

SKRIPSI

NOVEMBER 2020

**POTENSI EKSTRAK DAUN *CARICA PAPAYA* SEBAGAI TERAPI
TROMBOSITOPENIA PADA PASIEN DEMAM DENGUE:
KAJIAN SISTEMATIS DARI STUDI
*RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL***



Oleh:

Muh Farid Firmansyah Sabir

C011171567

Pembimbing :

DR. dr. Risna Halim, Sp.PD, K-PTI

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2020

**POTENSI EKSTRAK DAUN *CARICA PAPAYA* SEBAGAI TERAPI
TROMBOSITOPENIA PADA PASIEN DEMAM DENGUE:
KAJIAN SISTEMATIS DARI STUDI
*RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL***

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Muhammad Farid Firmansyah Sabir
C011171567

Pembimbing :

DR. dr. Risna Halim, Sp.PD, K-PTI

**UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN MAKASSAR**

2020

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Penyakit
Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“POTENSI EKSTRAK DAUN *CARICA PAPAYA* SEBAGAI TERAPI
TROMBOSITOPENIA PADA PASIEN DEMAM DENGUE:
KAJIAN SISTEMATIS DARI STUDI *RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL*”**

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Hari, Tanggal : Senin, 30 November 2020

Waktu : 13.00 WITA

**Tempat : Via Daring Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Unhas**

Makassar, 30 November 2020

**(DR. dr. Risna Halim, Sp.PD, K-PTI)
NIP. 197505172008122002**

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“POTENSI EKSTRAK DAUN *CARICA PAPAYA* SEBAGAI TERAPI
TROMBOSITOPENIA PADA PASIEN DEMAM DENGUE:

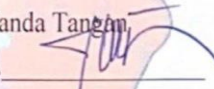

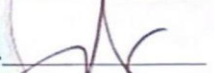
KAJIAN SISTEMATIS DARI STUDI
RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL”

Disusun dan Diajukan Oleh

Muhammad Farid Firmansyah Sabir
C011171567

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nama penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	Dr. dr. Risna Halim, Sp.PD, K-PTI.	Pembimbing	1. 
2.	Dr. dr. Fardah Akil, Sp.PD, K-GEH.	Penguji I	2. 
3.	dr. Dimas Bayu, Sp.PD, K-HOM.	Penguji II	3. 

Mengetahui :

