

Potensi Senyawa Quercetin dalam Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) sebagai Pengobatan Demam Berdarah Dengue

Nasywa Aulia Safitri¹, Marwa Zileikhadira Manzalina^{1*}, Muhammad Farras Abiyyu F¹, Nasyada Fadhila Rahmadini¹, Mahacita Andanalusia²

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.

² Staff Pengajar Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.

DOI : <https://doi.org/10.29303/lmj.v2i2.2851>

Article Info

Received : 27 Juni 2023

Revised : 25 Juli 2023

Accepted : 18 Agustus 2023

Abstract: Dengue is one of the most common mosquito-borne diseases in tropical and subtropical climates. So far there are no effective antivirals available for the treatment of DENV infection, which in this case requires alternative treatments that can be a cure as well as prevention for dengue fever. Alternative treatment that can be used is by using plants, one of which is guava (*Psidium guajava* L.). In guava leaves, there are various compounds that are efficacious as anti-dengue fever, namely flavonoid compounds such as quercetin and tannins which are believed to inhibit the growth of dengue viruses. The purpose of writing this manuscript is to discuss the potential of quercetin compounds in guava leaves in the management of dengue fever.

Keywords: Dengue hemorrhagic fever, alternative medicine, antiviral, guava leaf, quercetin, ethnomedicine

Pendahuluan

Demam berdarah merupakan penyakit yang diakibatkan oleh infeksi virus dengue (DENV) dan menjadi salah satu dari penyakit yang umum ditularkan oleh nyamuk di daerah beriklim tropis dan subtropis. Infeksi DENV ditularkan melalui nyamuk *Aedes aegypti* dan menimbulkan tingkatan kondisi patologis yang berbeda. Cakupan gejala klinis yang muncul mulai dari demam dengue ringan tanpa gejala sampai demam berdarah dengue parah, serta sindrom syok dengue yang bisa berakibat fatal pada penderitanya (Khetarpal and Khanna, 2016).

Infeksi virus dengue saat ini merupakan penyakit endemik di beberapa tempat di benua Asia tenggara, Amerika, Pasifik Barat, dan Afrika. Setiap tahun ada sekitar 50 sampai 100 juta kasus bergejala di Asia. Indonesia yang merupakan negara kawasan Asia Tenggara dan juga negara tropis memiliki sekitar

126,675 kasus demam berdarah pada tahun 2015 (Atik, Amrullah and Rahmadi, 2018). Menurut data dari *World Health Organization* (WHO), negara dengan kasus demam berdarah terbanyak dibandingkan negara Asia Tenggara lain adalah Indonesia terhitung dari tahun 1968-2009 (Himawan *et al.*, 2021).

Meskipun zaman sekarang teknologi dalam teknik pengobatan maupun pencegahan semakin maju, sejauh ini belum ada tersedia antivirus yang efektif sebagai terapi anti-demam berdarah. Dalam hal perawatan terhadap pasien demam berdarah salah satu hal yang dapat dilakukan hanya perawatan untuk meredakan gejala saja. Oleh karena itu, masih ada kebutuhan penting untuk mengidentifikasi antivirus yang efektif dan dapat ditoleransi untuk pengobatan infeksi DENV, mencegah perkembangan menjadi fatal, serta untuk meminimalisir kematian setelah pasien mengalami komplikasi (Trujillo-Correa

Email: nasywaulia1712@gmail.com (*Corresponding Author)

et al., 2019). Dalam hal ini, dibutuhkan pengobatan alternatif yang dapat menjadi obat serta pencegahan untuk demam berdarah dengan efek samping minimal terhadap tubuh dan mampu mengatasi virus yang kebal terhadap antibiotik dan antiviral. Pada penelitian ilmiah tahun 2014, dikatakan bahwa alat terapi potensial yang kuat berasal dari senyawa alami yang berasal dari tumbuhan (Álvarez-Martínez et al., 2021).

