2009]

Gambar 2.7 Jumlah Absolut Kematian DBD dan Angka Kematian di Indonesia Tahun 1968-2009

Program pengendalian penyakit DBD (P2DBD) selama tahun 2007-2009 telah mengevaluasi beberapa indikator, yaitu persentase rumah/bangunan bebas jentik, persentase kejadian DBD ditangani sesuai standard, angka kesakitan DBD per 100.000 penduduk, serta angka kematian DBD (Pusat Data dan Surveilans Epidemiologi Kemenkes RI, 2010).

INDIKATOR	2007		2008		2009	
	Target	Realisasi	Target	Realisasi	Target	Realisasi
Persentase Rumah/ Bangunan Bebas Jentik (%)	> 95	84	> 95	82,6	> 95	71,1
Persentase Kejadian DBD ditangani sesuai Standard (%)	80	50	80	-	80	-
Angka Kesakitan DBD (per 100.000 pddk)	< 20	71,78	< 20	60,06	<20	68,22
AK DBD (%)	< 1	1,01	< 1	0,86	<1	0,89

[sumber : Ditjen PP & PL Depkes RI, 2009]

Gambar 2.8 Indikator Program P2DBD dan Pencapaian Target 2007-2009

Dari data tersebut didapatkan bahwa angka bebas jentik belum berhasil mencapai target (95%). Angka kesakitan per 100.000 penduduk juga belum mencapai target (20). Begitu pula dengan persentase kejadian yang ditangani

sesuai standar, juga belum mencapai target (80%). Sedangkan angka kematian sudah mencapai target (<1%) (Pusat Data dan Surveilans Epidemiologi Kemenkes RI, 2010).

2.9. *Carica papaya* L.

Carica papaya L. termasuk dalam suku *Caricaceae*, dibudidayakan secara luas untuk dikonsumsi sebagai buah segar, ataupun dikeringkan dan dikristalisasi sebagai minuman, selai, dan permen (Villegas VN, 1997). Buah berwarna hijau, daun dan bunga dapat juga dimasak sebagai sayur (Watson B, 1997) . Tanaman ini di Indonesia dikenal dengan berbagai nama; di Sumatera : bala, betik, botik, embetik, gedang, kabaleo, katuka, peute, pastelo, pancene, pisang, pisang patuka, pisang pelo, pundi kayu, rampelaya, si kailo; di Jawa : gedang, ghedang, katela gantung, kates; di Bali : gedang; di Nusa Tenggara : hango, gedang, ketes, kampaja, kalojawa, kaut, kalailu, kapala, kasi, muu jawa, muku jawa, padu, panya, paya; di Sulawesi : kalilki, kapalay, kaliki nikanre, kaliki rianre, nikanre, pepaya, papaya, sumoyori, tangan-tangan, unti jawa; di Maluku : kapaya, palaki, papae, papaino, papau, papaen, papaipapaya, sempawa, tapaya, tele; nama lain : Ma-la-ko, papaya, pawpaw (Kardono et al., 2003), papitaa, pappali, pappayi (Khare, C.P., 2007)

Carica papaya L. merupakan tanaman monopodial, biasanya tidak bercabang, tingginya bisa mencapai 10 m, memiliki getah seperti susu. Daun hanya tumbuh di puncak batang berselang seling seperti palem, diameter 25 cm, permukaan atas berwarna hijau tua, permukaan bawah hijau muda. Daun memiliki aroma khas, rasa sangat pahit. Bunga putih berbentuk tabung, ada yang jantan dan betina (uniseksual), dan ukurannya sedang. Buah besar, berdaging, warna kuning jingga dengan banyak biji kecil berwarna hitam. Biji oval atau bulat, diameter 5-9mm, permukaan tidak rata, mengkilap, membran bijinya mudah dirobek, tidak berbau, tidak berasa, warna hitam kecokelatan. Bunga dan buah dapat ditemui sepanjang tahun. Habitatnya berasal dari Amerika Tengah dan dibudidayakan secara luas di Pasifik Selatan dan daerah tropis lainnya (Kardono et al., 2003).



[Sumber : thumbs.dreamstime.com/thumblarge_362/1233746251eyZ71Q.jpg]

Gambar 2.9 Pohon *Carica papaya* L.



[Sumber : [http://1.bp.blogspot.com/WpfJZIY165I/SgQlheKVqYI/AAAAAAAAABkc/W6hM-K1Q8tU/s400/Carica_papaya - Papaya.jpg](http://1.bp.blogspot.com/WpfJZIY165I/SgQlheKVqYI/AAAAAAAAABkc/W6hM-K1Q8tU/s400/Carica_papaya_-_Papaya.jpg)]

Gambar 2.10 Daun *Carica papaya* L.

Nakasone dan Paull (Nakasone et al., 1998) membuktikan bahwa pepaya adalah sumber kalsium serta vitamin A dan C. Pepaya juga memiliki beberapa kegunaan di bidang industri (Moussaoui et al., 2001). Daun dan buah mengandung beberapa protein dan alkaloid yang penting dan dapat digunakan di bidang farmasi dan industri. Sejumlah penelitian telah dilakukan untuk melihat adanya senyawa bioaktif pada berbagai bagian dari tanaman ini, meliputi buah, biji, maupun akar. Kandungan senyawa berbeda ditemukan pada buah, getah, daun, dan akar sesuai dengan metode ekstraksi, usia dari bagian tanaman, cara budidaya, dan jenis kelamin dari pohon. Kandungan kimia *C. papaya* adalah papain (enzim), karpain, pseudo-karpain, nikotin, kontinin, miosmin, glikosida karposid pada daun, kriptoxantin, 6,7-epoksilinalool, asam sitrat, asam malat, α -glutarat, asam tartrat, asam askorbat dan galakturonat pada buah, benzil glukosinolat, benzil isothiosianat, asam lemak rantai panjang pada biji, fenil asetonitril, avenasterol, asam 5-dehidro-kafeat, karoten, sikloartenol (WHO Regional Publications, 1998).

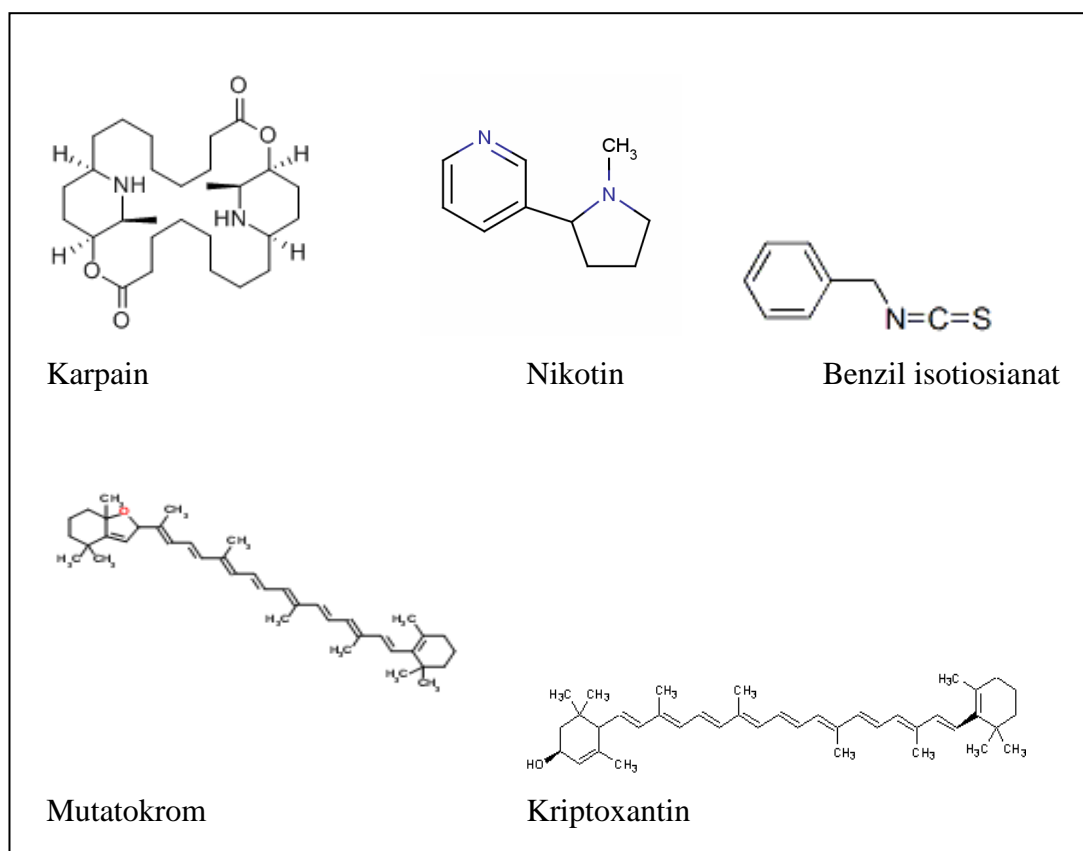
Ekstrak akar *C. papaya* pada tikus menunjukkan efek purgatif yang dimediasi melalui sistem kolinergik. Senyawa yang ditemukan dalam biji papaya yang dihancurkan dipercaya memiliki aktivitas terhadap parasit cacing dalam usus, benzil isotiosianat terbukti memiliki efek terhadap kontraksi pembuluh darah menggunakan model *in vitro* arteri karotis pada anjing (Wilson et al., 2002). Laporan lebih lanjut menunjukkan aktivitas antihipertensi dari ekstrak buah pepaya (Eno, et al., 2000). Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak buah *C. papaya* memiliki aktivitas antibakteri (Emeruwa, 1982), antioksidan (Rimbach, 2000) , dan anti inflamasi (Gupta, 2000). Juga digunakan pada pengobatan ulkus kulit kronis dan sebagai diuretik (Hewitt, 2000).

Penelitian terhadap ekstrak biji *C. papaya* terutama terhadap aktivitas antifertilitas (Manivannan, 2004; Udoh, 2005; Chinoy, 1994). Pemberian ekstrak biji *C. papaya* secara oral dapat menyebabkan infertilitas pria yang reversibel. (Udoh, 2005). Pemberian fraksi kromatografi benzen dari ekstrak kloroform biji *C. papaya* pada dosis 10mg/tikus/hari selama 150 hari menunjukkan inhibisi total terhadap motilitas sperma, mengurangi jumlah sperma, dan infertilitas. Selain

dari efek terhadap tikus jantan, ekstrak biji *C. papaya* juga menunjukkan aktivitas antifertilitas, anti implantasi, dan abortif pada tikus betina (Manivannan, 2004).

Beberapa laporan menunjukkan bahwa getah *C. papaya* memiliki aktivitas antimikroba dan antiparasit. Getah pepaya terbukti efektif membunuh *Ascaris suum* pada babi (Satrija, 1995) dan infeksi *Heligmosomoides polygorus* pada mencit. (Satrija, 1994)

Namun masih sedikit penelitian komponen kimia yang dilakukan pada daun *C. papaya*. Analisis fitokimia oleh Owoyele et al. (2008) menunjukkan bahwa ekstrak daun *C. papaya* mengandung saponin, glikosida jantung, anthraquinon, flavonoid, alkaloid dan tanin. Penemuan ini sesuai dengan laporan sebelumnya oleh beberapa peneliti yang menunjukkan bahwa daun mengandung alkaloid (karpain dan pseudokarpain), flavonol, glikosida, tanin, saponin, dan senyawa fenolik (Tang, 1979; Duke, 1984; Gill, 1992). Senyawa lain yang dilaporkan oleh Gill (1992) termasuk asam nikotinat dan tokoferol. Daun *C. papaya* juga mengandung benzilglukosinolat (MacLeod dan Pieris, 1983). Alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan glikosida berkaitan dengan berbagai derajat aktivitas anti inflamasi (Gene, et al., 1994; Olaleye et al., 2002; Hosseinzadeh dan Younesi, 2002). Zunjar et al. (2011) melakukan studi farmakognosi, fisikokimia, dan fitokimia terhadap daun *C. papaya*. Hasil pemeriksaan fitokimia menunjukkan adanya senyawa karbohidrat, protein, asam amino, glikosida jantung, glikosida saponin, flavonoid, alkaloid, tanin, fenolik, iridoid. Tidak didapatkan steroid, glikosida anthraquinon, dan anthocyanin. (Zunjar, et al., 2011). Penelitian oleh Romasi, et al. (2011) membuktikan bahwa ekstrak daun *C. papaya* memiliki aktivitas antibakteri (Romasi, 2011). Otsuki membuktikan bahwa ekstrak air daun *C. papaya* memiliki aktivitas anti tumor dan efek imunomodulator (Otsuki, 2010).



[Sumber : Kardono, L.B.S., et al., 2003, telah diolah kembali]

Gambar 2.11 Struktur kimia kandungan *Carica papaya* L.

Akhir-akhir ini daun *C. papaya* telah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional di Malaysia untuk pasien demam berdarah dengan manifestasi perdarahan, menggunakan suspensi dari serbuk daun *C. papaya* dalam minyak kelapa, yang umumnya digunakan sebagai pembawa dalam pengobatan herbal setempat. Uji praklinik terhadap binatang juga telah dilakukan untuk menilai efek suspensi daun *C. papaya* terhadap kadar trombosit dalam darah mencit. Terbukti bahwa pada mencit yang diberi ekstrak daun *C. papaya* 15 mg serbuk per kg berat badan pada 5 mencit mengalami kenaikan jumlah trombosit dibandingkan dengan mencit kelompok kontrol yang diberi larutan garam dan minyak kelapa (Sathasivam, et al., 2009). Laporan kasus menunjukkan

pasien demam dengue, laki-laki 45 tahun dipantau pemeriksaan darah untuk melihat kenaikan kadar trombosit, leukosit dan neutrofil sebelum dan sesudah pemberian ekstrak daun *C. papaya* 25 mL ekstrak air dua kali sehari selama 5 hari berturut-turut dan terbukti dapat meningkatkan jumlah trombosit (Ahmad, N., et al., 2011). Studi juga telah dilakukan untuk melihat apakah ekstrak daun *C. papaya* 2 kali 5 mL sehari memiliki efek meningkatkan trombosit pada 12 pasien demam berdarah dengue menunjukkan pada semua pasien terjadi peningkatan jumlah trombosit dan leukosit 24 jam setelah pemberian ekstrak daun *C. papaya* (Hettige, S., 2008).

Uji toksisitas menunjukkan bahwa daun *C. papaya* termasuk pada kelompok tanaman yang tidak toksik, $LD_{50} > 15$ g/kg berat badan (Wahjoedi, 1998, Kardono, L.B.S., 2003)

2.10. Uji Toksisitas Akut

Sebagian besar penelitian semacam ini dirancang untuk menentukan LD_{50} obat. LD_{50} obat didefinisikan sebagai dosis tunggal suatu zat yang secara statistik diharapkan akan membunuh 50% hewan coba. Percobaan ini juga dapat menunjukkan organ sasaran yang mungkin dirusak dan efek toksis spesifiknya, serta memberikan petunjuk tentang dosis yang sebaiknya digunakan dalam pengujian yang lebih lama (Harmita, Radji, M., 2004)

Respon berbagai hewan coba terhadap uji toksisitas sangat berbeda tetapi hewan coba yang lazim digunakan adalah salah satu strain tikus putih. Dapat juga digunakan mencit atau spesies yang lebih besar seperti anjing, babi, atau kerbau. Penggunaan hewan coba yang besar membawa konsekuensi biaya yang besar pula. Umumnya tikus dan mencit memenuhi syarat untuk digunakan dalam penentuan LD_{50} . Pilihan ini dikarenakan harga hewan tersebut lebih ekonomis, mudah didapat, dan mudah merawatnya. Juga sudah tersedianya data-data toksikologi hewan tersebut mempermudah membandingkan tingkat toksisitas dari zat kimia satu dengan yang lain. Sebelum penelitian hewan coba harus diaklimatisasi dalam laboratorium dan harus semuanya sehat. Hewan jantan dan betina sebaiknya dievaluasi terpisah karena kadang-kadang berbeda responnya.

Umumnya dipakai 10-30 tikus dalam setiap kelompok dosis (Harmita, Radji, M., 2004; Gad, et al., 1999; Hayes, 1986).

Secara umum obat harus diberikan melalui jalur yang biasa digunakan manusia. Jalur oral paling sering digunakan. Bila akan diberikan per oral, zat tersebut harus diberikan dengan sonde. Dalam pembuatan larutan atau suspensi zat yang toksik, diperlukan bahan untuk memudahkan penggunaannya, bahkan bila zat yang toksik berupa cairan diperlukan bahan pengencer. Bahan-bahan yang digunakan harus sekecil mungkin atau bahkan tanpa efek beracun, tidak bereaksi dengan zat yang toksik. Ada beberapa metode untuk menentukan LD₅₀. Salah satunya adalah metode Weil yang menggunakan tabel Weil dalam analisisnya (Harmita, Radji, M., 2004; Gad, et al., 1999; Hayes, 1986)

Nilai LD₅₀ berguna dalam beberapa hal :

- a. Klasifikasi zat kimia berdasarkan toksisitas relatif. Klasifikasi umum sebagai berikut :

Kategori	LD ₅₀
Super toksik	5 mg/kg atau kurang
Sangat toksik	5-50 mg/kg
Toksik	50-500 mg/kg
Cukup toksik	0,5-5 g/kg
Sedikit toksik	5-15 g/kg
Tidak toksik	> 15 g/kg

- b. Pertimbangan akibat bahaya dari overdosis
- c. Perencanaan studi toksisitas jangka pendek pada binatang
- d. Menyediakan informasi tentang: mekanisme keracunan, pengaruh terhadap umur , seks, inang lain, dan faktor lingkungan, respon yang berbeda di antara spesies dan galur
- e. Menyediakan informasi tentang reaktifitas populasi hewan-hewan tertentu
- f. Menyumbang informasi yang diperlukan secara menyeluruh dalam percobaan-percobaan obat penyembuh bagi manusia.
- g. Kontrol kualitas. Mendeteksi ketidakmurnian produk racun dan perubahan fisik bahan-bahan kimia yang mempengaruhi keberadaan hidup

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Uji Toksisitas Akut

3.1.1 Lokasi penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia, Depok.

3.1.2 Alat

Alat yang digunakan antara lain gelas piala, gelas ukur, pipet, sonde lambung, spuit (terumo), timbangan analitik, timbangan hewan, pemanas air, kandang hewan

3.1.3 Bahan

a. Hewan uji

Pada penelitian ini digunakan mencit (*Mus musculus* L.) jantan dan betina dari galur DDY (*Deutschland Denken Yoken*) berumur lebih kurang 2 bulan dengan berat badan 15-20 g, masing-masing berjumlah 20 ekor. Hewan uji diperoleh dari Fakultas Peternakan Institut Pertanian Bogor.

b. Bahan uji

Pada penelitian ini bahan uji yang digunakan adalah kapsul ekstrak daun *Carica papaya* L. yang diperoleh dari produk yang beredar di masyarakat

c. Bahan kimia

Pelarut dan bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini yaitu akuades, *Carboxy Methyl Cellulose* (CMC)

3.1.4 Cara Kerja

a. Persiapan bahan uji

Sebelum dilakukan pemberian bahan uji, mencit diaklimatisasi selama 1 minggu di kandang hewan FMIPA UI. Setiap mencit diberi makan dan minum serta ditimbang berat badannya setiap hari. Mencit yang digunakan dalam penelitian harus sehat dengan tanda-tanda bulu tidak berdiri, warna putih bersih, mata jernih, tingkah laku normal

b. Penetapan dosis

Penentuan dosis terbesar dilakukan dengan uji pendahuluan untuk mengetahui dosis terbesar yang dapat diberikan pada mencit. Hasil uji pendahuluan menghasilkan bahwa dosis terbesar yang masih dapat masuk sonde lambung adalah 1 gram/mL. Dosis ini merupakan dosis untuk mencit dengan berat badan 20 g. Dosis tersebut merupakan dosis IV, sedangkan dosis III diperoleh dari pengenceran dosis IV. Pengenceran yang sama dilakukan terhadap dosis III untuk mendapatkan dosis II. Pengenceran yang sama dilanjutkan sampai diperoleh dosis I.

c. Pembuatan larutan uji

Bahan uji yang digunakan adalah kapsul ekstrak daun *C. papaya*. Larutan uji dibuat dengan menimbang bahan uji dengan dosis yang telah ditentukan yang kemudian disuspensikan dalam larutan CMC 0,5%. Larutan CMC 0,5% dibuat dengan menimbang 0,1 g CMC kemudian dikembangkan dalam 2 ml air panas dengan suhu sekitar 70°C selama 30 menit lalu digerus hingga homogen dan ditambahkan dengan akuades hingga volumenya 20 mL.