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP 196711031998021001

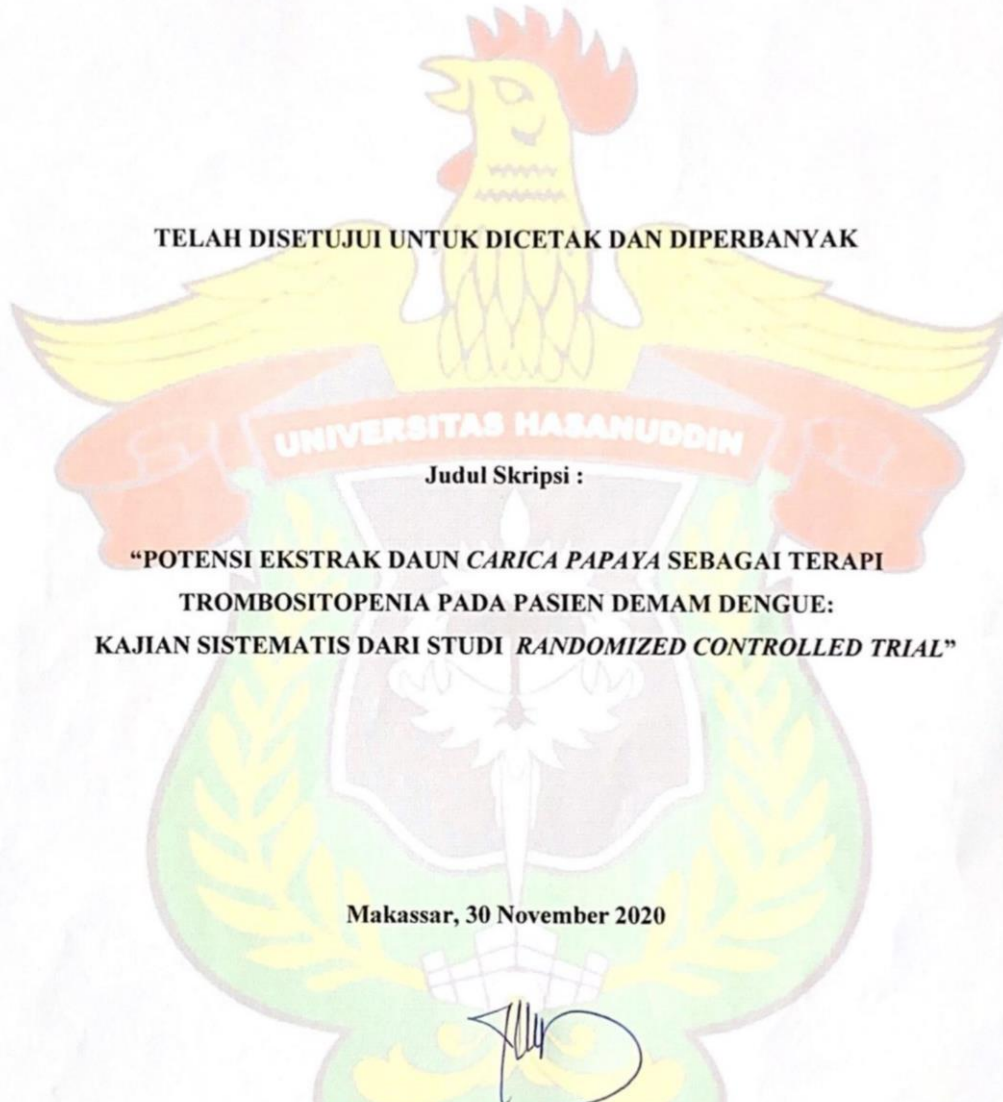
Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si
NIP 196805301997032001

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020


TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK



Judul Skripsi :

**“POTENSI EKSTRAK DAUN *CARICA PAPAYA* SEBAGAI TERAPI
TROMBOSITOPENIA PADA PASIEN DEMAM DENGUE:
KAJIAN SISTEMATIS DARI STUDI *RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL*”**

Makassar, 30 November 2020


(DR. dr. Risna Halim, Sp.PD, K-PTI)
NIP. 197505172008122002

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Muhammad Farid Firmansyah Sabir
NIM : C011171567
Tempat & tanggal lahir : Ujung Pandang, 30 Juli 1999
Alamat Tempat Tinggal : Jl. Badak No 1
Alamat email : faridsabir730@gmail.com
Nomor HP : 082187132553

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul "POTENSI EKSTRAK DAUN CARICA PAPAYA SEBAGAI TERAPI TROMBOSITOPENIA PADA PASIEN DEMAM DENGUE: KAJIAN SISTEMATIS DARI STUDI RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL" adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Makassar, November 2020

Yang Menyatakan,



Muhammad Farid Firmansyah Sabir

C011171567

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Puji syukur senantiasa penulis panjatkan kehadirat Allah subhanahu wa ta'ala yang selalu melimpahkan ramhat dan hidayahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang merupakan salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Hasanuddin yang berjudul "Potensi Ekstrak Daun *Carica Papaya* Sebagai Terapi Trombositopenia pada Pasien Demam Dengue: Kajian Sistematis dari studi *Randomized Controlled Trial*", tak lupa penulis kirimkan salam serta shalawat ke baginda Nabi Muhammad Shallallahu'alayhi wa salam dan para sahabatnya.