Menjadi negara beriklim tropis membuat Indonesia memiliki beragam tanaman dengan banyak kandungan yang dapat dimanfaatkan untuk kebutuhan di berbagai bidang, contohnya sebagai obat tradisional. Tanaman telah digunakan menjadi sumber obat untuk mengobati banyak penyakit selama ribuan tahun sebelum adanya ilmu kedokteran (Atik, Amrullah and Rahmadi, 2018). Penggunaan jambu biji sebagai obat tradisional telah digunakan sejak lama. Secara tradisional, berbagai bagian dari tanaman ini dapat diolah menjadi obat. Salah satu bagian dari jambu biji yang digunakan sebagai obat adalah daunnya terutama dalam pengobatan demam berdarah. Disebutkan bahwa daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) mempunyai banyak senyawa yang bermanfaat untuk mengobati demam berdarah, yaitu kuersetin dan tanin yang merupakan dua senyawa golongan flavonoid. Senyawa ini bekerja untuk menghambat perkembangan virus dan mempercepat peningkatan trombosit darah dengan menghambat enzim *reverse transcriptase* (Díaz-de-Cerio et al., 2017; Kumar et al., 2021). Oleh karena itu, penulisan artikel ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan mengetahui potensi senyawa yang terkandung dalam daun jambu biji terutama senyawa kuersetin sebagai pengobatan demam berdarah.

Metode

Penulisan ini menggunakan metode studi literatur dengan mengumpulkan literatur yang relevan dan terfokus pada topik yang diangkat yaitu daun jambu biji sebagai pengobatan demam berdarah. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan website pencarian kepustakaan dengan PubMed, ScienceDirect, Elsevier, MDPI, dan Google Scholar dengan kata kunci pencarian yaitu *dengue hemorrhagic fever*, *alternative medicine*, *antiviral*, *guava leaf*, *quercetin*, dan *ethnomedicine*. Dalam studi literatur penulis memilih publikasi berbahasa Indonesia dan Inggris yang memiliki tahun terbit antara 2013 – 2023. Jumlah artikel akhir yang dipilih oleh penulis berjumlah 37 artikel.

Hasil dan Diskusi

DEMAM BERDARAH DENGUE

Definisi

Demam berdarah dengue adalah sebuah infeksi virus yang ditandai dengan adanya kebocoran plasma darah (*plasma leakage*). Penyakit ini disebabkan oleh satu dari empat virus dengue yang berbeda, yaitu virus dengue 1-4 (DENV 1-4) dengan vektor nyamuk *Aedes spp.* betina yang terinfeksi (Wong et al., 2022). Penyakit ini merupakan penyakit arbovirus yang paling banyak ditemukan terutama di daerah tropis dan subtropis seperti di kawasan Asia Tenggara, negara Pasifik, Amerika Latin, dan Amerika tengah (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Manifestasi klinis yang muncul pada demam berdarah berupa demam tinggi selama 2-7 hari tanpapenyebab yang pasti, adanya ekimosis, petekie, dan purpura yang tersebar diseluruh tubuh, epistaksis, perdarahan di gusi dan mukosa mulut, serta hematemesis melena. Pada pemeriksaan laboratorium, dapat ditemukan adanya trombositopenia ($100.000/\mu\text{l}$ atau kurang) dan peningkatan hematokrit $>20\%$ (Wang et al., 2020).

Epidemiologi

Indonesia merupakan negara kepulauan beriklim tropis yang terdiri dari sekitar 18.000 pulau yang tersebar di wilayah seluas 1.904.569 km², dan secara garis besar dapat dibagi menjadi tiga wilayah: barat, tengah, dan timur. Iklim tropis di negara ini sangat mendukung terjadinya penularan penyakit oleh nyamuk, seperti demam berdarah dan penyakit arboviral lainnya seperti infeksi virus chikungunya (CHIKV) dan infeksi virus Zika (ZIKV) (Dhewantara et al., 2019; Harapan et al., 2022). Sejak pertama kali ditemukan di Indonesia pada tahun 1968, kasus DBD terus meningkat. Selama rentang waktu 50 tahun, terjadi kenaikan kasus DBD di Indonesia, dari semula 0.05 kasus per 100.000 penduduk pada tahun 1968 menjadi 77,96 kasus per 100.000 penduduk pada tahun 2016 (Harapan et al., 2019).