Bahan uji yang ditimbang berupa 20 g ekstrak daun *C. papaya* dicampur dengan 20 mL CMC 0,5% sampai homogen. Suspensi ini merupakan dosis IV. Maka jumlah suspensi yang dibutuhkan untuk dosis III, II, dan I adalah :

Dosis III : diambil 10 mL suspensi dosis IV, kemudian ditambahkan larutan CMC 0,5% sebanyak 10 mL.

Dosis II : diambil 10 mL suspensi dosis III, kemudian ditambahkan larutan CMC 0,5% sebanyak 10 mL.

Dosis I : diambil 10 mL suspensi dosis II, kemudian ditambahkan larutan CMC 0,5% sebanyak 10 mL.

Volume larutan uji yang diberikan ke mencit dikonversikan sesuai dengan berat badan.

3.1.5 Pelaksanaan

Penelitian dilakukan dengan menggunakan 40 mencit putih masing-masing 20 ekor mencit putih jantan dan 20 ekor mencit putih betina yang dibagi secara acak ke dalam 4 kelompok perlakuan. Kelompok I adalah kelompok perlakuan yang diberi larutan uji dosis I. Selanjutnya kelompok II, III, dan IV adalah kelompok yang secara berurutan diberi larutan uji dosis II, III, dan IV.

Pada penelitian ini, pengelompokan hewan uji berdasarkan rumus Federer, yaitu

$$(t - 1)(n - 1) \geq 15$$

Dimana t adalah jumlah beda kelompok tiap perlakuan terhadap hewan coba dan n merupakan jumlah ulangan.

$$(5 - 1)(n - 1) \geq 15$$

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75 = 5$$

Jadi jumlah mencit dalam tiap kelompok adalah 5 ekor jantan dan 5 ekor betina.

Tabel 3.1 Pembagian kelompok perlakuan

Kelompok	Perlakuan	Jumlah mencit jantan (ekor)	Jumlah mencit betina (ekor)
I	Diberi larutan uji dosis I 6,25 g/kg bb	5	5
II	Diberi larutan uji dosis II 12,5 g/kg bb	5	5
III	Diberi larutan uji dosis III 25 g/kg bb	5	5
IV	Diberi larutan uji dosis IV 50 g/kg bb	5	5

Larutan uji diberikan sesuai berat badan mencit. Kemudian dilakukan pengamatan hingga 48 jam dan 14 hari. Dicatat jumlah mencit yang mati pada setiap kelompok.

Dengan metode Weil, nilai LD_{50} dapat ditentukan berdasarkan rumus :

$$\text{Log } m = \text{Log } D + d (f+1)$$

Dimana :

m = Nilai LD_{50}

D = dosis terkecil yang digunakan

d = log dari kelipatan dosis (log R)

f = suatu faktor dalam tabel Weil

3.2 Uji Klinis

3.2.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain *experimental randomized clinical trial*, dengan pemberian perlakuan berupa kapsul ekstrak daun *C. papaya* sebagai tambahan terhadap terapi standar untuk demam dengue dibandingkan dengan terapi standar sebagai kontrol dengan menilai jumlah trombosit dan kadar hematokrit dalam darah subyek penelitian demam dengue. Pemeriksaan trombosit dan hematokrit ditujukan untuk melihat perjalanan penyakit demam dengue. Penelitian ini merupakan *open trial*. Dengan model ini peneliti bertujuan ingin membuktikan efek perlakuan yang diberikan pada kelompok perlakuan tanpa mengindahkan pengaruh faktor yang lain.

3.2.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RS X pada bulan November 2011 hingga April 2012.

3.2.3 Populasi dan Sampel

3.2.3.1 Populasi

Populasi untuk penelitian ini adalah pasien rawat inap di RS X dengan diagnosa demam dengue yang terdiri atas kriteria klinis dan laboratoris. (WHO, 1999 ; Depkes RI, 2007)

Kriteria klinis meliputi:

Demam tinggi mendadak, tanpa sebab yang jelas, berlangsung terus menerus selama 2-7 hari, terdapat manifestasi perdarahan.

Kriteria laboratoris meliputi trombositopeni (trombosit $< 150.000/\mu\text{L}$) dan hemokonsentrasi (kenaikan Ht $\geq 20\%$)

3.2.3.2 Sampel

Sampel dipilih dari pasien demam dengue yang dirawat di RS X. Selanjutnya untuk menentukan sampel terpilih yang akan digunakan dalam

penelitian ini, dilakukan dengan metode *stratified random sampling* berdasarkan penurunan jumlah trombosit dan peningkatan kadar hematokrit.

Sampel yang diambil harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut :

Kriteria inklusi :

- a. Pasien demam dengue dewasa (diagnosis oleh dokter spesialis penyakit dalam), usia 15-55 tahun,
- b. Bersedia dilibatkan dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*
- c. Tidak mengkonsumsi suplemen / obat / herbal yang dapat mempengaruhi trombosit

Kriteria eksklusi :

- a. Pasien kelainan hematologis (*ITP/Idiopathic Thrombocytopenia Purpura*, leukemia, hemofilia)
- b. Pasien demam dengue yang mengalami perdarahan berat
- c. Pasien demam dengue dengan penurunan kesadaran

Kriteria putus uji :

- a. Pulang paksa
- b. Menarik diri dari keikut-sertaan penelitian
- c. Data tidak lengkap

3.2.3.3 Besar Sampel

Untuk mendapatkan besar sampel dengan menggunakan rumus sebagai berikut :

$$N_1 = N_2 = 2 \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{x_1 - x_2} \right]^2$$

Keterangan :

N	= besar sampel
Z_{α}	= deviat baku alfa
Z_{β}	= deviat baku beta
S	= standar deviasi gabungan
X_1-X_2	= selisih minimal rerata yang dianggap bermakna

Sumber : (Dahlan, M.S., 2009)

Kesalahan tipe I ditetapkan sebesar 5%, hipotesis satu arah , sehingga $Z_{\alpha}=1,64$.

Kesalahan tipe II ditetapkan sebesar 10%, maka $Z_{\beta}=1,28$

Selisih minimal yang dianggap bermakna $X_1-X_2 = 45$

Standar deviasi = 69

$$\begin{aligned}
 N_1 = N_2 &= 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})S}{x_1 - x_2} \right]^2 \\
 &= 2 \left[\frac{(1,64 + 1,28)69}{45} \right]^2 \\
 &= 40
 \end{aligned}$$

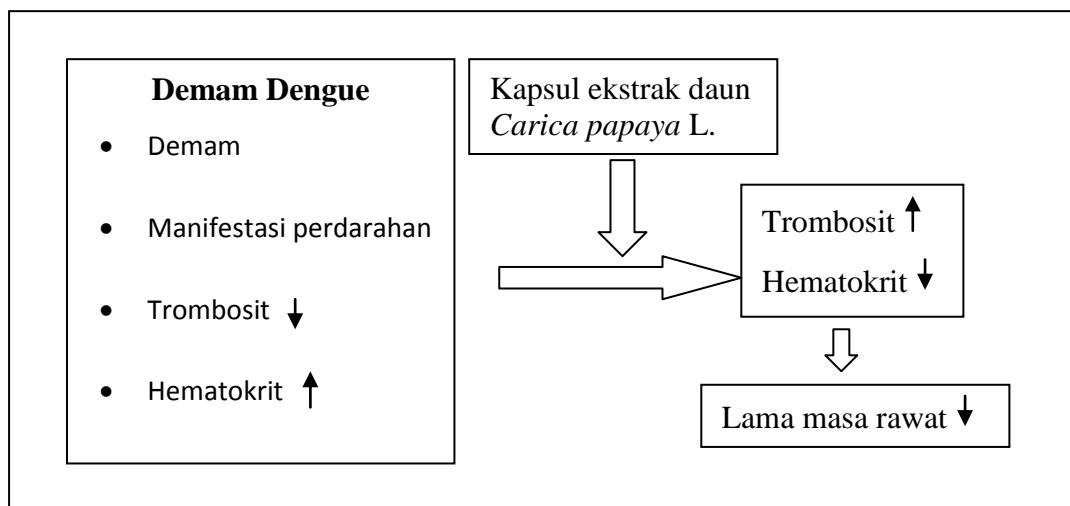
Dengan demikian besar sampel masing-masing adalah 40. Besar sampel penelitian ini telah melebihi standar WHO dalam melakukan penelitian minimal sampel sebesar 30 pasien.

Pada penelitian ini sampel terbagi 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan sebanyak 40 pasien dan tanpa perlakuan (kontrol) sebanyak 40 pasien .

3.2.4 Kerangka Teori

Dari beberapa penelitian dinyatakan bahwa ekstrak daun *Carica papaya* L. dapat meningkatkan kadar trombosit. Pada DBD terjadi penurunan kadar trombosit. Maka ekstrak daun *Carica papaya* L. diharapkan dapat membantu meningkatkan jumlah trombosit dan menurunkan kadar hematokrit pada pasien

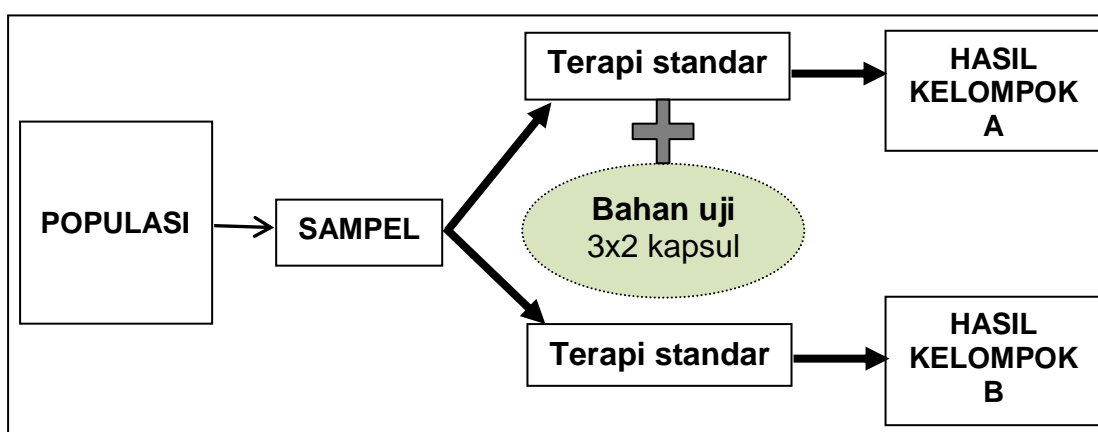
demam dengue sehingga dapat mempersingkat lama masa rawat pasien. Kerangka teori digambarkan sebagai berikut :



Gambar 3.1 Kerangka teori penelitian

3.2.5 Kerangka Konsep

Pada bagian ini membahas tentang masalah pokok penelitian untuk membuktikan khasiat daun *C. papaya* dikaitkan dengan teori-teori tentang demam dengue dan pengaruh ekstrak daun *C. papaya*. Kerangka konsep digambarkan sebagai berikut :



Gambar 3.2 Kerangka konsep penelitian

Pada penelitian ini populasi adalah seluruh pasien yang terjangkit demam berdarah dengue pada periode bulan November 2011 – April 2012, pada RS X, di Bekasi. Sampel dibagi menjadi dua kelompok sama banyak. Kelompok pertama menerima terapi standar dan diberi perlakuan berupa kapsul ekstrak daun *C. papaya* 3 kali 2 kapsul sehari selama 4 hari. Kelompok kedua sebagai kontrol hanya mendapatkan terapi standar untuk demam dengue. Kemudian semua sampel diperiksa jumlah trombosit dan kadar hematokrit di laboratorium RS, serta lama rawat inap dievaluasi. Pada penelitian ini pemeriksaan trombosit dan hematokrit masing masing dilakukan 2 (dua) kali dalam 1 (satu) hari sampai pasien diijinkan pulang dengan indikasi sudah terjadi kenaikan trombosit dan kadar hematokrit stabil.

3.2.6 Definisi Operasional

Berikut adalah definisi operasional dari masing-masing variabel penelitian.

Tabel 3.2 Definisi Operasional Variabel Penelitian

Variabel penelitian	Definisi Operasional	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
Terikat : 1. Jumlah trombosit	Jumlah keping pembekuan darah	Darah yang diambil dari vena diperiksa dengan mesin analisis hematologi Sysmec	Jumlah trombosit dalam satuan / μL	Interval
2. Kadar hematokrit	Volume semua eritrosit dalam 100 mL darah	Darah yang diambil dari vena diperiksa dengan mesin analisis hematologi Sysmec	Kadar hematokrit dalam satuan %	Interval

Lanjutan

3. Lama rawat inap	Lamanya pasien dirawat di RS sejak hari pertama masuk hingga pasien diijinkan pulang	Lama rawat inap diperoleh dari data di status pasien	Lama rawat inap dalam satuan hari	Nominal
<p>Bebas :</p> <p>1. Kapsul ekstrak daun <i>C. papaya</i></p>	<p>Kapsul diperoleh dari sediaan jadi yang beredar di masyarakat dengan merk dagang X, berupa kapsul berisi serbuk ekstrak etanol 70% daun <i>C. papaya</i>, sudah memiliki ijin beredar dari Badan POM. Dosis 3 x 2 kapsul sehari, berat tiap kapsul 550 mg.</p>	<p>Pemberian kapsul oleh perawat di ruangan</p>	<p>1 = subyek yang mendapat terapi standar + kapsul ekstrak daun <i>C. papaya</i> 2 = subyek yang hanya mendapat terapi standar</p>	<p>Nominal</p>

Lanjutan

Perancu :				
1. Umur	Lama hidup subyek berdasarkan tanggal lahir sampai dengan saat mengikuti penelitian	Umur diperoleh dari data di status pasien	Umur dalam tahun	Nominal
2. Jenis kelamin	Identitas seksual yang dibawa sejak lahir	Jenis kelamin diperoleh dari data di status pasien	1 = laki-laki 2 = perempuan	Nominal

Etika Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh kapsul ekstrak daun *C. papaya* terhadap jumlah trombosit, kadar hematokrit, dan lama rawat inap pasien demam dengue. Karena penelitian ini menggunakan bahan yang akan diujikan kepada pasien, maka penting bagi peneliti untuk melindungi subyek dari hal-hal yang merugikan saat penelitian berlangsung. Oleh karena itu sebelum penelitian dilakukan, peneliti melakukan permohonan kaji etik (*ethical clearance*), dan telah diberikan persetujuan etik (*ethical approval*) oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan pada tanggal 9 November 2011.

Alat Pengumpulan Data

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini meliputi data dasar yaitu usia, jenis kelamin, jumlah trombosit, kadar hematokrit, lama rawat inap. Untuk usia, jenis kelamin, dan lama rawat inap didapatkan dari data di status pasien. Jumlah trombosit dan kadar hematokrit diukur di laboratorium menggunakan mesin analisis hematologi Sysmec yang telah tersertifikasi oleh Direktorat Bina Pelayanan Penunjang Medik dan Sarana Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.

Bahan Uji

Bahan uji adalah kapsul ekstrak daun *C. papaya* yang merupakan sediaan jadi yang beredar di masyarakat dengan merk dagang X, berupa kapsul berisi serbuk ekstrak etanol 70% daun *C. papaya*, sudah memiliki ijin beredar dari Badan POM. Diberikan dengan dosis 3 kali 2 kapsul sehari selama 4 hari, berat tiap kapsul 550 mg.

Dosis yang diberikan adalah 3 x 2 kapsul sehari. Berdasarkan data penelitian sebelumnya pada mencit dosisnya adalah 15 mg serbuk daun *C. papaya* (Sathasivam, 2009). Perhitungan konversi dosis pada manusia berdasarkan pedoman skema dosis interspesies *Laurance and Bacharach, 1964* (Lampiran) yaitu dosis mencit dikalikan faktor konversi senilai 387,9 sehingga didapatkan dosis untuk manusia adalah 5818,5 mg serbuk. Perhitungan dosis ekstrak adalah 40% dari serbuk yaitu sebesar 2327,4 mg. Setiap kapsul 550 mg terdiri dari 30% *filler* (165 mg) dan 70% ekstrak (385 mg). Sehingga untuk mendapatkan dosis 2327,4mg dibutuhkan 6 kapsul. Dari penelitian praklinis dibuktikan bahwa efek maksimum dicapai pada 8 jam setelah pemberian dan kemudian menurun (Sathasivam, 2009). Maka pada subyek penelitian diberikan dengan interval 8 jam yaitu 3 kali sehari, masing-masing 2 kapsul, sehingga jumlahnya adalah 6 kapsul.

Pengumpulan, Pengambilan dan Pengolahan Data

Pengumpulan data

Data primer dan data sekunder dikumpulkan dari perawat dan petugas laboratorium berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium patologi yang ada di rumah sakit. Pemberian kapsul ekstrak daun *C. papaya* dilakukan oleh perawat terlatih yang sebelumnya diberikan pelatihan terlebih dahulu. Kapsul ekstrak daun *C. papaya* diberikan segera setelah dokter spesialis penyakit dalam menyatakan diagnosis demam dengue dan diperbolehkan menjadi subyek penelitian. Sedangkan untuk pemeriksaan jumlah trombosit dan hematokrit dilakukan oleh tenaga analis kesehatan di laboratorium RS X. Pengumpulan data laboratorium (trombosit dan hematokrit) dilakukan oleh peneliti dari data pemeriksaan laboratorium subyek penelitian.

Pengambilan Data

Pengambilan data primer dari subyek antara lain :

Identitas subyek

Riwayat penyakit kelainan hematologis (ITP, leukemia, hemofilia)

Lama rawat inap

Pengambilan data sekunder dari data laboratorium

Nilai trombosit

Kadar hematokrit

Pelaksanaan penelitian dilakukan melalui tahapan sebagai berikut:

Tahap Persiapan:

- a. Pelatihan tenaga pengumpul data dan pemberi kapsul.
- b. Penjajakan lokasi penelitian.
- c. Perencanaan dan pengadaan bahan penelitian berupa kapsul ekstrak daun *C. papaya*. Produk uji yang telah dibeli akan dikemas ulang oleh peneliti tanpa menyertakan nama produk.

Tahap Pelaksanaan:

Penelitian diawali dengan penentuan diagnosis demam dengue oleh dokter spesialis penyakit dalam di RS X dan pemilihan subyek penelitian secara random. Selanjutnya setiap subyek terpilih dikunjungi oleh perawat di ruangnya masing-masing untuk menanyakan kesediaan untuk dilibatkan dalam penelitian ini. Formulir persetujuan (*informed consent*) diisi dan ditandatangani oleh subyek.

Selanjutnya diberikan 24 kapsul ekstrak daun *C. papaya*. kepada subyek dan dijelaskan cara minumannya 3x 2 kapsul sehari.

Kemudian subyek diambil darahnya setiap hari dua kali oleh tenaga laboratorium terlatih. Apabila terjadi perdarahan berat maka subyek dieksklusi dari penelitian dan ditangani sesuai dengan standar penatalaksanaan yang berlaku.

Untuk sampel darah dibawa ke laboratorium RS X yang telah tersertifikasi untuk dilakukan pemeriksaan oleh petugas laboran menggunakan mesin analisis hematologi Sysmec.

Tahap penyusunan laporan:

Setelah semua data dikumpulkan dengan lengkap dilakukan *editing*, *coding*, *entry*, *cleaning* dan tabulasi data.

Kemudian dilakukan analisis data dan penyusunan laporan penelitian

3.2.10.3 Pengolahan Data

Pengolahan data dilaksanakan setelah data dikelompokkan berdasarkan variabel yang diteliti. Adapun tahap-tahap pengolahan data adalah sebagai berikut :

Editing : Melihat kelengkapan dan kejelasan data yang terkumpul

Coding : Pengelompokan data berdasarkan katagori diberi kode untuk memudahkan pengelolaan selanjutnya.

Entry data : Memasukan data ke dalam komputer.

Cleaning data: Data yang telah dimasukkan diperiksa kembali apakah ada kesalahan agar dapat memastikan kelayakan untuk dapat dianalisis.