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar besarnya kepada semua pihak yang telah membantu dan terlibat dalam penyusunan skripsi ini. Terima kasih yang sebesar besarnya kepada

1. Allah subhanahu wa ta'ala.
2. Prof. Dr. drg. Ardo Sabir, M.Kes dan drg Kasmawati, Sp.Ort serta Annisa Dewi Handayani beserta keluarga besar yang sudah membesarkan saya dan memberikan doa, dukungan, semangat, kasih sayang, materi yang telah di berikan selama ini.
3. Dr. dr Risna Halim, Sp.PD-KPTI yang telah meluangkan waktu, pikiran dan tenaganya untuk membimbing penulis dalam menyusun skripsi ini.
4. Dr. dr Fardah Akil, Sp.PD-KGEH dan dr. Dimas Bayu, Sp.PD-KHOM selaku penguji skripsi atas masukan dan saran ke penulis mengenai skripsi ini.
5. Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas arahan dan bantuan pada penyusunan skripsi ini.
6. Ahmad Taufik Fadillah, Muh Anfasa Ghiffari dan Muh Salas Al Aldi yang telah memberi masukan, ilmu serta arahan kepada penulis selama tahap penyusunan skripsi ini.
7. Teman sejawat, Muh Abdi Nurdin, Muh Zaki Rahmani, Irfandy Faisal, Andhika Putra, Muhammad Rifky Burhanuddin, Gunawan, William Suciangto, Aminullah, Marsuki Hardjo yang senantiasa mendampingi baik suka maupun duka dan memberi semangat mengingatkan untuk selalu bersyukur dalam tahap penyelesaian skripsi ini.
8. Cucu tok dalang, Fitri Febrianty, Anfauziyah Eka Lestari, Ainun Maulidya, Dhiya Lathifah, Ratri Indraswari, Filza Salsabila, Kezia Febiola, Farhan Yassir, Rea Thalia Salsabila, Retno Nurul Lathifah, Dwi PM, Nurul Sakinah, yang selalu memberi dukungan serta semangat dalam menjalani hari hari yang sulit selama di masa Preklinik serta pada penyusunan skripsi ini.
9. Megawati, Nurul Azizah Febriyanti, Yaumil Khairiah Imran dan Vania Noviantika yang selalu memberikan keceriaan, tertawa dan senyuman kepada penulis di masa masa preklinik ini.

10. Teman teman Asisten Dosen Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan dan dukungannya dalam menjalani hari hari sebagai asisten dosen.

11. Teman teman Kelompok 22 KKN-PK Profesi Kesehatan, Irmayanti, Adji Kurniawan, Nurmila, Chanifah Trian, Hasbiah Basri, Gusriyani, Angel yang sudah menemani selama KKN Online.

12. Medical Muslim Family, Medical Youth Research Club atas rasa kekeluargaan, ilmu serta pengalaman yang telah di berikan kepada penulis selama masa preklinik ini.

13. Teman teman VITREOUS 2017 atas dukungan dan doanya.

14. Keluarga Receh, Yusril Mahendra, Ryas Aritza, AM Nur Ramadhan, Dewa Krisna, Audrey Maheswari, Mufidah Rostika, Dian Islami, Ainun Hasanuddin terima kasih atas dukungan dari kalian.

Akhir kata, Skripsi ini tidak luput dari kekurangan. Harapan dari penulis sekiranya skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan khususnya bagi tenaga medis dan bidang kesehatan. Wassalamu'alaykum warahmatullahi wabarakatuh

Makassar, 30 November 2020

Penulis

Muhammad Farid Firmansyah Sabir

Muhammad Farid Firmasnyah Sabir (C011171567)

DR. dr. Risna Halim Mubin Sp-PD (KPTI)

Potensi ekstrak daun *Carica papaya* sebagai terapi trombositopenia pada pasien demam dengue: Kajian sistematis dari studi Randomized Controller Trial