Menurut data kementerian kesehatan pada tahun 2019, kasus demam berdarah mencapai 27.403 jiwa dengan angka kematian 236 jiwa. Hal ini menyebabkan tahun 2019 memiliki kasus dan kematian tertinggi sejak 5 tahun terakhir (2016-2020) (Sasmono et al., 2020). Pada tahun 2022, dilaporkan jumlah kasus mencapai 131.265 kasus dengan 40% kasus terjadi pada usia 0-14 tahun. Selain itu, jumlah kematian yang dilaporkan mencapai 1.183 kasus dengan 73% dari total kematian terjadi pada usia 0-14 tahun. Provinsi Jawa Barat diketahui merupakan provinsi dengan kasus demam berdarah tertinggi dengan total kasus 4.672 pada tahun 2022. Adapun

Nusa Tenggara Barat menempati urutan ke-8 sebagai salah satu dari 10 provinsi dengan kasus demam berdarah tertinggi di Indonesia yaitu 4.720 kasus dengan total 13 kematian pada tahun 2020 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021).

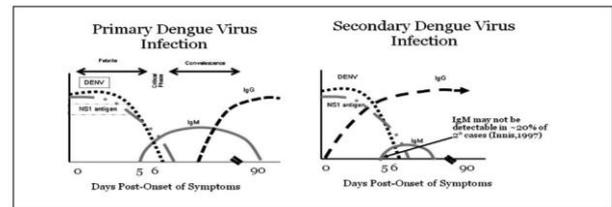
Patofisiologi

Patofisiologi utama pada demam berdarah dengue adalah peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah, penurunan volume plasma, terjadinya hipotensi, diabetes hemoragik, trombositopenia. Peningkatan hematokrit akan berefek pada terjadinya renjatan sebagai akibat kebocoran plasma ke arah ekstrasvaskuler melalui kapiler yang rusak dengan mengakibatkan menurunnya volume plasma dan meningginya nilai hematokrit. Sampai saat ini belum diketahui secara pasti patofisiologi dan patogenesis dari demam berdarah. Namun sebagian besar menganut "the secondary heterologous infection hypothesis" yang menyebutkan bahwa DBD terjadi ketika seseorang setelah infeksi dengue pertama kemudian mengalami infeksi berulang dengan tipe virus dengue yang berlainan dalam jangka waktu yang tertentu yang diperkirakan dalam rentang 6 bulan sampai 5 tahun (Wong *et al.*, 2022).

Manifestasi klinis pada demam berdarah dapat terjadi akibat respon tubuh terhadap berkembangnya virus di peredaran darah yang kemudian ditangkap oleh makrofag (Indriyani and Gustawan, 2020). Makrofag akan mengaktifasi sel T-helper dan memanggil makrofag lain untuk memfagosit lebih banyak virus. Sel T-helper yang teraktivasi kemudian mengaktifasi sel T-sitotoksik untuk melisis makrofag yang sudah memfagosit virus serta mengaktifkan sel B yang akan melepaskan antibodi. Proses ini akan berakibat pada terlepasnya mediator-mediator yang merangsang terjadinya gejala pada pasien demam berdarah seperti demam, nyeri otot, malaise, nyeri sendi, dan gejala-gejala lainnya (Indriyani and Gustawan, 2020; Wang *et al.*, 2020).

Di dalam tubuh, virus dengue akan berkembang biak di dalam sel retikuloendotelial yang diikuti dengan viremia 5-7 hari. Proses infeksi akan memunculkan respon humoral dan seluler tubuh, seperti IgG dan IgM. Penemuan terhadap antibodi virus dengue dapat terjadi sekitar hari ke-5, cenderung meningkat pada minggu pertama sampai ketiga dan akan berangsur menghilang setelah 60-90 hari. Infeksi primer IgG akan meningkat sekitar hari ke-14 sedangkan IgM akan meningkat pada hari kedua di infeksi IgG sekunder. Maka dari itu, penegakan diagnosis infeksi primer hanya dapat ditegakkan setelah mendeteksi IgM setelah hari ke-5, diagnosis dini infeksi sekunder dapat ditegakkan

dengan peningkatan IgM dan IgG yang cepat (Wang *et al.*, 2020; Wong *et al.*, 2022).