Analisis Data

Data yang diperoleh sebagai hasil penelitian dianalisis meliputi :

- a. Analisis univariat : untuk mendapatkan gambaran distribusi frekuensi yang disajikan dalam bentuk tabel dan grafik dari variabel yang diukur yaitu umur, jenis kelamin, jumlah trombosit, kadar hematokrit, dan lama rawat inap dengan statistik deskriptif.
- b. Analisis bivariat : untuk melihat perubahan jumlah trombosit dan hematokrit pada masing-masing kelompok perlakuan dan kontrol dilakukan analisis uji statistik *paired/dependent t test* pada taraf kepercayaan 95%. Jika nilai $p < 0,05$ berarti ada perbedaan bermakna pada jumlah trombosit dan kadar hematokrit, sedangkan apabila nilai $p > 0,05$ berarti tidak ada perbedaan bermakna. Selain itu juga menganalisis perbedaan perubahan jumlah trombosit, kadar hematokrit dan lama rawat inap antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dengan menggunakan analisis uji statistik *independent t test*, dengan batas kemaknaan 0,05. Jika nilai $p < 0,05$ berarti ada perbedaan bermakna pada jumlah trombosit, kadar hematokrit, dan lama rawat inap antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol sedangkan apabila nilai $p > 0,05$ berarti tidak ada perbedaan bermakna. (Hastono, S.P., 2007).

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil

4.1.1 Uji Toksisitas Akut

Hasil uji toksisitas akut ekstrak daun *C. papaya* L. dapat dilihat pada Tabel 4.1 berikut ini.

Tabel 4.1 Jumlah Kematian Mencit pada Tiap Kelompok Perlakuan Pada Uji Toksisitas Akut di Laboratorium Farmakologi, Departemen Farmasi, FMIPA-UI Depok

Kelompok Perlakuan	N	Jumlah Kematian Mencit	
		Jantan	Betina
Dosis I (6,25 g/kg bb)	5	1	2
Dosis II (12,5 g/kg bb)	5	2	1
Dosis III (25 g/kg bb)	5	2	2
Dosis IV (50 g/kg bb)	5	3	4

Pada Tabel Weil, untuk hewan jantan dengan deret kematian 1,2,2,3 tidak didapatkan nilai f. Sehingga untuk deret kematian mencit jantan diubah dengan deret kematian yang mendekati 1,2,2,3 yaitu 1,2,2,4. Dengan demikian diperoleh nilai f sebesar 0,833. Sehingga diperoleh nilai LD₅₀ adalah 22,25 g/kg bb

Untuk hewan betina dengan deret kematian 2,1,2,4 tidak didapatkan nilai f. Sehingga untuk deret kematian mencit betina diubah dengan deret kematian yang mendekati 2,1,2,4 yaitu 2,1,3,4. Dengan demikian diperoleh nilai f sebesar 0,75. Sehingga diperoleh nilai LD₅₀ adalah 21,02 g/kg bb

Dari hasil perhitungan dapat disimpulkan bahwa nilai LD₅₀ kapsul ekstrak daun *C. papaya* diperoleh sebesar 22,25 g/kg bb pada jantan dan 21,02 g/kg bb pada betina.

4.1.2 Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk menjelaskan variabel umur, jenis kelamin, jumlah trombosit, kadar hematokrit, dan lama rawat inap.

4.1.2.1 Umur

Distribusi subyek menurut kategori umur dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2 Distribusi Subyek Menurut Kategori Umur

di RS X , Nopember 2011-April 2012

Kategori Umur	Jumlah	Persentase (%)
15-44 tahun	72	90
45-55 tahun	8	10
Total	80	100,0

Pada Tabel 4.2 distribusi umur subyek menyatakan subyek yang berumur 15-44 tahun yaitu 72 orang (90%), sedangkan untuk umur 45-55 tahun yaitu 8 orang (10%). Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 2.

4.1.2.2 Jenis Kelamin

Distribusi subyek menurut jenis kelamin dapat dilihat pada Tabel 4.3.

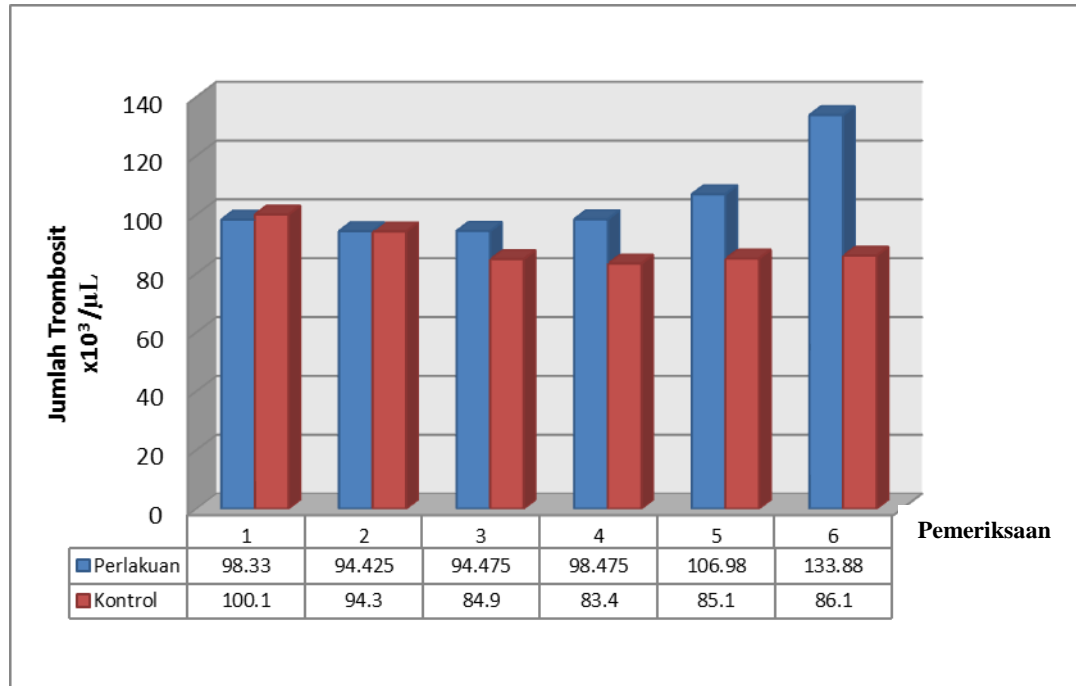
Tabel 4.3 Distribusi Subyek Menurut Jenis Kelamin di RS X ,
Nopember 2011-April 2012

Jenis Kelamin	Jumlah	Persentase (%)
Laki-laki	45	56,25
Perempuan	35	43,75
Total	80	100,0

Pada Tabel 4.3 distribusi jenis kelamin menyatakan subyek laki-laki lebih banyak daripada perempuan, yaitu laki-laki sebanyak 45 orang (56,25%), sedangkan perempuan 35 orang (43,75%). Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 2.

4.1.2.3. Jumlah Trombosit

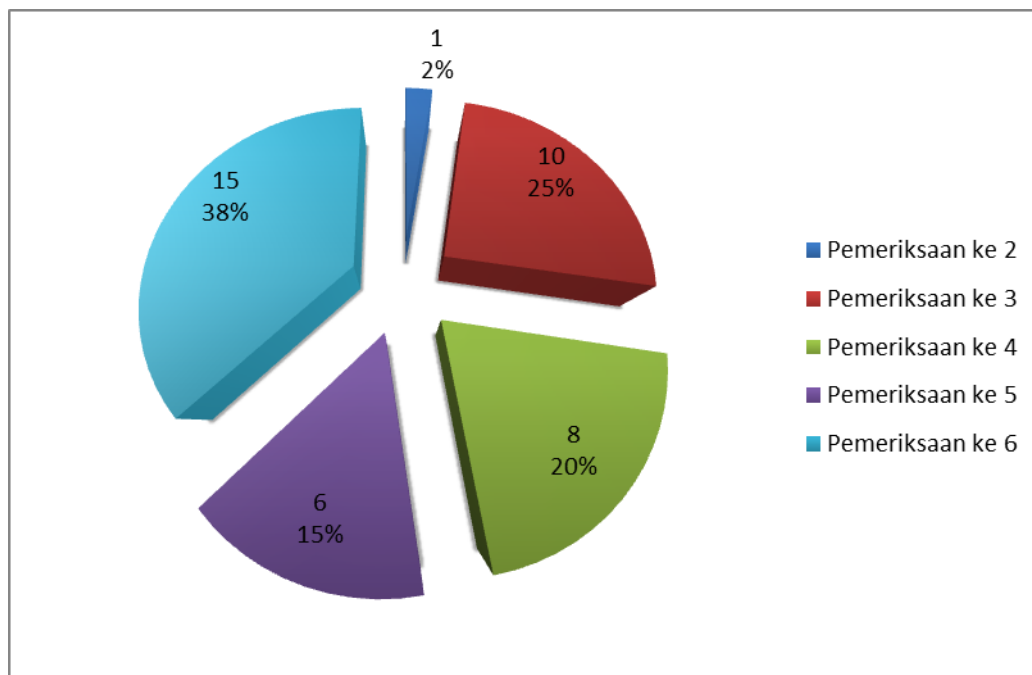
Pola perubahan rerata trombosit pada kelompok perlakuan dan kontrol dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1 Pola Perubahan Rerata Trombosit pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol di RS X , Nopember 2011-April 2012

Pada Gambar 4.1. pola perubahan rerata trombosit subyek pada kelompok perlakuan dan kontrol terdiri dari 80 subyek. Pemeriksaan ke 1 adalah pemeriksaan awal subyek saat masuk ke dalam penelitian. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan 2 kali setiap hari. Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 2.

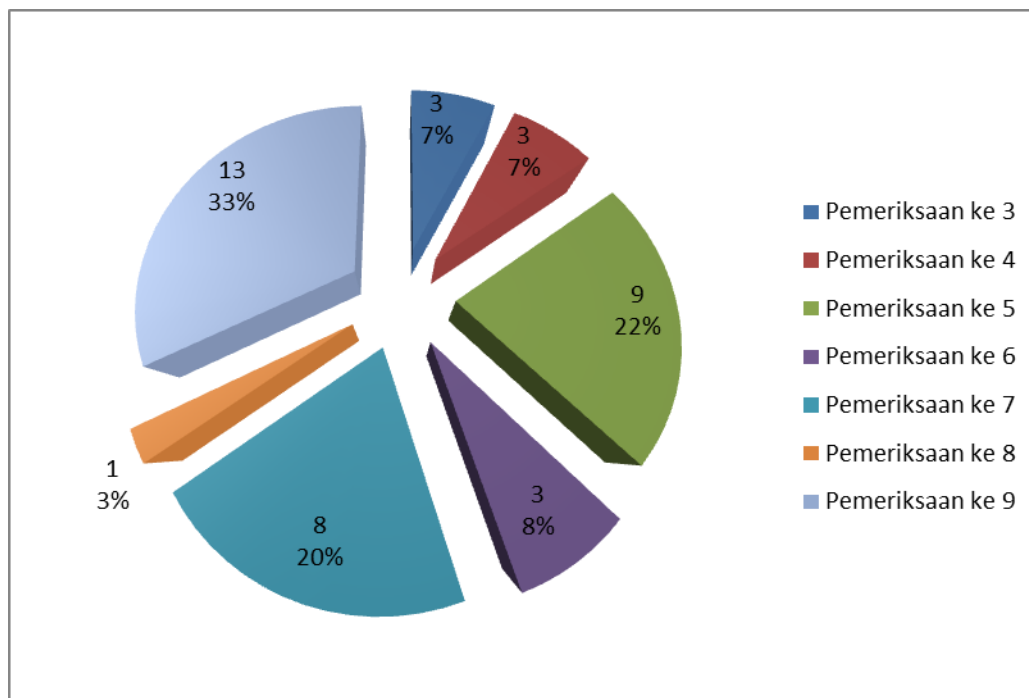
Distribusi kenaikan jumlah trombosit subyek menurut periode pemeriksaan pada kelompok perlakuan dapat dilihat pada Gambar 4.2.



Gambar 4.2 Distribusi Kenaikan Jumlah Trombosit Subyek Menurut Periode Pemeriksaan pada Kelompok Perlakuan di RS X , Nopember 2011-April 2012

Pada Gambar 4.2. distribusi kenaikan trombosit subyek pada kelompok perlakuan terdiri dari 40 subyek. Pemeriksaan ke 1 adalah pemeriksaan awal subyek saat masuk ke dalam penelitian. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan 2 kali setiap hari. Gambar tersebut menyatakan ada 1 subyek (2%) yang mengalami kenaikan trombosit pada pemeriksaan ke 2, 10 subyek (25%) pada pemeriksaan ke 3, 8 subyek (20%) pada pemeriksaan ke 4, 6 subyek (15%) pada pemeriksaan ke 5, 15 subyek (38%) pada pemeriksaan ke 6. Dari data tersebut menyatakan sebagian besar kenaikan trombosit terjadi pada pemeriksaan ke 6 atau pada hari perawatan ke 3. Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 2.

Distribusi kenaikan jumlah trombosit subyek menurut periode pemeriksaan pada kelompok kontrol dapat dilihat pada Gambar 4.3.

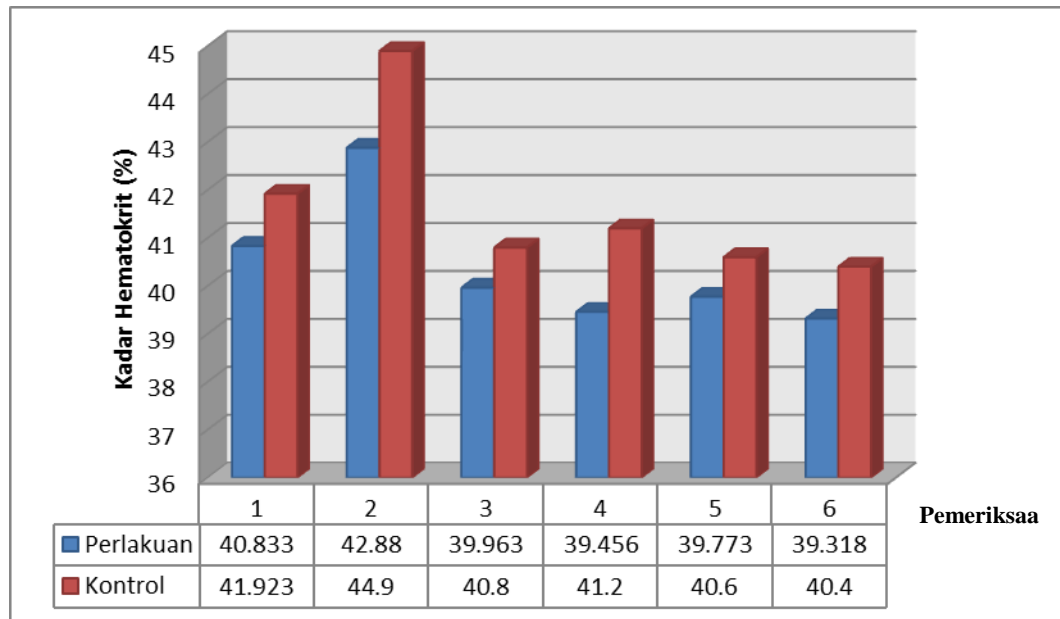


Gambar 4.3 Distribusi Kenaikan Jumlah Trombosit Subyek Menurut Periode Pemeriksaan pada Kelompok Kontrol di RS X, Nopember 2011-April 2012

Pada Gambar 4.3 distribusi kenaikan trombosit subyek pada kelompok kontrol terdiri dari 40 subyek. Pemeriksaan ke 1 adalah pemeriksaan awal subyek saat masuk ke dalam penelitian. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan 2 kali setiap hari. Gambar tersebut menyatakan ada 3 subyek (7,5%) yang mengalami kenaikan trombosit pada pemeriksaan ke 3, 3 subyek (7,5%) pada pemeriksaan ke 4, 9 subyek (22,5%) pada pemeriksaan ke 5, 3 subyek (7,5%) pada pemeriksaan ke 6, 8 subyek (20%) pada pemeriksaan ke , 1 subyek (2,5%) pada pemeriksaan ke 8, 13 subyek (32,5%) pada pemeriksaan ke 9. Dari data tersebut menyatakan sebagian besar kenaikan trombosit terjadi pada pemeriksaan ke 9 atau pada hari perawatan ke 5. Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 2.

4.1.2.4 Kadar Hematokrit

Pola perubahan rerata hematokrit pada kelompok perlakuan dan kontrol dapat dilihat pada Gambar 4.4.

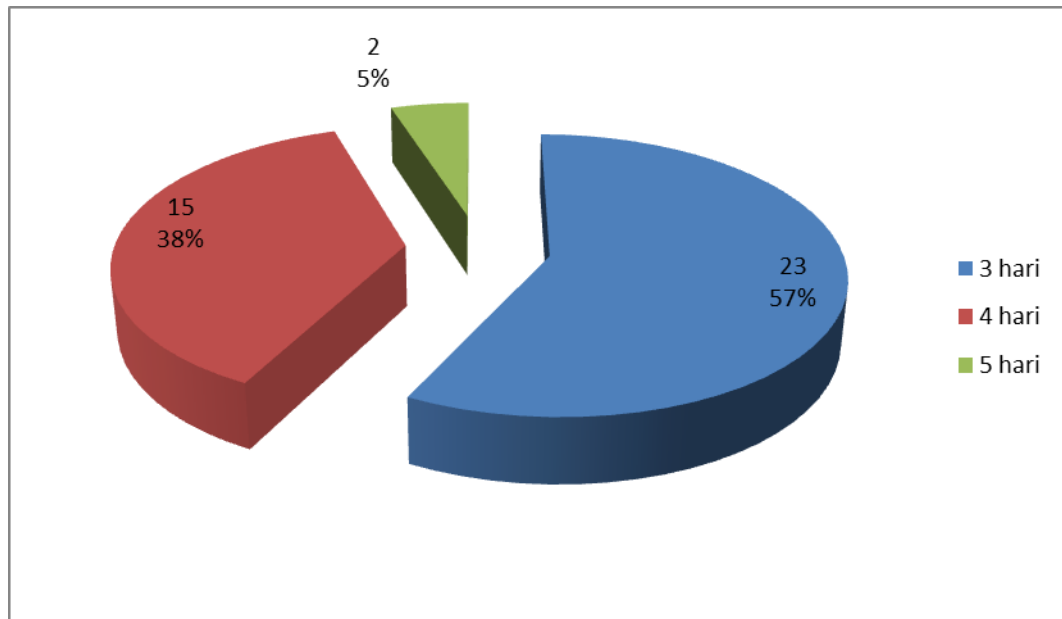


Gambar 4.4 Pola Perubahan Rerata Hematokrit pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol di RS X , Nopember 2011-April 2012

Pada Gambar 4.4 pola perubahan rerata hematokrit subyek pada kelompok perlakuan dan kontrol terdiri dari 80 subyek. Pemeriksaan ke 1 adalah pemeriksaan awal subyek saat masuk ke dalam penelitian. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan 2 kali setiap hari. Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 2.

4.1.2.5 Lama Rawat Inap

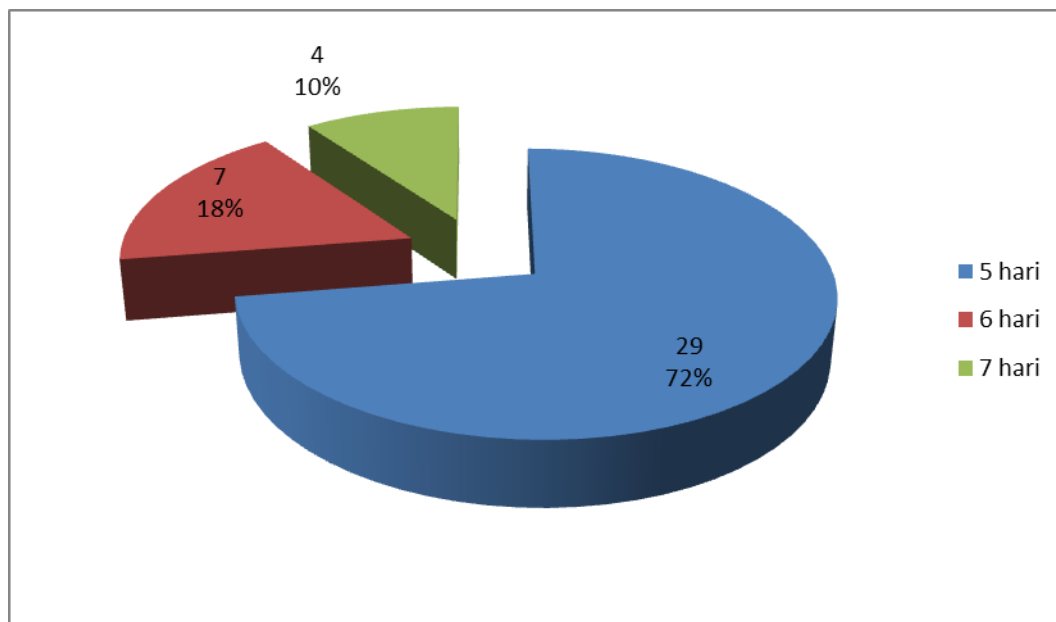
Distribusi lama rawat inap subyek pada kelompok perlakuan dapat dilihat pada Gambar 4.5.