ABSTRAK

Latar Belakang: Demam dengue merupakan penyakit yang banyak pada negara yang beriklim tropis. Menurut Kemenkes hingga Juli tahun 2020 jumlah kasus DBD dilaporkan sebanyak 71.633 kasus dengan jumlah kasus yang meninggal sebanyak 459 orang dengan *Incidens Rate* (IR) 49 per 100.000 penduduk. Angka Kematian atau *Case Fatality Rate* (CFR) DBD jika lebih dari 1% dikategorikan tinggi dimana terdapat 3 provinsi dengan CFR tertinggi di Indonesia pada tahun 2019 yaitu Provinsi Gorontalo dengan CFR sebesar 1,88%, Provinsi Maluku sebesar 2,12% dan Provinsi Kalimantan Tengah sebesar 1,49%. Trombositopenia merupakan manifestasi yang paling sering ditemukan dan menyebabkan komplikasi serius jika tidak ditangani dengan baik. Beberapa studi telah menganalisis potensi dari daun *carica papaya* yang terbukti efektif sebagai terapi trombositopenia. Oleh karena itu, studi kajian sistematis ini dibuat dengan tujuan menggali lebih dalam potensi dari ekstrak daun *carica papaya* ini.

Metode: Pada literatur ini dilakukan pencarian studi literatur menggunakan kata kunci yang sesuai dengan topik, kemudian dilakukan penyaringan sesuai dengan kriteria inklusi yang telah ditetapkan sesuai dengan kaidah PRISMA. *Publication bias* pada kajian sistematis ini dilakukan secara subjective dengan menggunakan software Revman 5.4.

Hasil: Dari 138 studi yang ditemukan dilakukan penyaringan berdasarkan kriteria inklusi yakni studi *randomized controlled trial* pada manusia dengan populasi yaitu pasien demam dengue serta mendapatkan intervensi berupa ekstrak daun papaya sehingga diperoleh 6 studi yang masuk ke dalam studi inklusi, yang selanjutnya dilakukan *qualitative synthesis* dari studi tersebut. Berdasarkan hasil dari *qualitative analysis* ditemukan terjadinya perbaikan yang lebih cepat dan signifikan dari jumlah platelet antara kelompok intervensi di bandingkan kelompok control pada 6 studi tersebut.

Kesimpulan: Dari hasil kajian sistematis ini di dapatkan bahwa ekstrak daun *carica papaya* memiliki potensi sebagai terapi trombositopenia pada pasien demam dengue.

Kata kunci: Demam dengue, Trombositopenia, Carica papaya

ABSTRACT

FACULTY OF MEDICINE, HASANUDDIN UNIVERSITY

AUGUST 2020

Muhammad Farid Firmasnyah Sabir (C011171567)

DR. dr. Risna Halim Mubin Sp-PD (KPTI)

Potential of leaf extract *Carica papaya* as a thrombocytopenia therapy in dengue fever patients: A systematic review of a randomized controller trial.

ABSTRACT

Background: Dengue fever is a common disease in tropical countries. According to the Ministry of Health until July 2020 the number of dengue cases was reported as 71,633 cases with the number of cases who died as 459 people with an *Incidens Rate* (IR) of 49 per 100,000 population. The case *fatality rate* (CFR) of DHF if more than 1% is categorized as high, there are 3 provinces with the highest CFR in Indonesia in 2019, namely Province Gorontalo with CFR of 1.88%, Province Maluku of 2.12% and Province Central Kalimantan of 1.49%. Thrombocytopenia is the most common manifestation and causes serious complications if not treated properly. Several studies have analyzed the potency of leaves *carica papaya* which are proven to be effective as thrombocytopenia therapy. Therefore, this systematic study study was made with the aim of digging deeper into the potential of this *carica papaya* leaf extract.

Methods: In this literature, a literature study was searched using keywords in accordance with the topic, then filtered according to the inclusion criteria that had been determined according to the PRISMA rules. *Publication bias* in this systematic review was conducted subjectively using the Revman 5.4 software.

Results: From 138 studies, it was found that screening was carried out based on inclusion criteria, include a *randomized controlled trial* study in humans with a population of dengue fever patients and received intervention in the form of papaya leaf extract so that 6 studies were included in the inclusion study, which was then carried out by *qualitative synthesis* from the study. Based on the results of the *qualitative analysis*, it was found that there was a faster and more significant improvement in the platelet count between the intervention group compared to the control group in the 6 studies.