Gambar 1. Skema terbentuknya antibodi pada infeksi DBD (Wee Kooi *et al.*, 2014).

TANAMAN JAMBU BIJI

Pohon jambu biji (*Psidium guajava* L.) merupakan famili Myrtaceae, adalah tanaman yang ditanam karena khasiat obat dan nutrisinya yang beragam. Jambu biji telah tumbuh dan dimanfaatkan sebagai buah penting di daerah tropis seperti India, Indonesia, Pakistan, Bangladesh, dan Amerika Selatan. Berbagai bagian pohon jambu biji, yaitu akar, daun, kulit batang, batang, dan buah, telah digunakan untuk mengobati sakit perut, diabetes, diare, dan penyakit kesehatan lainnya di banyak negara (Kumar *et al.*, 2021). Tinggi pohon jambu biji dapat mencapai 9 meter. (Fadhilah *et al.*, 2018).

Daun Jambu Biji

Daun jambu biji berwarna hijau tua, elips, lonjong, dan ditandai dengan ujung tumpul. Daun jambu biji, bersama dengan pulp dan bijinya, dipergunakan untuk pengobatan gangguan pernapasan dan pencernaan tertentu, serta untuk meningkatkan trombosit pada pasien demam berdarah (Díaz-de-Cerio *et al.*, 2017; Kumar *et al.*, 2021). Daun jambu biji ini juga banyak digunakan untuk antispasmodik, obat penenang batuk, antiinflamasi, antidiare, antihipertensi, antiobesitas, dan sifat antidiabetes. Kehadiran berbagai senyawa polifenol bioaktif yang unik, seperti kuersetin, flavonoid, asam ferulic, caffeic, dan gallic hadir dalam daun jambu biji terutama menentukan sifat bioaktif dan terapeutiknya. Senyawa fenolik ini dikenal sebagai metabolit sekunder yang menunjukkan aktivitas antioksidan dan imunostimulan yang kuat (Kumar *et al.*, 2021). Selain itu juga Adanya kandungan lain seperti tanin, alkaloid, kuinon, flavonoid, polifenol, monoterpenoid, siskulterpen dan sponoid pada daun jambu biji juga terdapat beberapa nutrisi penting bagi tubuh seperti vitamin B1, B2, B3, B6 dan vitamin C (Fратиwi, 2015)

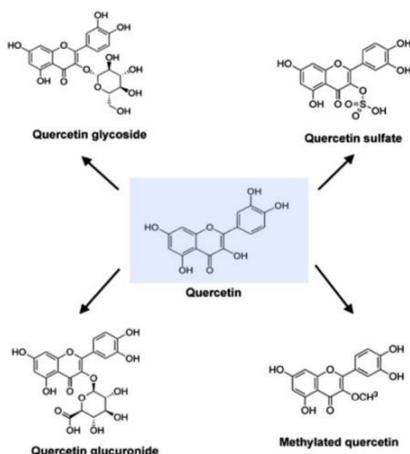
Penggunaan Daun Jambu Biji sebagai Etnomedisin

Daun jambu biji merupakan tanaman yang mudah ditemukan di Indonesia telah digunakan

selama ribuan tahun sebagai obat herbal dan dipercaya dapat mengobati berbagai penyakit. Melalui pengalaman leluhur dan bukti empiris dipercaya bahwa tanaman ini dapat melawan infeksi seperti infeksi virus dan bakteri. Bahkan sampai saat ini kepercayaan itu masih dipegang teguh dan digunakan secara awam oleh masyarakat. Etnomedisin yang dipegang teguh oleh masyarakat inilah yang kemudian mendorong banyak dilakukannya penelitian untuk menemukan bukti ilmiah mengenai kandungan dalam daun jambu biji yang digunakan sebagai obat antiviral dan antibakteri (Gu *et al.*, 2014). Salah satu daerah di Indonesia yang menjadikan daun jambu biji sebagai etnomedisin adalah masyarakat di desa Kebaron, Sidoarjo, Jawa Timur. Pemanfaatan daun jambu biji sebagai pengobatan demam berdarah dengue di daerah ini masih dilakukan secara tradisional seperti dengan cara ditumbuk dan digiling hingga halus. Karena kaya akan manfaat, masyarakat di desa Kebaron menjadikan daun jambu biji sebagai salah satu alternatif obat herbal keluarga dan dijadikan sebagai usaha obat herbal rumahan (Nuriyatin *et al.*, 2020).