Gambar 4.5 Distribusi Lama Rawat Inap Subyek pada Kelompok Perlakuan di RS X , Nopember 2011-April 2012

Pada Gambar 4.5 distribusi lama rawat inap subyek pada kelompok perlakuan terdiri dari 40 subyek. Subyek yang dirawat selama 3 hari ada 23 orang (57%), 4 hari 15 orang (38%), 5 hari 2 orang (5%). Dari data tersebut menyatakan sebagian besar subyek pada kelompok perlakuan dirawat inap selama 3 hari. Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 2.

Distribusi lama rawat inap subyek pada kelompok kontrol dapat dilihat pada Gambar 4.6.



Gambar 4.6 Distribusi Lama Rawat Inap Subyek pada Kelompok Kontrol di RS X , Nopember 2011-April 2012

Pada Gambar 4.6 distribusi lama rawat inap subyek pada kelompok kontrol terdiri dari 40 subyek. Subyek yang dirawat selama 5 hari ada 29 orang (72%), 6 hari 7 orang (18%), 7 hari 4 orang (10%). Dari data tersebut menyatakan sebagian besar subyek pada kelompok kontrol dirawat inap selama 5 hari. Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 2.

4.1.3. Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk melihat hubungan antara dua variabel. Analisa ini juga dilakukan untuk mengetahui apakah ada perubahan jumlah trombosit dan kadar hematokrit pada subyek di kelompok perlakuan dan kontrol, serta mengetahui apakah ada perbedaan jumlah trombosit, kadar hematokrit, dan lama rawat inap antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol.

4.1.3.1. Jumlah Trombosit

Distribusi rerata jumlah trombosit subyek kelompok perlakuan pada pemeriksaan pertama dan keenam dapat dilihat pada Tabel 4.4.

Tabel 4.4 Distribusi Rerata Jumlah Trombosit Subyek Kelompok Perlakuan Menurut Pemeriksaan Pertama dan Keenam di RS X , Nopember 2011-April 2012

Variabel	Mean	SD	SE	P value	N
Jumlah Trombosit (x 10 ³ /μL)					
Pemeriksaan ke 1	98,33	38,721	6,122	0,0001	40
Pemeriksaan ke 6	133,88	33,956	5,369		

Rerata jumlah trombosit pada pemeriksaan pertama adalah 98,33 x 10³/μL dengan standar deviasi 38,721 x 10³/μL. Pada pemeriksaan keenam (hari ketiga) didapat rata-rata jumlah trombosit mengalami peningkatan menjadi 133,88 x 10³/μL dengan standar deviasi 33,956 x 10³/μL. Dari penelitian ini didapatkan p value 0,0001. Penelitian dinyatakan signifikan apabila p value < 0,05, maka dapat disimpulkan ada perbedaan yang signifikan antara jumlah trombosit pemeriksaan pertama dan keenam pada kelompok perlakuan. Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 2.

Distribusi rerata jumlah trombosit subyek kelompok kontrol pada pemeriksaan pertama dan kesembilan dapat dilihat pada Tabel 4.5.

Tabel 4.5 Distribusi Rerata Jumlah Trombosit Subyek Kelompok Kontrol Menurut Pemeriksaan Pertama dan Kesembilan di RS X , Nopember 2011-April 2012

Variabel	Mean	SD	SE	P value	N
Jumlah Trombosit (x 10 ³ /μL)					
Pemeriksaan ke 1	100,10	28,981	4,582	0,0001	40
Pemeriksaan ke 9	117,48	24,550	3,882		

Rerata jumlah trombosit pada pemeriksaan pertama adalah 100,10 x 10³/μL dengan standar deviasi 28,981 x 10³/μL. Pada pemeriksaan kesembilan (hari kelima) didapat rerata jumlah trombosit mengalami peningkatan menjadi 117,48 x 10³/μL dengan standar deviasi 24,550 x 10³/μL. Dari penelitian ini didapatkan p value 0,0001. Penelitian dinyatakan signifikan apabila p value < 0,05, maka dapat disimpulkan ada perbedaan yang signifikan antara jumlah trombosit pemeriksaan pertama dan kesembilan pada kelompok kontrol. Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 2.

Distribusi rerata jumlah trombosit pada pemeriksaan pertama subyek kelompok perlakuan dan kontrol dapat dilihat pada Tabel 4.6.

Tabel 4.6 Distribusi Rerata Jumlah Trombosit Pada Pemeriksaan Pertama Subyek Menurut Kelompok di RS X , Nopember 2011-April 2012

Kelompok	Mean	SD	SE	P value	N
Jumlah Trombosit (x 10 ³ /μL)					
Perlakuan	98,33	38,721	6,122	0,817	40
Kontrol	100,10	28,981	4,582		

Rerata jumlah trombosit pada pemeriksaan pertama subyek yang mendapatkan perlakuan adalah 98,33 x 10³/μL dengan standar deviasi 38,721 x 10³/μL,

sedangkan untuk subyek pada kelompok kontrol rerata jumlah trombosit pada pemeriksaan pertama adalah $100,10 \times 10^3/\mu\text{L}$ dengan standar deviasi $28,981 \times 10^3/\mu\text{L}$. Hasil uji statistik didapatkan nilai $p=0,817$. Penelitian dinyatakan signifikan apabila $p \text{ value} < 0,05$, maka dapat disimpulkan tidak ada perbedaan yang signifikan jumlah trombosit pada pemeriksaan pertama antara subyek yang mendapatkan perlakuan dengan kelompok kontrol. Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 2.

Tabel 4.7 Distribusi Rerata Jumlah Trombosit Pada Pemeriksaan Akhir Subyek Menurut Kelompok di RS X , Nopember 2011-April 2012

Kelompok	Mean	SD	SE	P value	N
Jumlah Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)					
Perlakuan	133,875	33,95562	5,36885	0,015	40
Kontrol	117,475	24,55030	3,88174		40

Rerata jumlah trombosit pada pemeriksaan keenam subyek yang mendapatkan perlakuan adalah $133,875 \times 10^3/\mu\text{L}$ dengan standar deviasi $33,95562 \times 10^3/\mu\text{L}$, sedangkan pada pemeriksaan kesembilan untuk subyek pada kelompok kontrol rata-rata jumlah trombosit pada pemeriksaan akhir adalah $117,475 \times 10^3/\mu\text{L}$ dengan standar deviasi $24,55030 \times 10^3/\mu\text{L}$. Hasil uji statistik didapatkan nilai $p=0,015$. Penelitian dinyatakan signifikan apabila $p \text{ value} < 0,05$, maka dapat disimpulkan ada perbedaan yang signifikan jumlah trombosit pada pemeriksaan akhir antara subyek yang mendapatkan perlakuan dengan kelompok kontrol. Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 2.

4.1.3.2 Kadar Hematokrit

Distribusi rerata kadar hematokrit subyek kelompok perlakuan pada pemeriksaan pertama dan keenam dapat dilihat pada Tabel 4.8.

Tabel 4.8 Distribusi Rerata Kadar Hematokrit Subyek Kelompok Perlakuan Menurut Pemeriksaan Pertama dan Keenam di RS X , Nopember 2011-April 2012

Variabel	Mean	SD	SE	P value	N
Kadar Hematokrit (%)					
Pemeriksaan ke 1	40,680	4,9684	0,7856	0,009	40
Pemeriksaan ke 6	39,318	4,7649	0,7534		

Rerata kadar hematokrit pada pemeriksaan pertama adalah 40,680% dengan standar deviasi 4,9684%. Pada pemeriksaan keenam (hari ketiga) didapat rata-rata kadar hematokrit adalah 39,318% dengan standar deviasi 4,7649%. Hasil uji statistik didapatkan *p value* 0,009. Penelitian dinyatakan signifikan apabila *p value* < 0,05, maka dapat disimpulkan ada perbedaan yang signifikan antara kadar hematokrit pemeriksaan pertama dan keenam pada kelompok perlakuan. Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 2.

Distribusi rerata kadar hematokrit subyek kelompok kontrol pada pemeriksaan pertama dan kesembilan dapat dilihat pada Tabel 4.9.

Tabel 4.9 Distribusi Rerata Kadar Hematokrit Subyek Kelompok Kontrol Menurut Pemeriksaan Pertama dan Kesembilan di RS X, Nopember 2011-April 2012

Variabel	Mean	SD	SE	P value	N
Kadar Hematokrit (%)					
Pemeriksaan ke 1	41,922	3,8122	0,6028	0,003	40
Pemeriksaan ke 9	40,378	4,1075	0,6495		40

Rerata kadar hematokrit pada pemeriksaan pertama adalah 41,922% dengan standar deviasi 3,8122%. Pada pemeriksaan kesembilan (hari kelima) didapat rerata kadar hematokrit adalah 40,378% dengan standar deviasi 4,1075%. Hasil uji statistik didapatkan nilai 0,003. Penelitian dinyatakan signifikan apabila $p \text{ value} < 0,05$, maka dapat disimpulkan ada perbedaan yang signifikan antara kadar hematokrit pemeriksaan pertama dan kesembilan pada kelompok kontrol. Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 2.

Distribusi rerata kadar hematokrit pada pemeriksaan pertama subyek kelompok perlakuan dan kontrol dapat dilihat pada Tabel 4.10.

Tabel 4.10 Distribusi Rerata kadar Hematokrit Pada Pemeriksaan Pertama Subyek Menurut Kelompok di RS X , Nopember 2011-April 2012

Kelompok	Mean	SD	SE	P value	N
Kadar Hematokrit (%)					
Perlakuan	40,680	4,9684	0,7856	0,213	40
Kontrol	41,922	3,8122	0,6028		40

Rerata kadar hematokrit pada pemeriksaan pertama subyek yang mendapatkan perlakuan adalah 40,680% dengan standar deviasi 4,9684%, sedangkan untuk subyek pada kelompok kontrol rerata kadar hematokrit pada pemeriksaan pertama adalah 41,922% dengan standar deviasi 3,8122%. Hasil uji statistik didapatkan nilai $p=0,213$. Penelitian dinyatakan signifikan apabila $p \text{ value} < 0,05$, maka dapat disimpulkan tidak ada perbedaan yang signifikan kadar hematokrit pada pemeriksaan pertama antara subyek yang mendapatkan perlakuan dengan kelompok kontrol. Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 2.

Distribusi rerata kadar hematokrit pada pemeriksaan akhir (keenam pada kelompok perlakuan dan kesembilan pada kelompok kontrol) dapat dilihat pada Tabel 4.11.

Tabel 4.11 Distribusi Rerata Kadar Hematokrit Pada Pemeriksaan Akhir Subyek Menurut Kelompok di RS X , Nopember 2011-April 2012

Kelompok	Mean	SD	SE	P value	N
Kadar Hematokrit (%)					
Perlakuan	39,318	4,7649	0,7534	0,290	40
Kontrol	40,378	4,1075	0,6495		

Rerata kadar hematokrit pada pemeriksaan keenam subyek yang mendapatkan perlakuan adalah 39,318% dengan standar deviasi 4,7649%, sedangkan pada pemeriksaan kesembilan untuk subyek pada kelompok kontrol rerata kadar hematokrit pada pemeriksaan akhir adalah 40,378% dengan standar deviasi 4,1075%. Hasil uji statistik didapatkan nilai $p=0,290$. Penelitian dinyatakan signifikan apabila $p \text{ value} < 0,05$, maka dapat disimpulkan tidak ada perbedaan yang signifikan kadar trombosit pada pemeriksaan akhir antara subyek yang mendapatkan perlakuan dengan kelompok kontrol. Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 2.

4.1.3.3 Lama Rawat Inap

Distribusi rerata lama rawat inap pada kelompok perlakuan dan kontrol dapat dilihat pada Tabel 4.12.

Tabel 4.12 Distribusi Rerata Lama Rawat Inap Pada Subyek Menurut Kelompok di RS X , Nopember 2011-April 2012

Kelompok	Mean	SD	SE	P value	N
Lama rawat inap (hari)					
Perlakuan	3,48	0,599	0,095	0,0001	40
Kontrol	5,38	0,667	0,106		

Rerata lama rawat inap pada subyek yang mendapatkan perlakuan adalah 3,48 hari dengan standar deviasi 0,599 hari, sedangkan untuk subyek pada kelompok kontrol rata-rata lama rawat inap adalah 5,38 hari dengan standar deviasi 0,667 hari. Hasil uji statistik didapatkan nilai $p=0,0001$. Penelitian dinyatakan signifikan apabila $p \text{ value} < 0,05$, maka dapat disimpulkan ada perbedaan yang signifikan lama rawat inap antara subyek yang mendapatkan perlakuan dengan kelompok kontrol. Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 2.

4.2 Pembahasan

4.2.1 Uji Toksisitas Akut

Menurut kriteria Loomis (1978), hasil tersebut memiliki makna toksikologi bahwa potensi ketoksikan akut sediaan uji yang berupa kapsul ekstrak daun *C. papaya* termasuk dalam kategori praktis tidak toksik ($>15 \text{ g/kg bb}$).

4.2.2 Karakteristik Subyek

Jumlah populasi pasien demam dengue di RS X selama Nopember 2011–April 2012 adalah 464 orang namun tidak seluruhnya memenuhi kriteria inklusi penelitian ini, sehingga diperlukan waktu hingga 6 bulan untuk mencapai jumlah sampel yang ditentukan. Penelitian ini menggunakan subyek dengan umur 15-55 tahun karena menurut data Ditjen PP & PL tahun 2009 proporsi pasien demam dengue mengalami perubahan dari mayoritas umur 5-14 tahun menjadi lebih dari 15 tahun (Pusat Data dan Surveilans Kemenkes RI, 2010). Pembagian kategori umur subyek menjadi 15-44 tahun dan 45-55 tahun sesuai dengan pembagian yang dibuat oleh PPM-PLP (Abednego, 1997). Penelitian ini tidak menggunakan subyek umur kurang dari 15 tahun dan lebih dari 55 tahun karena kurangnya kepatuhan minum obat pada pasien anak dan geriatri.

Berdasarkan Tabel 4.2 kategori umur subyek sebagian besar adalah 15-44 tahun yaitu sebanyak 72 orang (90%) sedangkan 45-55 tahun sebanyak 8 orang (10%). Hal ini sesuai dengan data yang menunjukkan bahwa demam dengue kini bukan hanya menyerang anak, namun juga banyak pada dewasa karena adanya

kemudahan transportasi yang meningkatkan ekspansi geografis virus dengue seperti tertulis dalam *Guidelines* WHO tahun 2009 (WHO, 2009). Dari data PPM-PLP 1996 kasus DBD tahun 1991-1995 diketahui bahwa rata-rata risiko terbesar untuk terserang penyakit DBD adalah pada kelompok umur 5-14 tahun dengan rata-rata proporsi sebesar 48,8%. Proporsi kelompok umur 5-14 tahun tersebut cenderung menurun, yaitu dari 52% pada tahun 1991 menjadi 46% pada tahun 1995, sedangkan kelompok usia 15-44 tahun cenderung meningkat dari 25% pada tahun 1991 hingga 30% pada tahun 1994. Usia lebih dari 45 tahun cenderung menurun dari 9% pada tahun 1991 menjadi 4% pada tahun 1995. (Abednego, 1997). Distribusi umur subyek dalam penelitian ini juga sesuai dengan data persentase kasus DBD berdasarkan kelompok umur tahun 1993-2009 yang menunjukkan peningkatan jumlah kasus pada kategori umur lebih dari 15 tahun (Pusat Data dan Surveilans Kemenkes RI, 2010).

Berdasarkan Tabel 4.3 diketahui bahwa subyek laki-laki lebih banyak daripada perempuan yaitu 45 subyek laki-laki (56,25%) dan 35 subyek perempuan (43,75%). Hal ini sesuai dengan pernyataan WHO dalam analisis regional tentang perbedaan angka kejadian demam dengue di negara-negara Asia (Anker, M., 2011) bahwa angka kejadian dengue pada laki-laki lebih banyak daripada perempuan yang kemungkinan berhubungan dengan pajanan (*exposure*) laki-laki terhadap nyamuk vektor dengue lebih besar saat di tempat kerja atau perjalanan. Menurut data PPM-PLP tahun 1996, laki-laki dan perempuan mempunyai risiko yang tidak berbeda bermakna untuk terserang penyakit DBD. Risiko pada laki-laki sebesar 50,8% sedangkan pada perempuan sebesar 49,2%. (Abednego, 1997). Data tahun 2008 juga masih menunjukkan hal yang sama pada distribusi kasus berdasarkan jenis kelamin, persentase laki-laki dan perempuan hampir sama yaitu laki-laki sebanyak 10.463 orang (53,78%) sedangkan perempuan 8.991 orang (46,23%). Hal ini menggambarkan bahwa risiko terkena DBD untuk laki-laki dan perempuan hampir sama, tidak tergantung jenis kelamin.

4.2.3 Jumlah Trombosit

Trombositopenia yang sering ditemukan pada demam dengue diduga akibat meningkatnya destruksi trombosit dan depresi fungsi megakariosit. Trombositopenia dan gangguan fungsi trombosit serta kelainan sistem koagulasi juga berperan sebagai penyebab terjadinya perdarahan pada DBD (Sungkar, S., 2002).

Berdasarkan gambar 4.2 dapat diketahui bahwa kenaikan jumlah trombosit subyek pada kelompok perlakuan sebagian besar naik pada pemeriksaan keenam atau pada hari perawatan ke 3, sedangkan pada gambar 4.3 dapat dilihat bahwa kenaikan jumlah trombosit subyek pada kelompok kontrol sebagian besar naik pada pemeriksaan kesembilan atau pada hari perawatan ke 5. Maka ditentukan bahwa yang dibandingkan pada kelompok perlakuan adalah pemeriksaan pertama dengan keenam, sedangkan kelompok kontrol adalah pemeriksaan pertama dengan kesembilan.

Dari Tabel 4.4 diketahui bahwa jumlah trombosit subyek pada kelompok perlakuan mengalami kenaikan yang bermakna antara pemeriksaan pertama dan keenam. Sedangkan pada Tabel 4.5 jumlah trombosit subyek pada kelompok kontrol mengalami kenaikan yang bermakna antara pemeriksaan pertama dan kesembilan. Dari Tabel 4.6 terlihat bahwa subyek pada kelompok perlakuan dan kontrol memiliki rerata jumlah trombosit yang setara pada pemeriksaan pertama. Namun dari Tabel 4.7 jumlah trombosit rata-rata pada pemeriksaan akhir subyek kelompok perlakuan lebih tinggi daripada kelompok kontrol dan perbedaannya bermakna.

Hasil ini menguatkan penelitian-penelitian sebelumnya bahwa ekstrak daun *C. papaya* dapat meningkatkan jumlah trombosit seperti yang dilakukan pada mencit yang menunjukkan terjadi peningkatan jumlah trombosit pada mencit yang diberi ekstrak daun *C. papaya* (Sathasivam, et al., 2009). Penelitian terdahulu juga telah dilakukan pada manusia, berupa laporan kasus pemberian ekstrak daun *C. papaya* pada seorang pasien demam dengue (Ahmad, et al., 2011) serta uji klinik pemberian ekstrak daun *C. papaya* pada 12 pasien yang menunjukkan

peningkatan jumlah trombosit lebih daripada 12 pasien kelompok kontrol (Hettige, S., 2008). Kelebihan penelitian ini adalah jumlah sampel yang lebih besar; Hettige menggunakan total sampel 12 orang dan tidak ada kelompok kontrol sedangkan dalam penelitian ini digunakan total sampel 80 orang yang terdiri dari 40 subyek kelompok perlakuan dan 40 subyek kelompok kontrol. Pada penelitian Hettige (2008) tidak dilakukan penilaian terhadap parameter hematokrit, sedangkan pada penelitian ini parameter yang diteliti adalah trombosit dan hematokrit. Kriteria inklusi penelitian ini juga berbeda dengan penelitian Hettige. Subyek penelitian Hettige adalah pasien rawat jalan dan usia lebih dari 5 tahun. Sedangkan pada penelitian ini menggunakan pasien rawat inap dengan usia 15-55 tahun. Penelitian ini menggunakan subyek dewasa karena menurut data epidemiologi saat ini pasien demam dengue sebagian besar adalah usia lebih dari 15 tahun (Pusat Data dan Surveilans Epidemiologi Kemenkes RI, 2010). Penelitian ini tidak menggunakan subyek umur kurang dari 15 tahun dan lebih dari 55 tahun karena pasien anak dan usia lanjut karena menghindari ketidakpatuhan subyek sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya putus uji. Perlakuan yang diberikan juga berbeda; dalam penelitian oleh Hettige (2008) dan laporan kasus oleh Ahmad, et al. (2011) perlakuan yang diberikan berupa ekstrak cair yang dibuat dari daun *C. papaya* segar, sedangkan dalam penelitian ini berupa kapsul ekstrak daun *C. papaya* yang lebih mudah dikonsumsi oleh pasien, tidak terasa pahit dan lebih praktis dalam penyediaannya.