Conclusion: From the results of this systematic study, it was found that leaf extract *carica papaya* has potential as a thrombocytopenia therapy in dengue fever patients.

Key words: Dengue fever, thrombocytopenia, *Carica papaya*

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	iv
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR DAN TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
METODE.....	3
2.1 Pencarian Studi Literatur	3
2.2 Kriteria Eligibilitas dan Penyaringan Studi	3
2.3 Pengumpulan Data	3
HASIL.....	4
3.1 Hasil Pencarian dan Penyaringan Studi Literatur	4
3.2 Asesmen Resiko Bias Studi Inklusi	4
3.3 Karakteristik Studi Inklusi	4
PEMBAHASAN.....	9
KESIMPULAN.....	11
SARAN.....	11
DAFTAR PUSTAKA	12
LAMPIRAN.....	15

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Daun <i>Carica papaya</i>	2
Gambar 2. Alur pencarian dan penyeleksian literatur.....	5
Gambar 3. Hasil Asesmen Risiko Bias Studi Inklusi.....	6
Gambar 4. Mekanisme daun <i>carica papaya</i> dalam meningkatkan jumlah trombosit.....	10

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Studi Inklusi.....	7
---	---

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Biodata penulis

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara kepulauan yang beriklim tropis berada di garis khatulistiwa dimana memiliki dua musim yaitu musim panas dan musim penghujan. Dampak dari negara yang beriklim tropis adalah timbulnya berbagai penyakit tropis salah satunya adalah Demam Berdarah Dengue. Demam Berdarah Dengue atau DBD merupakan infeksi yang disebabkan oleh virus dengue yang ditularkan oleh nyamuk *Aedes spp*, Nyamuk ini merupakan nyamuk yang paling cepat berkembang di dunia terutama pada Negara tropis seperti Indonesia. Nyamuk ini telah menginfeksi hampir 390 juta orang setiap tahunnya (Kementrian Kesehatan RI 2018).

Hingga Juli tahun 2020 jumlah kasus DBD dilaporkan sebanyak 71.633 kasus dengan jumlah kasus yang meninggal sebanyak 459 orang dengan *Incidens Rate* (IR) 49 per 100.000 penduduk. Angka Kematian atau *Case Fatality Rate* (CFR) DBD jika lebih dari 1% dikategorikan tinggi dimana terdapat 3 provinsi dengan CFR tertinggi di Indonesia pada tahun 2019 yaitu Provinsi Gorontalo dengan CFR sebesar 1,88%, Provinsi Maluku sebesar 2,12% dan Provinsi Kalimantan Tengah sebesar 1,49 (Kemenkes RI 2019). Berdasarkan data dari Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota di Provinsi Sulawesi Selatan IR DBD pada tahun 2017 sebesar 36,89 per 100.000 penduduk dengan CFR sebesar 0.58%, Jumlah kasus tertinggi berada di Kabupaten Maros 253 orang, Kabupaten Bulukumba 197 orang, kota Makassar 135 orang, IR pada Kota Makassar 8,11 per 100.000 penduduk dan Kabupaten Pangkep IR 34,01 per 100.000 penduduk dan terendah di Kabupaten Selayar 0 per 100.000 penduduk (Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan 2018). Pada Kabupaten/Kota yang memiliki IR dan CFR yang besar diperlukan pencegahan dan penanganan yang baik untuk mengurangi angka kematian akibat penyakit DBD.