Peran Kuersetin dalam Daun Jambu Biji untuk Pengobatan Demam Berdarah Dengue

Kuersetin merupakan bagian dari kelompok flavonoid yang dapat ditemukan dalam buah-buahan dan sayuran memiliki sifat biologis yang dapat meningkatkan kinerja untuk mengurangi dan menekan risiko infeksi (Sun *et al.*, 2015). Dalam kuersetin juga ditemukan aktivitas anti-karsinogenik, anti-inflamasi, antivirus, antioksidan, dan psikosimultan, serta kemampuan untuk menghambat peroksidasi lipid, agregasi platelet, dan untuk merangsang biogenesis mitokondria (Nishimuro *et al.*, 2015)). Kuersetin memiliki fungsi menangkal radikal bebas dan anti-alergi, merangsang sistem kekebalan tubuh, antivirus, menghambat pelepasan histamin dan mengurangi sitokin pro-inflamasi (Mlcek *et al.*, 2016).

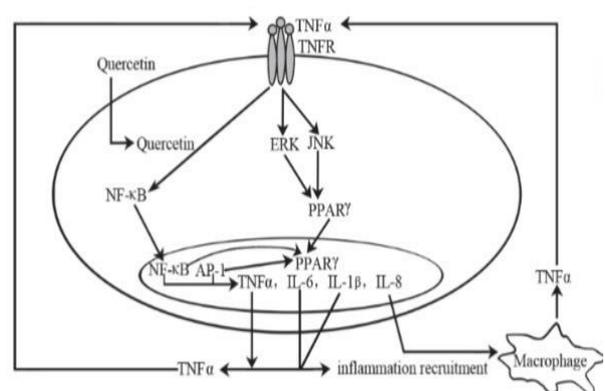


Gambar 2. Struktur Molekuler Kuersetin (Li *et al.*, 2016).

Mekanisme Kuersetin untuk Pengobatan Demam Berdarah Dengue

Setelah infeksi DENV berlangsung, tingkat sitokin pro-inflamasi seperti (IL)-1 α (Interleukin-1 α) dan TNF (*Tumor Necrotic Factor*) diatur lebih tinggi yang kemudian merekrut sel kekebalan lain dan aktivitas proinflamasi lain sehingga semakin meningkatkan peradangan (Callaway *et al.*, 2015). Bersamaan dengan meningkatnya sitokin pro-inflamasi, terjadi juga aktivasi trombosit dan monosit oleh (Alagarasu *et al.*, 2015). DENV menginduksi sintesis trombosit, meningkatkan permeabilitas vaskular, terutama ketika berikatan dengan TNF- α . Pada kondisi akhir maka permeabilitas vaskular yang berlebihan akan menyebabkan terjadinya demam berdarah (Li *et al.*, 2016).

Sebagai antiinflamasi, kuersetin bekerja dengan menghambat tingkat mRNA yang diinduksi dari TNF- α dan Interleukin (IL)-1 α , efek dari kuersetin ini menghasilkan penurunan apoptosis sel neuron yang diinduksi oleh aktivitas mikroglial (Leyva-López *et al.*, 2016). Kuersetin menghambat produksi enzim penghasil peradangan yaitu siklooksigenase (COX) dan lipoksigenase (LOX). Hal ini yang kemudian membatasi peradangan melalui penghambatan fosfatidilinositol-3-Kinase (PI3K) yang selanjutnya membentuk kompleks Toll Like Receptor-4 (TLR4) yang membatasi jalur pensinyalan dan menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi. Kuersetin mempengaruhi kekebalan dan peradangan dengan bertindak terutama pada leukosit dan menargetkan banyak kinase intraseluler, enzim dan protein membrane yang penting untuk fungsi spesifik seluler (Vazquez Prieto *et al.*, 2015).