4.2.4 Kadar Hematokrit

Dari Tabel 4.8 diketahui bahwa kadar trombosit subyek pada kelompok perlakuan mengalami penurunan yang bermakna antara pemeriksaan pertama dan keenam. Sedangkan pada Tabel 4.9 jumlah trombosit subyek pada kelompok kontrol mengalami penurunan yang bermakna antara pemeriksaan pertama dan kesembilan. Dari Tabel 4.10 terlihat bahwa subyek pada kelompok perlakuan dan kontrol memiliki rerata kadar hematokrit yang setara pada pemeriksaan pertama. Pada Tabel 4.11 terlihat bahwa subyek pada kelompok perlakuan dan kontrol memiliki rerata kadar hematokrit yang setara pada pemeriksaan akhir.

Pada penelitian Hettige (2008) maupun uji pra klinik pada mencit tidak dilakukan penilaian pengaruh daun *C. papaya* terhadap kadar hematokrit. (Hettige, 2008; Sathasivam, 2009). Ini menjadi kelebihan penelitian ini karena kadar hematokrit juga merupakan kriteria laboratoris selain dari jumlah trombosit untuk menentukan kriteria pemulangan pasien (WHO, 2009). Kadar hematokrit yang meningkat pada pasien demam dengue menunjukkan terjadinya kebocoran/perembesan cairan intravaskular ke ekstrasvaskular akibat peningkatan permeabilitas pembuluh darah namun bagian padatnya tetap di dalam pembuluh darah (Ganong, 2003) sehingga dapat menyebabkan syok (Khongphatthanayothin, A., 2008) . Penelitian ini menunjukkan kapsul ekstrak daun *C. papaya* dapat mempertahankan stabilitas kadar hematokrit pada nilai normal yaitu 37-43%.

4.2.5 Lama Rawat Inap

Menurut kriteria laboratoris pasien DBD dipulangkan apabila jumlah trombosit cenderung meningkat dan hematokrit stabil. (WHO, 2009). Gambar 4.5 menunjukkan lama rawat inap subyek pada kelompok perlakuan sebagian besar adalah 3 hari. Gambar 4.6 menunjukkan lama rawat inap subyek kelompok kontrol sebagian besar adalah 5 hari. Berdasarkan Tabel 5.12 rerata lama rawat inap pada kelompok perlakuan adalah 3,48 hari dengan standar deviasi 0,599 hari. Sedangkan kelompok kontrol adalah 5,38 hari dengan standar deviasi 0,667 hari. Penelitian ini membuktikan bahwa kapsul ekstrak daun *C. papaya* dapat mempersingkat lama rawat inap pasien demam dengue. Dengan berkurangnya lama rawat inap maka biaya perawatan juga dapat diperkecil. Lama rawat inap pada kelompok kontrol sesuai dengan penelitian Pardosi (2012) yang menyatakan lama rawat inap pasien demam dengue adalah $5,66 \pm 2,377$ hari. Pada penelitian oleh Tai (1999) didapatkan lama rawat inap pasien demam dengue di Singapura yaitu $4,2 \pm 1,5$ hari. (Tai, et al., 1999). Pada penelitian Hettige (2008) menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun *Carica papaya* L. dapat mempercepat pemulihan pasien demam dengue apabila segera diberikan pada fase awal demam dengue sehingga tidak perlu dirawat inap (Hettige, 2008).

Hal ini disebabkan karena kapsul ekstrak daun *Carica papaya* L. dapat mempercepat peningkatan jumlah trombosit dan menurunkan kadar hematokrit yang merupakan kriteria laboratoris untuk pemulangan pasien. (WHO, 2009).

4.2.6 Keterbatasan Penelitian

Setelah melaksanakan penelitian, peneliti menyadari terdapat beberapa hal yang menjadi keterbatasan penelitian ini. Untuk memenuhi jumlah sampel yang dibutuhkan diperlukan waktu yang cukup lama yaitu sekitar 6 bulan. Lamanya waktu penelitian ini disebabkan keterbatasan jumlah pasien demam dengue di lokasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi penelitian ini. Dalam penelitian ini, peneliti hanya mendampingi dokter penyakit dalam yang merawat pasien. Sehingga terdapat kesulitan untuk memastikan kepatuhan subyek untuk tidak mengonsumsi bahan lain yang kemungkinan juga dapat mempercepat peningkatan jumlah trombosit. Peneliti juga mengalami kesulitan melakukan koordinasi antara pasien, petugas laboratorium, dokter penyakit dalam, serta perawat dalam pencarian subyek dan pemeriksaan laboratorium karena peneliti tidak setiap hari berada di lokasi penelitian. Selain itu juga ada pasien demam dengue yang dirujuk ke rumah sakit lain karena keterbatasan kapasitas rumah sakit.

4.2.7 Implikasi Dalam Bidang Kesehatan

Temuan penelitian ini, yang mendukung pendapat bahwa pemberian kapsul ekstrak daun *C. papaya* dapat membantu pengobatan demam dengue, merupakan hal yang sangat bermanfaat di tengah-tengah upaya pemerintah menurunkan angka kejadian dan angka kematian akibat demam berdarah dengue, temuan ini dapat digunakan sebagai terapi komplementer bagi pasien demam berdarah dengue terutama apabila diberikan pada fase awal demam dengue, dengan tetap dipantau perjalanan penyakitnya, dilakukan pemeriksaan laboratorium, serta diberikan terapi standar. Selama penelitian ini juga tidak ditemukan efek samping

dari kapsul ekstrak daun *C. papaya* pada pasien. Sehingga dapat diberikan kepada pasien demam dengue terutama pada fase awal, dengan gejala khas berupa demam tinggi, mendadak, disertai nyeri retroorbital (belakang bola mata), dan manifestasi perdarahan. Pemberian dianjurkan sedini mungkin, bahkan sebaiknya diberikan sebelum pasien dirawat inap karena daun *C. papaya* juga telah dikenal sebagai obat demam, namun terapi standar juga tetap diberikan. Penelitian membuktikan bahwa daun *C. papaya* memiliki efek imunostimulan dan antibakteri sehingga dapat bermanfaat juga untuk demam dengue maupun demam karena sebab lainnya. Daun *C. papaya* dapat juga digunakan dalam kombinasi dengan tanaman obat lainnya yang khasiatnya saling mendukung, seperti daun jambu yang juga memiliki aktivitas meningkatkan jumlah trombosit dan antivirus atau sambiloto yang memiliki efek antivirus dan bakteri. Kapsul ekstrak daun *C. papaya* dapat digunakan sebagai terapi komplementer terhadap pasien demam dengue. Terapi standar berupa cairan dan obat simptomatik seperti antipiretik tetap diberikan sesuai dengan standar prosedur pelaksanaan demam dengue di bidang kedokteran.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

- a. Terdapat peningkatan jumlah trombosit subyek pada kelompok perlakuan.
- b. Terdapat peningkatan jumlah trombosit subyek pada kelompok kontrol.
- c. Jumlah trombosit kelompok perlakuan mengalami peningkatan lebih tinggi daripada kelompok kontrol.
- d. Terdapat penurunan kadar hematokrit subyek pada kelompok perlakuan.
- e. Terdapat penurunan kadar hematokrit subyek pada kelompok kontrol.
- f. Tidak terdapat perbedaan kadar hematokrit kelompok perlakuan dan kontrol.
- g. Lama rawat inap pada kelompok perlakuan lebih singkat daripada kelompok kontrol.

5.2 Saran

Berdasarkan pada hasil penelitian ini, peneliti menyarankan agar :

- a. Kapsul ekstrak daun *C. papaya* dapat digunakan sebagai salah satu terapi komplementer bagi pasien demam dengue terutama pada fase awal.
- b. Dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme kerja dan zat aktif dari daun *C. papaya* yang dapat bermanfaat pada pasien demam dengue.
- c. Dikembangkan produksi obat dari bahan ekstrak daun *C. papaya* yang memenuhi standar agar dapat dikembangkan hingga menjadi fitofarmaka dan dapat ditingkatkan pemasarannya di masyarakat sebagai obat komplementer untuk pasien demam dengue.

DAFTAR PUSTAKA

- Abednego, HM. (1997). Perkembangan 5 Tahun Demam Berdarah Dengue di Indonesia. *Acta Medica Indonesiana*, 1, 5-13.
- Achmadi, U.F. (2010). Manajemen Demam Berdarah Berbasis Wilayah. *Buletin Jendela Epidemiologi*, 2, 15-20.
- Ahmad, N., Faizal, H., Ayaz, M., Abbasi, B.H., Mohammad, I., Fazal, L. (2011). Dengue Fever Treatment With *Carica papaya* Leaves Extracts. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 330-3.
- Anker, M., Arima, Y. (2011). Male-female Differences in The Number of Reported Incident Dengue Fever Cases in Six Asian Countries. *World Health Organization. Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2, 1-8.
- Bhute, P., Bunyaratve, Bramapravati. (1993). Dengue Virus and Endothelial Cell : A Related Phenomenon to Thrombocytopenia and Granulocytopenia in DHF. *South East Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 24, 246-9.
- Cabanas, J.G., Chevere, J.F. (2008). Focus On : Dengue Fever. *ACEP News*, 1-7.
- Chinoy, N.J., D'Souza, J.M., Padman, P. (1994). Effects of crude aqueous extract of *Carica papaya* seeds in male albino mice. *Reproductive Toxicology*, 8, 75-9.
- Dahlan, M.S. (2009). *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel*. Jakarta : Salemba Medika.
- Departemen Kesehatan RI. (2007). *Pedoman Pengobatan Dasar di Puskesmas*, 42-6.
- Departemen Kesehatan RI. (2007). *Pencegahan dan Pemberantasan Demam Berdarah Dengue di Indonesia*. Depkes RI.
- Diana, M. (2007). *Korelasi Antara Trombositopenia dengan Hemokonsentrasi Sebagai Faktor Predisposisi Terjadinya Syok pada Pasien Demam Berdarah Dengue Dewasa di RSUP Dr. Kariadi Semarang*. Tesis, Universitas Diponegoro.
- Duke, J.A. (1984). *Borderline Herbs*. Boca Raton : CRC Press.
- Emeruwa, A.C. (1982). Antibacterial substance from *Carica papaya* fruit extract. *Journal of Natural Products* , 45, 123-7.

- Eno, A.E., Owo, O.I., Itam, E.H., Konya, R.S. (2000). Blood pressure depression by the fruit juice of *Carica papaya* (L.) in renal and DOCA-induced hypertension in the rat. *Phytotherapy Research*, 14, 235–9.
- Funahara, Ogawa, Fujita, Okuno. (1987). Three Possible Trigger to Induce Thrombocytopenia in Dengue Virus Infection. *South East Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 118, 351-5.
- Gad, S.C., Chengelis, C.P. (1999). Acute Toxicology Testing. *Academic Press*, 7, 155-95.
- Ganong. (1998). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Jakarta. EGC.
- Gene, R.M., et al.. (1996) Anti-inflammatory and Analgesic Activity of *Baccharis trimera* : Identification of Its Active Constituents. *Planta Medica*: 62 : 146-9.
- Gill, L.S. (1992). *Ethnomedical Uses of Plants in Nigeria*. Uniben Press, Nigeria.
- Gomber, S., Ramachandran, V.G., Kumar, S., Agarwal., K.N., Gupta, P. (2000). Hematological Observations as Diagnostic Markers in Dengue Hemorrhagic Fever – A Reappraisal. *Indian Pediatrics*, 1-7.
- Gupta, O.P., Sing, S., Bani, S., Sharma, N., Malhotra, S., Gupta, B.D., Banerjee, S.K., Handa, S.S. (2000). Anti-inflammatory and anti-arthritic activities of silymarin acting through inhibition of 5-lipoxygenase. *Phytomedicine*, 7, 21–4.
- Halstead, S.B. (1988). Pathogenesis of Dengue: Challenge of Molecular Biology. *Science*, 239, 476-81.
- Harmita, Radji, M. (2004). *Analisis Hayati*. Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, Depok. 3, 49-90.
- Hastono, S.P. (2007). *Analisis Data Kesehatan*. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia: 1-106.
- Hayes, A.W. (1986). *Principles and Methods of Toxicology*. Raven Press: 1-51.
- Hettige, S. (2008). Salutary Effect of *Carica papaya* leaf extract in dengue fever patients-a pilot study. *Sri Lankan Family Physician*, 29, 17-9.
- Hewitt, H.H., Whittle, S., Lopez, S.A., Bailey, E.Y., Weaver, S.R. (2000). Topical use of papaya in chronic skin ulcer therapy in Jamaica. *West Indian Medical Journal*, 49, 32–3.
- Hosseinzadeh, H., Younesi, H.M. (2002). Antinociceptive and Anti-inflammatory Effects of *Crocus sativa* L. Stigma and Petal Extracts in Mice. *BMC Pharmacology*, 2, 7-16.

- Kardono, L.B.S., et al.. (2003). *Selected Indonesian Medicinal Plants Monographs and Description. Vol 1*. Grasindo, 167-82.
- Khare, C.P. (2007). *Indian Medicinal Plants*. Springer, India. 122-3.
- Khongphatthanayothin, A., Supachokechaiwattana, P., Pantcharoen, C. (2008). Prediction of Capillary Leakage in Patients with Dengue Virus Infection : What Else Besides Hematocrit and Platelet Counts. *Paediatrics.* , 2001, 121.
- Lei, H Y. (2007). *Immunopathogenesis of The Dengue Virus Caused Disease; presented at International Collaboration on Research Development on the Efficacy and Potential Application of Melaleuca alternifolia Concentrate (MAC) for The Treatment of Dengue Fever and Range of Population Health Issues*. Griffith University, Queensland.
- Libraty, D.H., et al.. (2007). Differing influences of virus burden and immune activation on disease severity in secondary dengue-3 infection. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 13, 125-33.
- MacLeod, A., Pieris, N.M. .(1983). Volatile Components of Papaya (*Carica papaya* L.) with Particular Reference to Glucosinolate Products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 31, 1005-8.
- Manivannan, B., Mishra, P.K., Pathak, N., Sriram, S., Bhande, S.S., Panneerdoss, S., Lohiya, N.K. (2004). Ultrastructural changes in the testis and epididymis of rats following treatment with the benzene chromatographic fraction of the chloroform extracts of the seed of *Carica papaya*. *Phytotherapy Research*, 18, 285–9.
- Moussaoui, A.E., Nijs, M., Paul, C., Wintjens, R., Vincentelli, J., Azarkan, M., Looze, Y. (2001). Revisiting the enzymes stored in the lactifers of *Carica papaya* in the context of their possible participation in the plant defence mechanism. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 58, 556–70.
- Nakasone, H.Y., Paull, R.E. (1998). *Tropical fruits*. CAB International, Wallingford, UK, 353.
- Nielsen, D.G. (2009). The Relationship of Interacting Immunological Components in Dengue Pathogenesis. *Virology Journal*, 6, 211, 3-7.
- Olaleye, S.B., et al.. (2002). Analgesic and Anti-inflammatory Activities of Root Extracts of *Securidaca longepedunculata* (Fres). *NISEB Journal*, 2, 235-40.
- Otsuki, N., Dang, N.H., Kumagai, E., Kondo, A., Iwata, S., Morimoto, C. (2010). Aqueous Extract of *Carica papaya* Leaves Exhibits Anti-Tumor Activity and Immunomodulatory Effect. *Journal of Ethnopharmacology*, 127, 760-7.

- Owoyele, B.V., Adebukola, O.M., Fumilayo, A.A., Soladeye, A.O. (2008). Anti-inflammatory Activities of Ethanolic extract of *Carica papaya* Leaves. *Inflammopharmacology*, 16, 168-73.
- Pardosi, M.U. (2012). Hubungan Nilai Trombosit dan Hematokrit dengan Lama Hari Rawat Pasien Demam Dengue di Ruang C2 Melati RSUD Dr. M. Yunus Bengkulu Tahun 2009, 1-14.
- Purnama, S.G. (2010). *Epidemiologi DBD di Indonesia*. Universitas Udayana, 1-25.
- Pusat Data dan Surveilans Epidemiologi Kementerian Kesehatan. (2010). *Demam Berdarah Dengue di Indonesia Tahun 1968-2009*. Buletin Jendela Epidemiologi, 2, 1-14.
- Romasi, E.F., Karina, J., Parhusip, A.J.N. (2011). Antibacterial Activity of Papaya Leaf Extracts Against Pathogenic Bacteria. *Makara, Teknologi*, 15, 2, 173-7.
- Rimbach, G., Guo, Q., Akiyama, T., Matsugo, S., Moini, H., Virgili, F., Packer, L. (2000). Ferric nitriloacetate induced DNA and protein damage: inhibitory effect of a fermented papaya preparation. *Anticancer Research*, 20, 2907-14.
- Sathasivam, K., Ramanadhan, S., Mansor, S.M., Haris, M.R., Wernsdorfer, W.H. (2009). Thrombocyte counts in mice after the administration of papaya leaf suspension. *The Middle European Journal of Medicine*, 121, 19-22.
- Satrija, F., Nansen, P., Murtini, S., He, S. (1995). Anthelmintic activity of papaya latex against patent *Heligmosoides polygyrus* infections in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 48, 161-4.
- Satrija, F., Nansen, P., Bjorn, H., Murtini, S., He, S. (1994). Effect of papaya latex against *Ascaris suum* in naturally infected pigs. *Journal Helminthology*, 68, 343-6.
- Suaya, J. (2008). Dengue Disease and Economic Impact. Dengue Hemorrhagic Fever in Indonesia. *Dengue Report: Asia-Pacific Dengue Program Managers Meeting*. , Geneva: World Health Organization.
- Sudjana, P. (2010). Diagnosis Dini Penderita Demam Berdarah Dengue Dewasa. *Buletin Jendela Epidemiologi*, 2, 21-5.
- Sungkar, S. (2002). *Demam Berdarah Dengue*. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan IDI.
- Swaminathan, S., Navin, K. (2003) . Viral Vaccines for Dengue: The Present and The Future, *Dengue Buletin*, 27.

- Tai, D.Y.H., Chee, Y.C., Chan, K.W. (1999). The Natural History of Dengue Illness Based on A Study of Hospitalized Patients in Singapore. *Singapore Medical Journal*, 40.
- Tang, C.S. (1979). New Macrocyclic DELTA 1-piperideine Alkaloids from Papaya Leaves: dehydrocarpain I and II. *Phytochemistry*, 18, 651-2.
- Udoh, O., Essien, I., Udoh, F. (2005). Effects of *Carica papaya* (paw paw) seeds extract on the morphology of pituitary-gonadal axis of male Wistar rats. *Phytotherapy Research*, 19, 1065–8.
- Villegas, V.N. (1997). *Carica papaya* L. In: Coronel RE, Verheij EWM (eds) Edible fruits and nuts. *Wageningen University, The Netherlands*, 1, 447.
- Wali, T.M., Tambunan, K.L., Nelwan, R.H.H., Herdiman T.P., Hendarwanto., Mulyono, Zulkarnain, I. (1998). The Role of Platelet Antibody and Bone Marrow in Adult Denguehemorrhagic Fever with Thrombocytopenia. *Medical Journal of Indonesia*, 7, 4.
- Wahjoedi, B. (1998). Safety Use of Traditional Medicine. *Berita Iptek*, 39(3), 95-105.
- Watson B. (1997). Agronomy/agroclimatology notes for the production of papaya. *MAFFA, Australia*, 187.
- Wilson, R.K., Kwan, T.K., Kwan, C.Y., Sorger, G.J. (2002). Effects of papaya seed extract and benzyl isothiocyanate on vascular contraction. *Life Sci*, 71, 497–507.
- Wiwanitkit, V.; Manusvanich, P. (2004). Can Hematocrit and Platelet Determination on Admission Predict Shock in Hospitalized Children with Dengue Hemorrhagic Fever? A Clinical Observation from a Small Outbreak. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 10, 65.
- World Health Organization. (2004). *Dengue fever in Indonesia*. Dengue Guideline.
- World Health Organization. (2008). *Dengue Hemorrhagic Fever in Indonesia. Dengue Report: Asia-Pacific Dengue Program Managers Meeting*. World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization. (2009). *Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control – New Edition*. World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization. (1999). *Guidelines for Treatment of Dengue Fever/Dengue Haemorrhagic Fever in Small Hospitals*. World Health Organization.