Manifestasi klinis yang dapat ditemukan oleh pasien dengan Demam Berdarah Dengue adalah demam tinggi yang terus menerus selama 2-7 hari; kebocoran plasma akibat permeabilitas pembuluh darah yang terganggu dan trombositopenia yaitu jumlah trombosit di bawah normal (150.000-350.000/ μ L darah) (Candra 2009). Jumlah trombosit pada pasien demam berdarah dengue

mengalami penurunan pada hari ketiga hingga hari ketujuh dan mencapai normal kembali ada hari kedelapan atau kesembilan (Masihor et al. 2013). Trombositopenia pada penyakit demam berdarah dengue masih kontroversial namun beberapa *literature* menyebutkan bahwa hal ini diakibatkan oleh supresi pada sumsum tulang serta destruksi dan pemendekan dari masa hidup trombosit (Rena, Utama & Parwati 2009). Agregasi trombosit pada pasien yang terinfeksi oleh virus dengue diakibatkan oleh perlekatan kompleks antigen-antibodi pada membran trombosit yang mengakibatkan pengeluaran *adenosin diphospat*, sehingga platelet dihancurkan oleh *reticulo endothelial system* dan terjadi trombositopenia (Syafiqah 2016). Perdarahan masif yang dapat memperburuk prognosis dari pasien yang menderita demam berdarah dengue salah satunya disebabkan oleh trombositopenia. Secara khusus, beberapa hasil penelitian pada tikus menunjukkan bahwa ekstrak daun *carica papaya* dapat meningkatkan jumlah dari trombosit (Sri Haryanti Suhardjono 2014).

Pengobatan pada demam berdarah dengue tanpa disertai syok, pengobatannya hanya bersifat simptomatis dan suportif, yaitu pemberian cairan yang cukup cairan oralit sebaiknya diberikan untuk mengurangi rasa haus dan dehidrasi akibat demam tinggi, anoreksia, dan muntah. Pada beberapa penderita dapat diberikan oralit, antipiretik, Surface cooling, antikonvulsan bila penderita kejang dapat diberikan diazepam (Valium), fenobarbital (Luminal). (Simanjuntak 2016). Pencegahan yang dapat dilakukan pada saat penderita pertama kali terserang syok dan penyebab belum diketahui pasti adalah segera dilakukan pemeriksaan laboratorium agar diketahui apa yang menjadi penyebab terjadinya syok dan segera dilakukan pemberian terapi cairan guna menghindari perkembangan kondisi kearah yang buruk. Sejalan dengan terapi cairan penderita juga diberikan oksigen dengan dosis 2-4 liter per menit. Pemasangan CVP (Central Venous Pressure) bila memungkinkan segera dilakukan untuk mengoptimalkan dan pemantauan penatalaksanaan cairan. Cairan yang digunakan untuk penatalaksanaan syok, yaitu cairan kristaloid, cairan koloid, cairan yang mengandung dekstrosa, cairan yang mengandung kristaloid dan dekstrosa serta darah atau komponen darah, macam dan cara pemberian cairan tersebut dapat dipilih dan ditentukan berdasarkan tujuan pemberian cairan. (Simanjuntak 2016).

Ketika syok tetap tidak dapat diatasi dengan pemberian cairan kristaloid, maka cairan koloid perlu segera diberikan terutama bila nilai hematokrit masih lebih dari 30%. Cairan koloid diberikan 10-20 ml/kg/jam. Cairan koloid yang dianjurkan yang tidak mengganggu mekanisme pembekuan darah maupun sel darah. untuk itu dipilih cairan koloid yang isoonkotik dan isotonic. (Simanjuntak 2016). Tumbuhan papaya (*carica papaya*) merupakan tumbuhan yang kerap di temukan di Indonesia, daun dari pohon papaya (*carica papaya*) mengandung enzim proteinolitik *papain* dan *chymopapain*. *Papain* merupakan *protease* yang dapat menginduksi sitokin trombopoietik seperti IL-6, SCF dan IL-3, sitokin ini akan merangsang produksi trombosit dengan meningkatkan sekresi dari thrombopoietin (TPO) di dalam hati (Agustia 2019). Namun sampai saat ini masih sedikit studi yang membahas mengenai potensi ini. Oleh karena itu, literature ini dibuat dengan metode *systematic review* untuk menggali potensi ekstrak daun *carica papaya* sebagai terapi trombositopenia pada pasien dengan penyakit dengue.



Gambar 1. Daun *carica papaya*.

(Sumber:https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Carica_papaya_leaf_14_07_2012.jpg)