World Health Organization Regional Publications. (1998). *Medicinal Plants in The South Pacific*. World Health Organization Regional Publications, Western Pacific Series, 19, 35-6.

Xu, H, et al.. (2006). Serotype 1-Specific Monoclonal Antibody-Based Antigen Capture Immunoassay for Detection of Circulating Nonstructural Protein NS1 : Implications for Early Diagnosis and Serotyping of Dengue Virus Infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 8, 2872-8.

Yussanti, N., Salamah, M., Kuswanto, H. (2011). *Pemodelan Wabah Demam Berdarah Dengue (DBD) di Jawa Timur Berdasarkan Faktor Iklim dan Sosio-ekonomi Dengan Pendekatan Regresi panel Semiparametrik*. FMIPA ITS. <http://www.its.ac.id>

Zunjar, V., Mammed, D., Trivedi, B.M., Daniel, M., (2011). Pharmacognostic, Physicochemical, and Phytochemical Studies on *Carica papaya* Linn. Leaves. *Pharmacognosy Journal*, 3, 5-8.

<http://entomology.ucdavis.edu/news/images/aedesegyptihighres.jpg>

thumbs.dreamstime.com/thumblarge_362/1233746251eyZ71Q.jpg

http://1.bp.blogspot.com/_WpfJZIY165I/SgQlheKVqYI/AAAAAAAAABkc/W6hM-K1Q8tU/s400/Carica_papaya_-_Papaya.jpg

Lampiran 1. Perhitungan Uji Toksisitas Akut

Dengan metode Weil, nilai LD₅₀ dapat ditentukan berdasarkan rumus :

$$\text{Log } m = \text{Log } D + d (f+1)$$

Dimana :

m = Nilai LD₅₀

D = dosis terkecil yang digunakan

d = log dari kelipatan dosis (log R)

f = suatu faktor dalam tabel Weil

Pada tabel Weil , untuk jantan dengan deret kematian 1,2,2,3 tidak didapatkan nilai f. Sehingga untuk deret kematian mencit jantan diubah dengan deret kematian yang mendekati 1,2,2,3 yaitu 1,2,2,4. Dengan demikian diperoleh nilai f sebesar 0,833. Sehingga dapat dimasukkan dalam perhitungan sebagai berikut :

$$\text{Log LD}_{50} = \text{log } D + \text{log } 2 (f+1)$$

$$\text{Log LD}_{50} = \text{log } 6,25 + \text{log } 2 (0,833 + 1)$$

$$\text{Log LD}_{50} = 0,7959 + 0,301 (0,833 + 1)$$

$$\text{Log LD}_{50} = 0,7959 + 0,301 (1,833)$$

$$\text{Log LD}_{50} = 0,7959 + 0,551$$

$$\text{Log LD}_{50} = 1,347$$

$$\text{LD}_{50} = 22,25 \text{ g/kg bb}$$

Sedangkan untuk betina dengan deret kematian 2,1,2,4 tidak didapatkan nilai f . Sehingga untuk deret kematian mencit jantan diubah dengan deret kematian yang mendekati 2,1,2,4 yaitu 2,1,3,4. Dengan demikian diperoleh nilai f sebesar 0,75. Sehingga dapat dimasukkan dalam perhitungan sebagai berikut :

$$\text{Log LD}_{50} = \log D + \log 2 (f+1)$$

$$\text{Log LD}_{50} = \log 6,25 + \log 2 (0,75 + 1)$$

$$\text{Log LD}_{50} = 0,7959 + 0,301 (0,75 + 1)$$

$$\text{Log LD}_{50} = 0,7959 + 0,301 (1,75)$$

$$\text{Log LD}_{50} = 0,7959 + 0,52675$$

$$\text{Log LD}_{50} = 1,32263$$

$$\text{LD}_{50} = 21,02 \text{ g/kg bb}$$

Dari hasil perhitungan di atas dapat disimpulkan bahwa nilai LD_{50} ekstrak daun *Carica papaya* L. diperoleh sebesar 22,25 g/kgbb pada jantan dan 21,02 g/kgbb pada betina. Menurut kriteria Loomis (1978), hasil tersebut memiliki makna toksikologi bahwa potensi ketoksikan akut sediaan uji yang berupa ekstrak daun *Carica papaya* L. termasuk dalam kategori praktis tidak toksik (>15 g/kg bb).

Lampiran 2. Data subyek

Kelompok Intervensi					Jumlah Trombosit									Kadar Hematokrit								
No	Sex	Umur	Rawat	Naik	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	Ht1	Ht2	Ht3	Ht4	Ht5	Ht6	Ht7	Ht8	Ht9
1	L	30	5	5	88	86	85	80	113	163	145	157	213	48.7	47.5	46.3	45.2	44.7	42.8	42.8	40	42
2	L	31	4	4	56	52	40	71	83	112	115			42.3	43.3	39.5	40.3	39.4	37.5	37.5		
3	L	44	5	6	69	64	61	60	69	123	125	180	187	40.4	42.5	39.4	38	37	37	34.4	36.7	38
4	L	41	4	6	128	125	122	121	120	135	138			37.1	41	42.8	42.5	42.4	40.7	40.7		
5	P	20	4	6	133	132	131	129	144	188	190			35.7	39.7	33.3	35.6	36.6	34.9	34.9		
6	L	25	3	6	42	44	38	35	52	77				44.3	45.1	46.7	43.9	44.4	43.3			
7	L	38	4	2	13	15	18	21	31	96	101			37.5	37.5	37.5	38.5	35.6	35.6	35.4		
8	P	15	3	6	161	150	141	139	137	170				42.6	42.9	40.9	39.4	38.2	38.2			
9	P	24	3	4	56	50	44	54	60	71				45.2	46.1	43.3	43.9	42.8	42.8			
10	L	23	3	6	113	111	106	104	100	118				38.4	45.2	40	41.1	42.8	42.8			
11	L	30	4	6	127	120	116	115	110	148	167			44	45	39.3	36.7	40.3	41.2	44.5		
12	P	18	3	5	84	80	70	67	80	99				38.1	43.5	37.2	38.4	37.3	37.3			
13	L	30	4	6	104	103	103	101	100	166	179			43.2	45	41.5	40.1	43.2	42.4	43.7		
14	P	21	4	3	123	120	129	135	149	180	197			31.7	38.3	31.5	33.6	32.2	31.2	33.1		
15	L	36	3	3	141	140	142	156	164	164				40.7	45.2	40.4	41.9	42	41.6			
16	P	18	3	3	72	68	85	99	110	130				27.9	35.3	26.9	28.9	24.6	26.5			
17	P	28	3	3	108	100	118	136	145	155				41.5	45.5	43	44.1	45.7	43.6			
18	L	45	3	5	118	115	111	100	119	123				41	44.6	40.5	42.1	43.8	43.8			
19	P	24	3	3	142	140	163	165	167	169				34.6	28.9	34.5	36.5	36	34			
20	P	37	4	3	110	106	117	126	127	157	159			41	45	38.3	36.9	38.2	37.2	37.8		
21	P	23	3	3	63	60	66	80	87	111				37.2	45.2	37.3	39.5	38.7	37.2			
22	L	54	3	3	125	120	137	140	145	149				47.6	45.5	42.7	44.1	43.6	43.1			
23	L	15	3	6	143	137	136	134	130	139				43.2	45.7	41.8	40.1	39	40.6			
24	P	22	3	6	133	130	124	120	116	140				43.5	44.9	39.3	38.7	37.6	37.7			

25	P	15	4	6	90	87	81	80	78	170	180			40.7	42	36.1	38	37.3	37.3	37.8		
26	P	25	3	3	139	130	152	160	163	169				35	42	41.7	41.5	40.6	40			
27	L	19	4	5	141	137	128	125	132	133	168			41.4	43.7	37.4	36.9	36.7	36.7	32.3		
28	L	23	3	6	118	115	111	110	108	132				51.2	49.3	50.2	48.3	48.8	48.8			
29	L	18	3	4	40	35	32	39	62	62				43	41.4	43.2	41.8	46.1	46.1			
30	P	15	4	4	30	21	23	37	53	111	134			38	40	36.7	35.6	38	35.5	35.9		
31	L	29	3	4	69	65	62	79	86	94				43.7	45.1	41.6	38.5	39.4	39.4			
32	L	23	3	4	63	62	62	71	87	90				46.4	36.4	42.5	39.3	44.4	44.4			
33	L	48	3	4	118	117	111	118	125	130				46.3	45.9	44.2	44.7	44.1	47.2			
34	L	24	3	4	53	50	48	72	89	94				40.9	42.7	42.5	39.8	42	42			
35	P	31	3	5	124	120	114	114	115	132				44.4	47.2	38.1	34.9	35.1	35.1			
36	L	51	4	3	25	10	13	15	38	88	88			47.7	49.8	51.6	45.7	48.9	45.5	48.7		
37	P	20	4	5	110	108	93	90	153	177	197			29.8	36.6	31.6	30.7	29.4	29.4	31.6		
38	P	32	3	6	95	92	91	90	86	113				34.1	36.9	35.8	34.7	34.4	34.4			
39	L	27	4	6	144	140	137	135	132	189	198			42.6	45.2	43.4	42.5	42.3	40.6	40.6		
40	L	22	4	6	122	120	118	116	114	146	167			40.7	42.6	38	40	37.3	37.3	39.4		
		27.85	3.475		98.33	94.425	94.475	96.475	106.98	133.88	155.76	168.5	200	40.833	42.88	39.963	39.456	39.773	39.318	38.312	38.35	40

Kelompok Kontrol					Jumlah Trombosit													Kadar Hematokrit												
	Sex	U	R	Naik	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	T13	Ht1	Ht2	Ht3	Ht4	Ht5	Ht6	Ht7	Ht8	Ht9	Ht10	Ht11	Ht12	Ht13
1	L	40	7	6	74	70	65	64	58	67	78	94	110	112	113	146	161	43.7	42	36.6	38.2	36.9	36.8	38.8	37.2	38.7	37.9	36.8	37	34.2
2	P	32	5	9	107	100	97	86	72	70	68	65	108					38.5	44.3	36.4	37.9	35.9	38.9	38.7	36.9	35.9				
3	L	53	5	3	115	100	116	130	131	140	153	145	150					39.2	45.2	38.1	39.9	40.4	38.7	36.2	38.5	36.2				
4	P	15	5	5	81	79	76	74	100	105	136	117	120					33.5	44.7	39	39.2	35.7	37.8	36.1	38.1	36.1				
5	P	28	5	5	61	45	27	24	28	35	37	57	68					37.5	42.1	37.7	38.8	37.5	38.2	38.6	39.1	35.5				
6	L	31	7	9	100	97	89	88	88	80	93	90	122	112	109	115	122	38.1	43.5	34.3	42.1	31.8	37.9	30	36.5	32.5	37.8	30.1	35.7	36.8
7	L	29	5	7	95	93	95	92	95	90	128	129	130					44.6	43.6	42.2	46.5	47.8	45.8	47	43.1	45.7				
8	L	22	5	7	146	140	136	132	135	130	147	146	147					48.3	48.9	49	47.6	48.5	48.7	49.3	46	49.3				
9	L	21	7	9	102	100	87	85	100	97	95	90	132	135	137	142	152	45.9	47.6	42.6	43.7	43	42	42.1	42.7	42.4	40.9	43.5	38.9	37.6
10	L	30	6	4	81	78	73	83	88	92	96	129	120	145	166			49.3	49.2	48.5	44.9	44.7	47.7	46.4	46.4	46.6	44.5	47.1		
11	P	44	6	5	50	36	35	34	57	62	55	65	83	95	113			36.7	33.7	34.7	35.7	39.1	39	39	38.4	37.7	39.5	39.8		
12	P	44	6	5	128	120	119	113	130	135	119	145	163	164	163			43.8	47.2	41	44	41	42.3	41.4	41.9	41.9	40	42		
13	L	25	6	9	56	55	32	31	20	19	15	14	87	90	97			42.8	46.5	43	42	40.4	41.8	40.5	41.3	39.6	39.9	39.7		
14	L	51	5	9	107	100	97	95	90	88	87	80	110	110				48.3	48	44.7	43	41.8	42.8	45.1	43.1	46.4	47.4			
15	P	24	5	3	109	102	112	120	122	125	130	135	140					40.4	40	37.7	39	38.6	38.2	38.7	38	38.7				
16	L	37	5	4	97	94	91	97	109	130	117	120	125					49.5	48.2	47.3	47.9	46.5	44	43.3	43.6	43.3				
17	P	41	5	6	92	90	77	66	60	73	99	98	99					44.1	45.1	43.1	40.9	43.3	38.1	42.9	43	42.9				
18	P	27	7	9	108	100	99	97	85	82	81	80	115	117	116	115	120	44.8	46.7	40.3	42	40.3	41	40.4	42.4	42.3	41.8	41.9	42	43.2
19	P	18	5	4	81	65	41	45	55	65	75	86	88					38.4	42.3	38.1	37	37.7	38.1	39.5	39.2	37.7				
20	P	27	5	7	100	98	75	74	71	69	87	104	104					43.8	46.8	45.1	45.2	42.5	41	40.8	40.7	40.7				
21	L	55	5	5	127	125	115	100	123	130	134	132	134					39.5	44.2	39.8	42	41	41.5	40.8	40.3	40.8				
22	L	31	5	7	133	131	130	126	121	120	126	130	133					39.7	45.7	41.9	41.5	41.4	40.6	41.4	40	41.1				

23	L	21	6	9	134	130	118	114	111	107	106	107	136	140	143					40.1	46.5	38.5	39.8	38.4	36.9	36.1	36.4	36.1	40	37.3							
24	L	15	5	9	119	110	86	85	85	82	72	70	120							40.4	46.8	42.9	43.2	45.3	42	43	45	49.2									
25	L	40	5	7	140	130	107	106	104	100	128	143	155							40.8	44.6	40.4	41	43.3	42	44.8	40	45.7									
26	L	28	5	8	73	71	54	52	50	49	49	80	87							45.5	47.3	43.9	44	45.9	42.1	43.3	42.4	43.1									
27	P	19	5	5	115	110	102	100	114	136	136	117	118							39.9	43.2	38.2	37	36	36.8	37.6	37	36									
28	L	16	5	7	123	120	112	109	107	100	145	147	145							48	46.9	46.1	44	43.3	42	41.8	40.8	41.8									
29	P	31	5	5	80	75	39	32	45	61	80	108	110							38.6	42.1	41.5	38.6	43.9	40.8	38.2	39	40.9									
30	P	15	5	9	116	112	101	97	90	92	90	89	118							39.6	44	37.1	38	33.5	35	32.1	37	36.4									
31	L	24	5	6	75	70	52	51	39	40	49	58	79							42.9	45.8	43.8	45.2	41.5	39.6	41.5	38.1	38.1									
32	L	22	6	9	132	130	127	125	124	123	121	100	142	143	142					46.1	45.6	42	40	41.2	40.9	42	41.1	41.2	40	40.9							
33	L	43	5	5	103	100	89	85	97	102	114	125	130							38	44.7	39.1	39	39.6	38	40	38.9	38.9									
34	P	21	5	7	131	123	103	89	52	40	72	103	133							36.7	43.8	32.2	35.9	37.2	38.7	34.2	36.8	32.8									
35	L	16	5	9	151	133	120	124	111	130	130	108	155							41.5	45.6	44.8	45	41.6	40	41.4	43.2	42.7									
36	P	51	5	5	44	41	40	35	39	61	88	101	79							42.1	40.4	41.3	37.3	43.9	38.7	40.2	42.9	42.9									
37	L	34	5	3	29	25	36	58	60	61	65	69	70							43.6	47.6	42.4	42.9	40.8	40.2	41	40.5	40.8									
38	P	18	5	7	119	110	105	102	99	90	119	120	120							39.1	42.5	38	40	33.7	38	34.2	36.9	34.2									
39	P	31	6	9	73	75	70	67	58	45	29	27	91	92	91					42.2	47.6	40.3	39.9	42.2	41	44.6	41.3	41.9	42	40.4							
40	P	29	5	9	97	90	51	47	82	80	73	70	123							41.4	46.9	40.3	40	38.2	41	41.1	40.2	40.4									
		30	5.375		100.1	94.33	84.9	83.35	85.13	86.08	94.55	99.83	117.5	121.3	126.4	129.5	138.8			41.92	44.94	40.85	41.25	40.63	40.37	40.33	40.33	40.38	40.98	39.95	38.4	37.95					

Lampiran 3. Pola Kenormalan Distribusi Data

Tabel 1. Pola Kenormalan Distribusi Data Jumlah Trombosit, Hematokrit, dan Lama Rawat

pada Subyek Kelompok Perlakuan di RS X , Nopember 2011-April 2012

		Statistics				
		Trombosit Perlakuan 1	Trombosit Perlakuan 6	Hematokrit Perlakuan 1	Hematokrit Perlakuan 6	Lama Rawat
N	Valid	40	40	40	40	40
	Missing	0	0	0	0	0
Mean		98.33	133.88	40.680	39.318	3.48
Std. Error of Mean		6.122	5.369	.7856	.7534	.095
Median		110.00	133.50	41.000	39.700	3.00
Mode		118	94 ^a	40.7	37.3 ^a	3
Std. Deviation		38.721	33.956	4.9684	4.7649	.599
Minimum		13	62	27.9	26.5	3
Maximum		161	189	51.2	48.8	5

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

Tabel 2. Distribusi Jumlah Trombosit Pemeriksaan Pertama pada Subyek Kelompok Perlakuan di RS X , Nopember 2011-April 2012

Trombosit Perlakuan 1

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	13	1	2.5	2.5	2.5
	25	1	2.5	2.5	5.0
	30	1	2.5	2.5	7.5
	40	1	2.5	2.5	10.0
	42	1	2.5	2.5	12.5
	53	1	2.5	2.5	15.0
	56	2	5.0	5.0	20.0
	63	2	5.0	5.0	25.0
	69	2	5.0	5.0	30.0
	72	1	2.5	2.5	32.5
	84	1	2.5	2.5	35.0
	88	1	2.5	2.5	37.5
	90	1	2.5	2.5	40.0
	95	1	2.5	2.5	42.5
	104	1	2.5	2.5	45.0
	108	1	2.5	2.5	47.5
	110	2	5.0	5.0	52.5
	113	1	2.5	2.5	55.0
	118	3	7.5	7.5	62.5
	122	1	2.5	2.5	65.0
	123	1	2.5	2.5	67.5
	124	1	2.5	2.5	70.0
	125	1	2.5	2.5	72.5
	127	1	2.5	2.5	75.0
	128	1	2.5	2.5	77.5
	133	2	5.0	5.0	82.5
	139	1	2.5	2.5	85.0
	141	2	5.0	5.0	90.0
	142	1	2.5	2.5	92.5
	143	1	2.5	2.5	95.0
	144	1	2.5	2.5	97.5
	161	1	2.5	2.5	100.0
Total		40	100.0	100.0	

Tabel 3. Distribusi Jumlah Trombosit Pemeriksaan Keenam pada Subyek Kelompok Perlakuan di RS X , Nopember 2011-April 2012

Trombosit Perlakuan 6

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulativ e Percent
Valid	62	1	2.5	2.5	2.5
	71	1	2.5	2.5	5.0
	77	1	2.5	2.5	7.5
	88	1	2.5	2.5	10.0
	90	1	2.5	2.5	12.5
	94	2	5.0	5.0	17.5
	98	1	2.5	2.5	20.0
	99	1	2.5	2.5	22.5
	111	2	5.0	5.0	27.5
	112	1	2.5	2.5	30.0
	113	1	2.5	2.5	32.5
	118	1	2.5	2.5	35.0
	123	2	5.0	5.0	40.0
	130	2	5.0	5.0	45.0
	132	2	5.0	5.0	50.0
	135	1	2.5	2.5	52.5
	140	1	2.5	2.5	55.0
	146	1	2.5	2.5	57.5
	148	1	2.5	2.5	60.0
	149	1	2.5	2.5	62.5
	153	1	2.5	2.5	65.0
	155	1	2.5	2.5	67.5
	157	1	2.5	2.5	70.0
	159	1	2.5	2.5	72.5
	163	1	2.5	2.5	75.0
	164	1	2.5	2.5	77.5
	166	1	2.5	2.5	80.0
	169	2	5.0	5.0	85.0
	170	2	5.0	5.0	90.0
	177	1	2.5	2.5	92.5
	180	1	2.5	2.5	95.0
	188	1	2.5	2.5	97.5
	189	1	2.5	2.5	100.0
Total		40	100.0	100.0	

Tabel 4. Distribusi Kadar Hematokrit Pemeriksaan Pertama pada Subyek Kelompok Perlakuan di RS X , Nopember 2011-April 2012

Hematokrit Perlakuan 1

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	27.9	1	2.5	2.5	2.5
	29.8	1	2.5	2.5	5.0
	31.7	1	2.5	2.5	7.5
	34.1	1	2.5	2.5	10.0
	34.6	1	2.5	2.5	12.5
	35.0	1	2.5	2.5	15.0
	35.7	1	2.5	2.5	17.5
	37.1	1	2.5	2.5	20.0
	37.2	1	2.5	2.5	22.5
	37.5	1	2.5	2.5	25.0
	38.0	1	2.5	2.5	27.5
	38.1	1	2.5	2.5	30.0
	38.4	1	2.5	2.5	32.5
	40.3	1	2.5	2.5	35.0
	40.4	1	2.5	2.5	37.5
	40.7	3	7.5	7.5	45.0
	40.9	1	2.5	2.5	47.5
	41.0	2	5.0	5.0	52.5
	41.4	1	2.5	2.5	55.0
	41.5	1	2.5	2.5	57.5
	42.3	1	2.5	2.5	60.0
	42.6	2	5.0	5.0	65.0
	43.0	1	2.5	2.5	67.5
	43.2	2	5.0	5.0	72.5
	43.5	1	2.5	2.5	75.0
	43.7	1	2.5	2.5	77.5
	44.0	1	2.5	2.5	80.0
	44.3	1	2.5	2.5	82.5
	44.4	1	2.5	2.5	85.0
	45.2	1	2.5	2.5	87.5
	46.3	1	2.5	2.5	90.0
	47.6	1	2.5	2.5	92.5
	47.7	1	2.5	2.5	95.0
	48.7	1	2.5	2.5	97.5
	51.2	1	2.5	2.5	100.0
	Total	40	100.0	100.0	

Tabel 5. Distribusi Jumlah Trombosit Pemeriksaan Keenam pada Subyek Kelompok Perlakuan di RS X , Nopember 2011-April 2012

Hematokrit Perlakuan 6

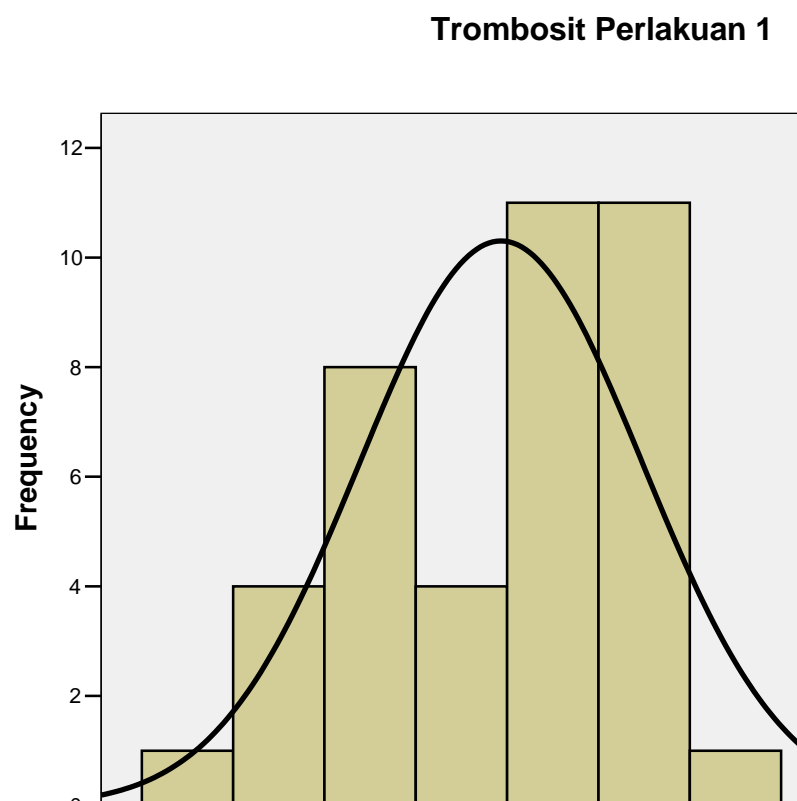
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulativ e Percent
Valid	26.5	1	2.5	2.5	2.5
	29.4	1	2.5	2.5	5.0
	31.2	1	2.5	2.5	7.5
	34.0	1	2.5	2.5	10.0
	34.4	1	2.5	2.5	12.5
	34.9	1	2.5	2.5	15.0
	35.1	1	2.5	2.5	17.5
	35.5	1	2.5	2.5	20.0
	35.6	1	2.5	2.5	22.5
	36.7	1	2.5	2.5	25.0
	37.0	1	2.5	2.5	27.5
	37.2	2	5.0	5.0	32.5
	37.3	3	7.5	7.5	40.0
	37.5	1	2.5	2.5	42.5
	37.7	1	2.5	2.5	45.0
	38.2	1	2.5	2.5	47.5
	39.4	1	2.5	2.5	50.0
	40.0	1	2.5	2.5	52.5
	40.6	2	5.0	5.0	57.5
	40.7	1	2.5	2.5	60.0
	41.2	1	2.5	2.5	62.5
	41.6	1	2.5	2.5	65.0
	42.0	1	2.5	2.5	67.5
	42.4	1	2.5	2.5	70.0
	42.8	3	7.5	7.5	77.5
	43.1	1	2.5	2.5	80.0
	43.3	1	2.5	2.5	82.5
	43.6	1	2.5	2.5	85.0
	43.8	1	2.5	2.5	87.5
	44.4	1	2.5	2.5	90.0
	45.5	1	2.5	2.5	92.5
	46.1	1	2.5	2.5	95.0
	47.2	1	2.5	2.5	97.5
	48.8	1	2.5	2.5	100.0
Total		40	100.0	100.0	

Tabel 6. Distribusi Lama Rawat Inap pada Subyek Kelompok Perlakuan di RS X , Nopember 2011-April 2012

Lama Rawat

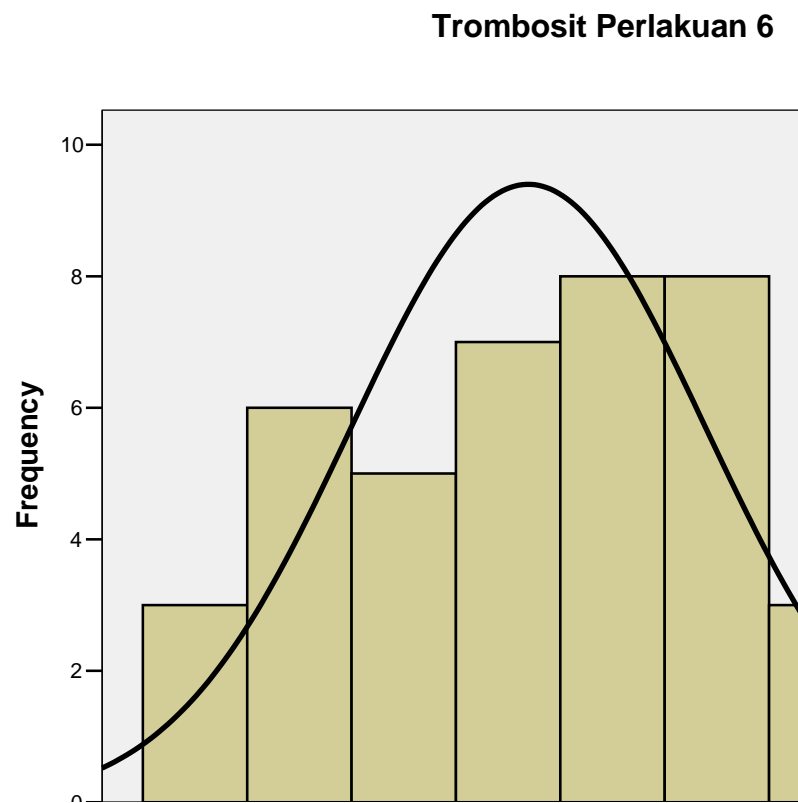
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	3	23	57.5	57.5	57.5
	4	15	37.5	37.5	95.0
	5	2	5.0	5.0	100.0
	Total	40	100.0	100.0	

Diagram 1. Histogram Data Jumlah Trombosit Pemeriksaan Pertama pada Subyek Kelompok Perlakuan di RS X , Nopember 2011-April 2012



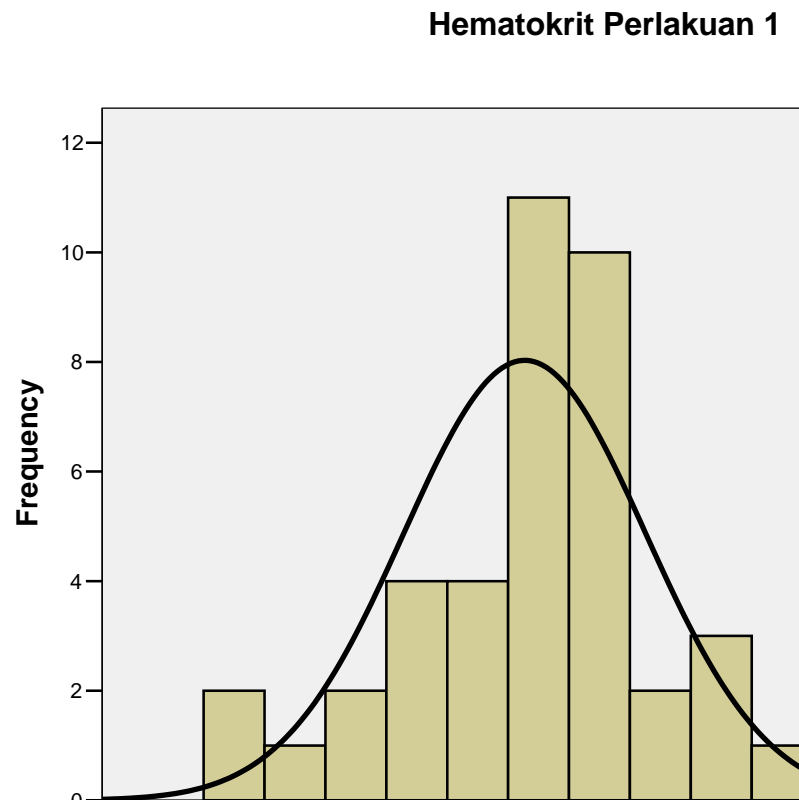
Data di atas berdistribusi dengan normal

Diagram 2. Histogram Data Jumlah Trombosit Pemeriksaan Keenam pada Subyek Kelompok Perlakuan di RS X , Nopember 2011-April 2012



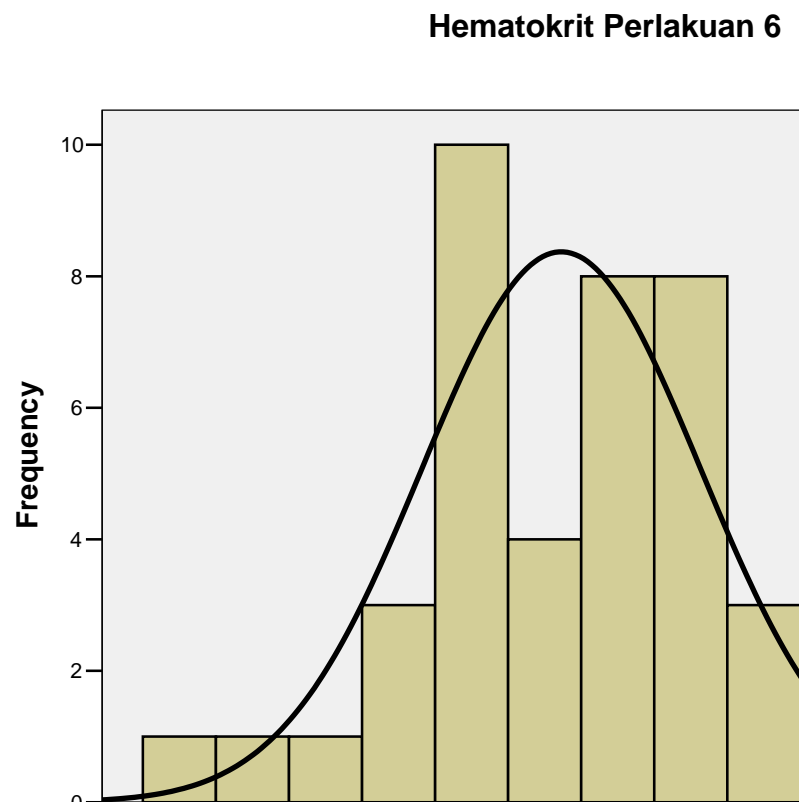
Data di atas berdistribusi dengan normal

Diagram 3. Histogram Data Kadar Hematokrit Pemeriksaan Pertama pada Subyek Kelompok Perlakuan di RS X , Nopember 2011-April 2012



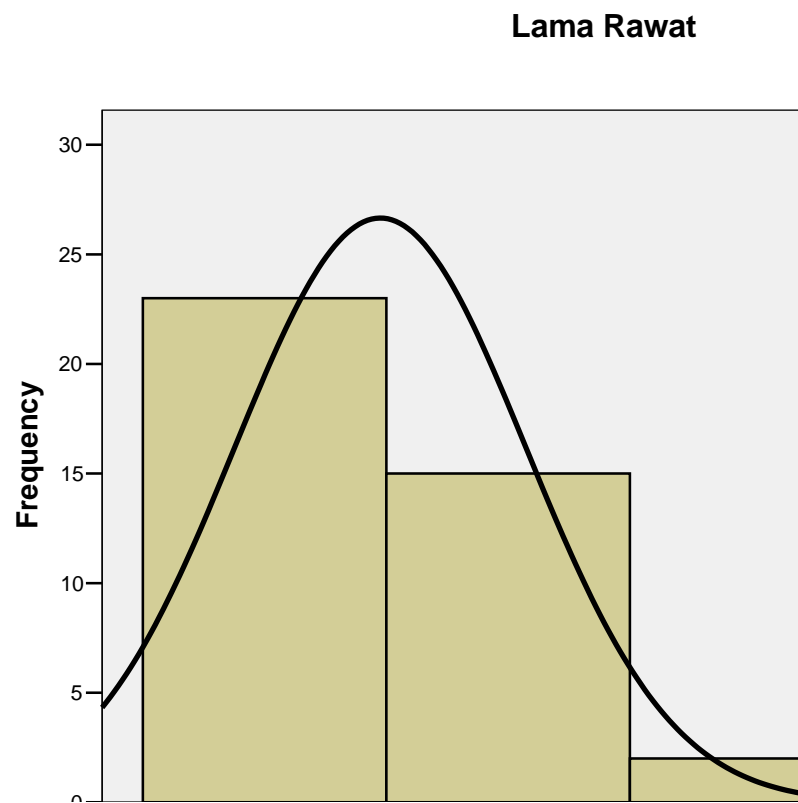
Data di atas berdistribusi dengan normal

Diagram 4. Histogram Data Kadar Hematokrit Pemeriksaan Keenam pada Subyek Kelompok Perlakuan di RS X , Nopember 2011-April 2012



Data di atas berdistribusi dengan normal

Diagram 5. Histogram Data Lama Rawat Inap pada Subyek Kelompok Perlakuan di RS X , Nopember 2011-April 2012



Data di atas berdistribusi dengan normal

Tabel 7. Pola Kenormalan Distribusi Data Jumlah Trombosit, Hematokrit, dan Lama Rawat

pada Subyek Kelompok Kontrol di RS X , Nopember 2011-April 2012

Statistics

		Trombosit Kontrol 1	Trombosit Kontrol 9	Hematokrit Kontrol 1	Hematokrit Kontrol 9	Lama Rawat
N	Valid	40	40	40	40	40
	Missing	0	0	0	0	0
Mean		100.10	117.48	41.923	40.378	5.38
Median		102.50	120.00	41.450	40.800	5.00
Mode		81	120	36.7 ^a	36.1 ^a	5
Std. Deviation		28.981	24.550	3.8122	4.1075	.667
Minimum		29	68	33.5	32.5	5
Maximum		151	163	49.5	49.3	7

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

Tabel 8. Distribusi Jumlah Trombosit Pemeriksaan Pertama pada Subyek Kelompok Kontrol di RS X , Nopember 2011-April 2012

Trombosit Kontrol 1

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulativ e Percent
Valid	29	1	2.5	2.5	2.5
	44	1	2.5	2.5	5.0
	50	1	2.5	2.5	7.5
	56	1	2.5	2.5	10.0
	61	1	2.5	2.5	12.5
	73	2	5.0	5.0	17.5
	74	1	2.5	2.5	20.0
	75	1	2.5	2.5	22.5
	80	1	2.5	2.5	25.0
	81	3	7.5	7.5	32.5
	92	1	2.5	2.5	35.0
	95	1	2.5	2.5	37.5
	97	2	5.0	5.0	42.5
	100	2	5.0	5.0	47.5
	102	1	2.5	2.5	50.0
	103	1	2.5	2.5	52.5
	107	2	5.0	5.0	57.5
	108	1	2.5	2.5	60.0
	109	1	2.5	2.5	62.5
	115	2	5.0	5.0	67.5
	116	1	2.5	2.5	70.0
	119	2	5.0	5.0	75.0
	123	1	2.5	2.5	77.5
	127	1	2.5	2.5	80.0
	128	1	2.5	2.5	82.5
	131	1	2.5	2.5	85.0
	132	1	2.5	2.5	87.5
	133	1	2.5	2.5	90.0
	134	1	2.5	2.5	92.5
	140	1	2.5	2.5	95.0
	146	1	2.5	2.5	97.5
	151	1	2.5	2.5	100.0
Total		40	100.0	100.0	

Tabel 9. Distribusi Jumlah Trombosit Pemeriksaan Kesembilan pada Subyek Kelompok Kontrol di RS X , Nopember 2011-April 2012

Trombosit Kontrol 9

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulativ e Percent
Valid	68	1	2.5	2.5	2.5
	70	1	2.5	2.5	5.0
	79	2	5.0	5.0	10.0
	83	1	2.5	2.5	12.5
	87	2	5.0	5.0	17.5
	88	1	2.5	2.5	20.0
	91	1	2.5	2.5	22.5
	99	1	2.5	2.5	25.0
	104	1	2.5	2.5	27.5
	108	1	2.5	2.5	30.0
	110	3	7.5	7.5	37.5
	115	1	2.5	2.5	40.0
	118	2	5.0	5.0	45.0
	120	4	10.0	10.0	55.0
	122	1	2.5	2.5	57.5
	123	1	2.5	2.5	60.0
	125	1	2.5	2.5	62.5
	130	2	5.0	5.0	67.5
	132	1	2.5	2.5	70.0
	133	2	5.0	5.0	75.0
	134	1	2.5	2.5	77.5
	136	1	2.5	2.5	80.0
	140	1	2.5	2.5	82.5
	142	1	2.5	2.5	85.0
	145	1	2.5	2.5	87.5
	147	1	2.5	2.5	90.0
	150	1	2.5	2.5	92.5
	155	2	5.0	5.0	97.5
	163	1	2.5	2.5	100.0
Total		40	100.0	100.0	

Tabel 10. Distribusi Kadar Hematokrit Pemeriksaan Pertama pada Subyek Kelompok Kontrol di RS X , Nopember 2011-April 2012

Hematokrit Kontrol 1

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	33.5	1	2.5	2.5	2.5
	36.7	2	5.0	5.0	7.5
	37.5	1	2.5	2.5	10.0
	38.0	1	2.5	2.5	12.5
	38.1	1	2.5	2.5	15.0
	38.4	1	2.5	2.5	17.5
	38.5	1	2.5	2.5	20.0
	38.6	1	2.5	2.5	22.5
	39.1	1	2.5	2.5	25.0
	39.2	1	2.5	2.5	27.5
	39.5	1	2.5	2.5	30.0
	39.6	1	2.5	2.5	32.5
	39.7	1	2.5	2.5	35.0
	39.9	1	2.5	2.5	37.5
	40.1	1	2.5	2.5	40.0
	40.4	2	5.0	5.0	45.0
	40.8	1	2.5	2.5	47.5
	41.4	1	2.5	2.5	50.0
	41.5	1	2.5	2.5	52.5
	42.1	1	2.5	2.5	55.0
	42.2	1	2.5	2.5	57.5
	42.8	1	2.5	2.5	60.0
	42.9	1	2.5	2.5	62.5
	43.6	1	2.5	2.5	65.0
	43.7	1	2.5	2.5	67.5
	43.8	2	5.0	5.0	72.5
	44.1	1	2.5	2.5	75.0
	44.6	1	2.5	2.5	77.5
	44.8	1	2.5	2.5	80.0
	45.5	1	2.5	2.5	82.5
	45.9	1	2.5	2.5	85.0
	46.1	1	2.5	2.5	87.5
	48.0	1	2.5	2.5	90.0
	48.3	2	5.0	5.0	95.0
	49.3	1	2.5	2.5	97.5
	49.5	1	2.5	2.5	100.0
Total		40	100.0	100.0	

Tabel 11. Distribusi Kadar Hematokrit Pemeriksaan Kesembilan pada Subyek Kelompok Kontrol di RS X , Nopember 2011-April 2012

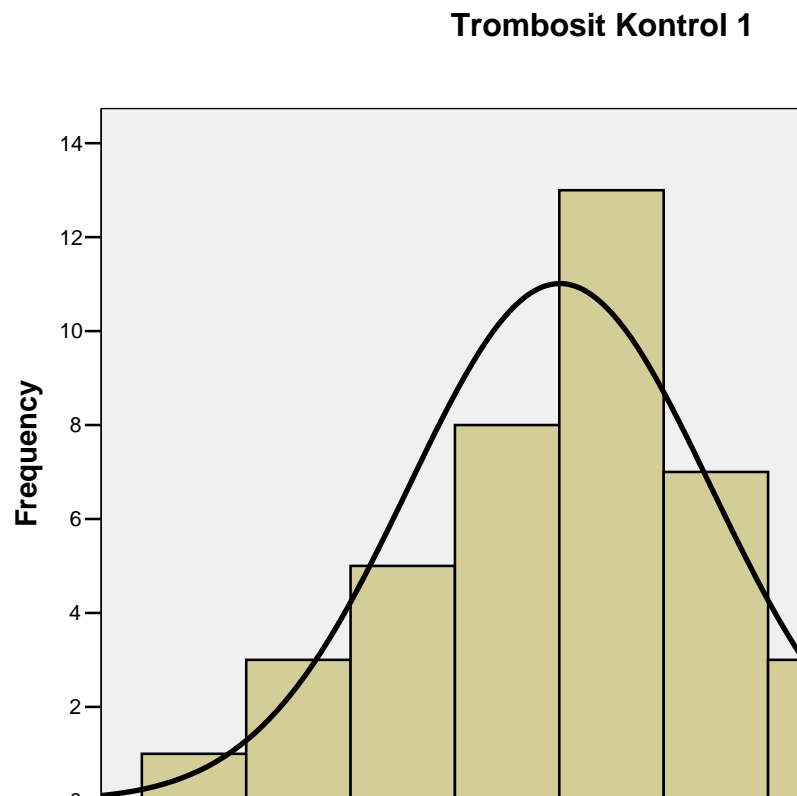
Hematokrit Kontrol 9

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulativ e Percent
Valid	32.5	1	2.5	2.5	2.5
	32.8	1	2.5	2.5	5.0
	34.2	1	2.5	2.5	7.5
	35.5	1	2.5	2.5	10.0
	35.9	1	2.5	2.5	12.5
	36.0	1	2.5	2.5	15.0
	36.1	2	5.0	5.0	20.0
	36.2	1	2.5	2.5	22.5
	36.4	1	2.5	2.5	25.0
	37.7	2	5.0	5.0	30.0
	38.1	1	2.5	2.5	32.5
	38.7	2	5.0	5.0	37.5
	38.9	1	2.5	2.5	40.0
	39.6	1	2.5	2.5	42.5
	40.4	1	2.5	2.5	45.0
	40.7	1	2.5	2.5	47.5
	40.8	2	5.0	5.0	52.5
	40.9	1	2.5	2.5	55.0
	41.1	1	2.5	2.5	57.5
	41.2	1	2.5	2.5	60.0
	41.8	1	2.5	2.5	62.5
	41.9	2	5.0	5.0	67.5
	42.3	1	2.5	2.5	70.0
	42.4	1	2.5	2.5	72.5
	42.7	1	2.5	2.5	75.0
	42.9	2	5.0	5.0	80.0
	43.1	1	2.5	2.5	82.5
	43.3	1	2.5	2.5	85.0
	45.7	2	5.0	5.0	90.0
	46.4	1	2.5	2.5	92.5
	46.6	1	2.5	2.5	95.0
	49.2	1	2.5	2.5	97.5
	49.3	1	2.5	2.5	100.0
	Total	40	100.0	100.0	

Tabel 12. Distribusi Lama Rawat Inap pada Subyek Kelompok Kontrol di RS X ,
Nopember 2011-April 2012

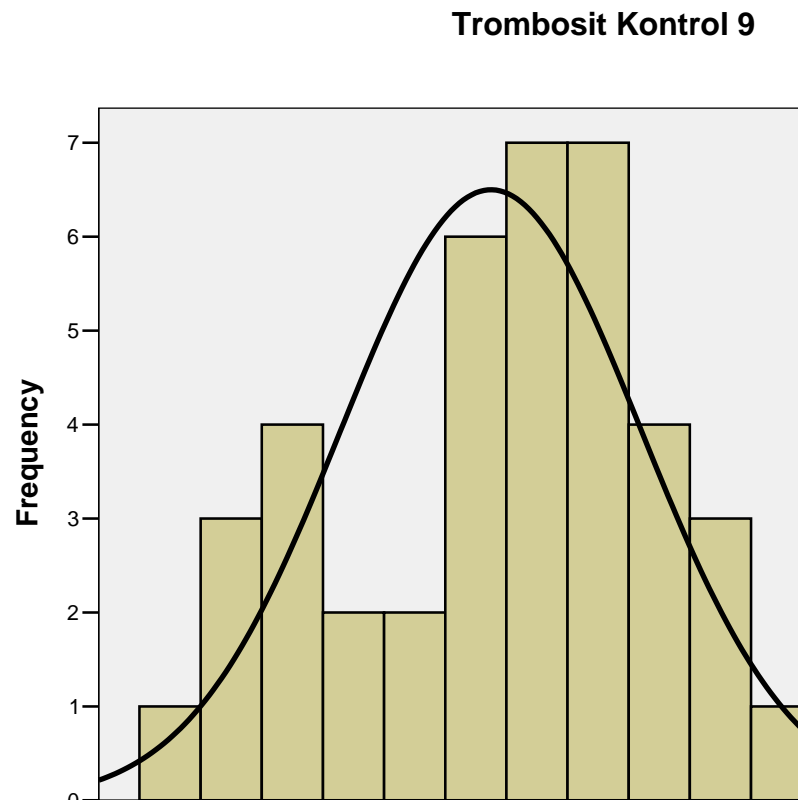
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	5	29	72.5	72.5	72.5
	6	7	17.5	17.5	90.0
	7	4	10.0	10.0	100.0
	Total	40	100.0	100.0	

Diagram 6. Histogram Data Jumlah Trombosit Pemeriksaan Pertama pada
Subyek Kelompok Perlakuan di RS X , Nopember 2011-April 2012



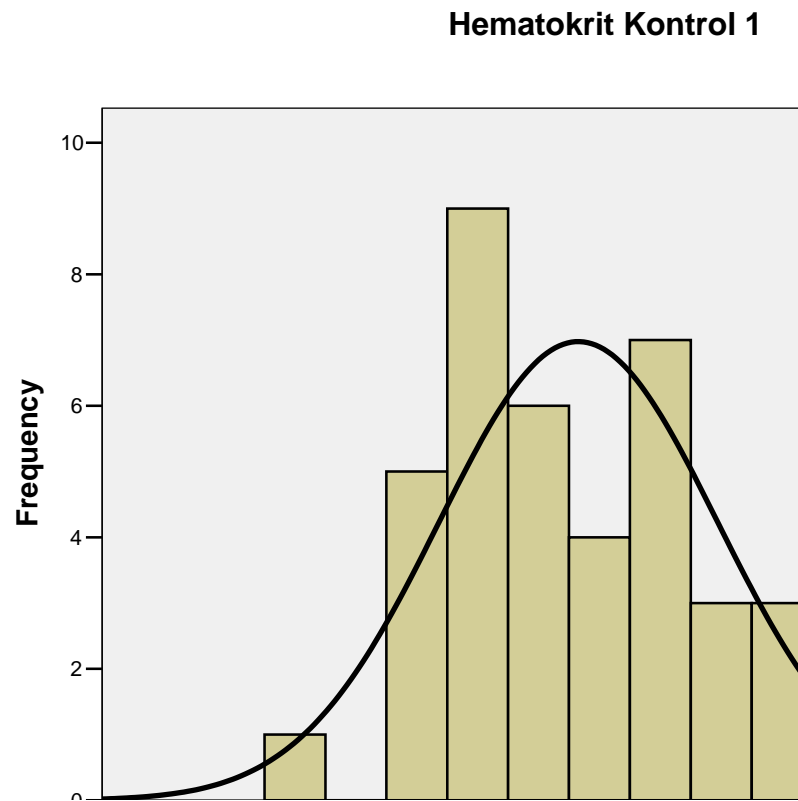
Data di atas berdistribusi dengan normal

Diagram 7. Histogram Data Jumlah Trombosit Pemeriksaan Kesembilan pada Subyek Kelompok Kontrol di RS X , Nopember 2011-April 2012



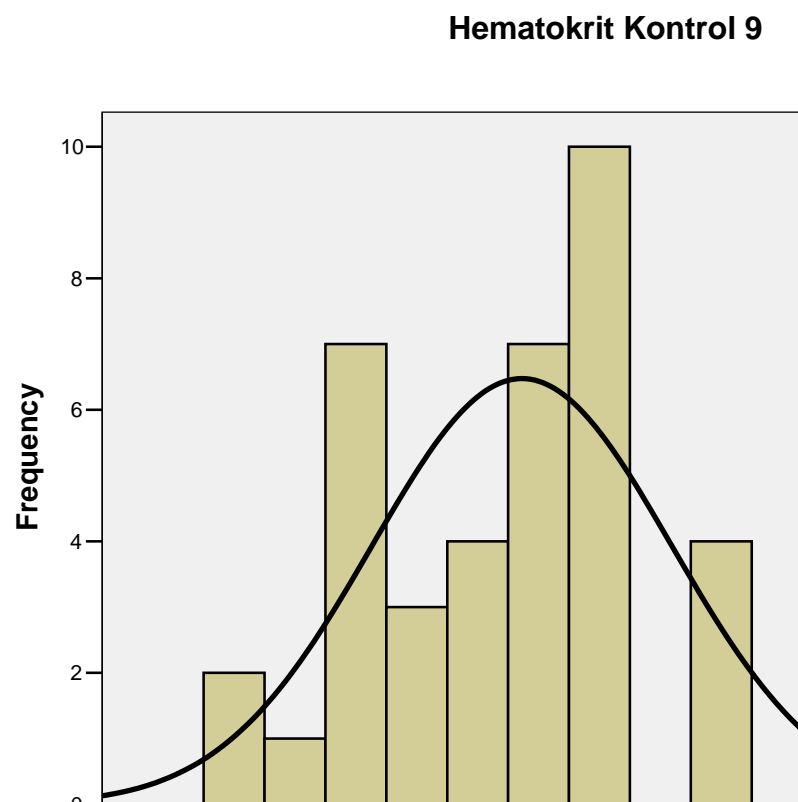
Data di atas berdistribusi dengan normal

Diagram 8. Histogram Data Kadar Trombosit Pemeriksaan Pertama pada Subyek Kelompok Kontrol di RS X , Nopember 2011-April 2012



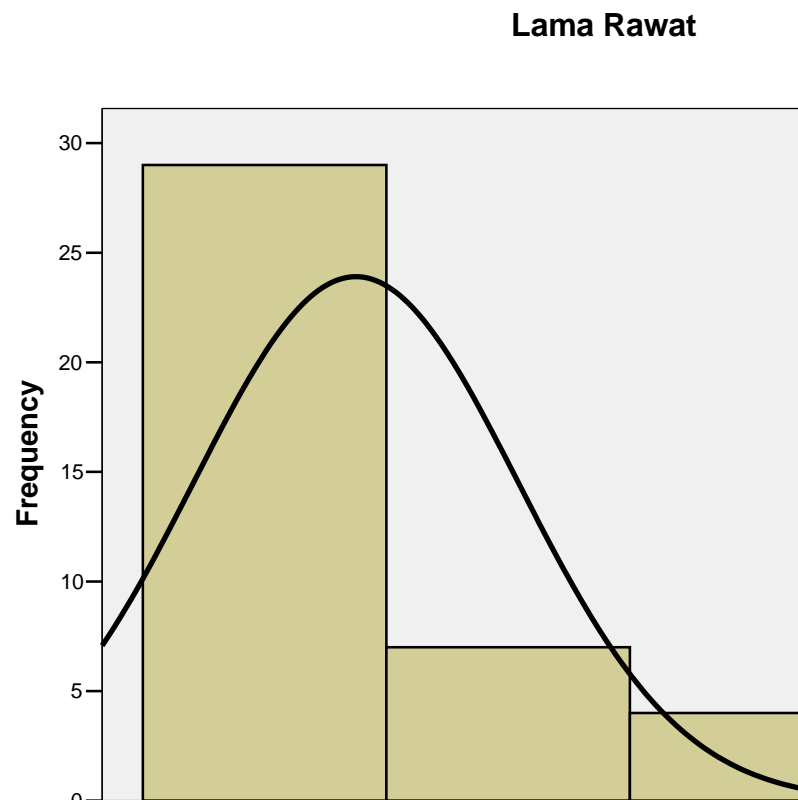
Data di atas berdistribusi dengan normal

Diagram 9. Histogram Data Kadar Hematokrit Pemeriksaan Kesembilan pada Subyek Kelompok Kontrol di RS X , Nopember 2011-April 2012



Data di atas berdistribusi dengan normal

Diagram 10. Histogram Data Lama Rawat Inap pada Subyek Kelompok Kontrol di RS X , Nopember 2011-April 2012



Data di atas berdistribusi dengan normal

Lampiran 4. Persetujuan Etik



KEMENTERIAN KESEHATAN
BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN
 Jalan Percetakan Negara No. 29 Jakarta 10560 Kotak Pos 1226
 Telepon: (021) 4261088 Faksimile: (021) 4243933
E-mail: sesban@litbang.depkes.go.id, *Website:* http://www.litbang.depkes.go.id

PERSETUJUAN ETIK (ETHICAL APPROVAL)

Nomor : KE.01.11/EC/575/2011

Yang bertanda tangan di bawah ini, Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Badan Litbang Kesehatan, setelah dilaksanakan pembahasan dan penilaian, dengan ini memutuskan protokol penelitian yang berjudul :

"Pengaruh Kapsul Ekstrak Daun Carica pepaya L. Terhadap Jumlah Trombosit dan Kadar Hematokrit Pasien Demam Dengue di Rumah Sakit Ananda, Bekasi"

yang mengikutsertakan manusia sebagai subyek penelitian, dengan Ketua Pelaksana / Peneliti Utama :

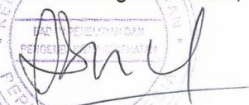
dr. Fenny Yunita

dapat disetujui pelaksanaannya. Persetujuan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan batas waktu pelaksanaan penelitian seperti tertera dalam protokol.

Pada akhir penelitian, laporan pelaksanaan penelitian harus diserahkan kepada KEPK-BPPK. Jika ada perubahan protokol dan / atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian (amandemen protokol).

Jakarta, 9 Nopember 2011

a.n. Ketua
 Komisi Etik Penelitian Kesehatan
 Badan Litbang Kesehatan,


 Siti Sundari, MPH., D.Sc.

Lampiran 5. *Informed Consent***Penjelasan mengenai Penelitian Pengaruh Kapsul Ekstrak daun *Carica papaya L.*****Terhadap Jumlah Trombosit dan Kadar Hematokrit****Pada Pasien Demam Dengue di RS Ananda , Bekasi****Periode Oktober 2011 – April 2012**

Tim peneliti penyakit dalam RS Ananda , Bekasi bekerjasama dengan dr. Fenny Yunita sedang melakukan penelitian untuk mengetahui manfaat kapsul ekstrak daun *Carica papaya L.* terhadap trombosit pasien demam berdarah. Empat puluh orang sukarelawan pasien demam berdarah akan diikuti sertakan dalam penelitian ini.

Anda adalah salah satu pasien demam berdarah yang dirawat inap di RS Ananda, Bekasi, oleh karena itu anda diminta kesediaannya untuk ikut serta dalam penelitian ini.

Ekstrak daun *Carica papaya L.* telah banyak digunakan untuk meningkatkan trombosit pada pasien demam berdarah, dan telah ada data penelitian sebelumnya.

Bila anda bersedia ikut, anda akan mendapatkan 24 kapsul ekstrak daun *Carica papaya L.* yang harus diminum secara teratur 3 kali sehari, yaitu pukul 06.00 , 14.00 dan 20.00 WIB masing-masing 2 kapsul selama 4 hari. Peneliti akan mengambil contoh darah anda sebelum, selama dan setelah pemberian obat (2x sehari selama 5 hari) dengan menggunakan jarum suntik di lengan kanan atau kiri anda.

Tindakan pengambilan darah umumnya tidak menimbulkan bahaya, namun dapat menyebabkan nyeri ringan yang akan menghilang dalam waktu singkat. Ekstrak daun *Carica papaya L.* belum pernah dilaporkan menimbulkan efek samping serius, namun bila terjadi, peneliti akan menghentikan pemberian obat tersebut.

Ekstrak daun *Carica papaya* L. mungkin dapat meningkatkan trombosit anda, mungkin juga tidak. Anda akan mendapatkan kapsul ekstrak daun *Carica papaya* L. secara cuma-cuma.

Bila timbul efek samping akibat penelitian ini, Anda akan mendapatkan pertolongan segera dan dibebaskan dari biaya yang diperlukan untuk hal tersebut.

Anda bebas menolak ikut dalam penelitian ini. Bila Anda telah memutuskan untuk ikut, Anda juga bebas untuk mengundurkan diri setiap saat.

Semua data penelitian ini akan diperlakukan secara rahasia sehingga kecuali tim peneliti, tidak mungkin orang lain akan menghubungkannya dengan Anda.

Selama Anda ikut dalam penelitian ini, Anda tidak diijinkan untuk mengkonsumsi obat-obatan maupun suplemen penambah trombosit selain kapsul ekstrak daun *Carica papaya* L.. Setiap informasi baru yang mempengaruhi pertimbangan Anda untuk melanjutkan atau berhenti dari penelitian ini akan segera disampaikan kepada Anda.

Bila Anda tidak menaati instruksi yang diberikan oleh peneliti selama penelitian ini berlangsung, maka Anda dapat dikeluarkan setiap saat dan tidak diikuti sertakan dalam sisa penelitian selanjutnya. Setelah penelitian selesai dilakukan, Anda akan mendapatkan honor sebesar Rp 100.000,- (seratus ribu rupiah).

Anda diberikan keleluasaan sepenuhnya untuk menanyakan semua hal yang belum jelas sehubungan dengan penelitian ini kepada peneliti. Bila sewaktu-waktu terjadi efek samping atau Anda membutuhkan penjelasan, anda dapat menghubungi dr.Fenny Yunita di nomor telepon 0816824135.

Formulir Persetujuan

Semua penjelasan mengenai penelitian di atas telah disampaikan kepada saya dan telah saya mengerti dengan jelas. Semua pertanyaan mengenai penelitian juga telah saya peroleh jawabannya dari peneliti secara jelas dan dapat saya mengerti.

Dengan menandatangani formulir ini, saya menyatakan setuju untuk ikut serta sebagai bagian dari penelitian ini dan bersedia mengikutinya sesuai dengan instruksi oleh tim peneliti. Saya mengerti bahwa bila ada pertanyaan yang masih memerlukan penjelasan lebih lanjut maupun keluhan mengenai obat ini, saya akan menanyakan informasi tersebut kepada peneliti.

Bekasi,.....

(.....)

Sukarelawan

dr. Fenny Yunita

Peneliti

Saksi

(.....)