Gambar 3. Mekanisme kuersetin sebagai antiinflamasi (Li *et al.*, 2016)

Gambar di atas memperlihatkan bagaimana kuersetin dapat memblokir berbagai sitokin pro-inflamasi seperti TNF dan IL sehingga secara tidak langsung dapat mencegah peradangan melalui blokade inflamasi yang dimediasi oleh berbagai faktor inflamasi.

Pada daun jambu biji terdapat kandungan yang dapat mengatasi gejala DBD. Kelompok senyawa kuersetin yang merupakan golongan flavonoid dalam daun jambu biji dapat menghambat aktivitas sitokin pro-inflamasi dan menghambat aktivitas virus di sistemik. Uji farmakologis dan in vivo pada mencit sebagai hewan coba ditemukan hasil bahwa daun jambu biji berpotensi meningkatkan akumulasi megakariosit dalam sumsum tulang dan meningkatkan trombosit dalam darah. Peningkatan ini didapatkan melalui peningkatan GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor*) yang menyebabkan proliferasi serta diferensiasi megakariosit dan trombosit (Muharni & Rose Dinda Martini, 2013).

Selanjutnya dalam penelitian lain yang dilakukan pada tahun 2019 dengan menguji ekstrak daun jambu biji sebagai pengobatan DBD, dari studi in vitro ditemukan bahwa kuersetin adalah flavonoid dengan aktivitas biologis yang beragam termasuk di dalamnya adalah aktivitas anti-DENV (Trujillo-Correa *et al.*, 2019). Dalam penelitian ini ditemukan hasil bahwa kuersetin secara signifikan dapat menghambat protein NS3 (protein yang berperan dalam replikasi DENV) dan dapat mengganggu masuknya virus dengan menghambat fusi sehingga menjadikan senyawa ini menjadi antivirus yang menjanjikan (Mir *et al.*, 2016; Pan *et al.*, 2017).

Kesimpulan

Demam berdarah adalah penyakit yang ditularkan nyamuk yang paling umum terjadi di daerah beriklim tropis dan subtropis. Indonesia menjadi salah satu negara dengan kasus demam berdarah tertinggi di Asia Tenggara. Sejauh ini belum ada antivirus yang efektif sebagai terapi anti-demam berdarah dan dibutuhkan pengobatan alternatif yang dapat menjadi obat serta pencegahan untuk demam berdarah. Daun jambu biji merupakan salah satu pengobatan alternatif untuk demam berdarah yang telah digunakan sejak lama. Dikatakan daun jambu biji memiliki berbagai senyawa yang berkhasiat untuk mengobati demam berdarah. Salah satu senyawa dalam daun jambu biji yang berperan sebagai anti-DBD adalah kuersetin karena memiliki sifat antivirus serta mengurangi sitokin pro-inflamasi. Dalam beberapa penelitian ditemukan bukti bahwa kuersetin memiliki sifat antivirus dan serta menghambat

protein NS3 penyebab penyakit demam berdarah dengue.

Daftar Pustaka

- Alagarasu, K., *et al.* (2015). Association of combinations of interleukin-10 and pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms with dengue hemorrhagic fever. *Cytokine*, 74(1), 130-136. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.03.021>
- Álvarez-Martínez, F. J. *et al.* (2021) 'Antibacterial plant compounds, extracts and essential oils: An updated review on their effects and putative mechanisms of action', *Phytomedicine*, 90. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153626.
- Atik, N., Amrullah, A. H. & Rahmadi, A. R. (2018) 'Guava leaf juice effect towards number of megakaryocytes in bone marrow of thrombocytopenic mice', *Universa Medicina*, 37(1), pp. 19-24. doi: 10.18051/univmed.2018.v37.19-24.
- Callaway, J. B., *et al.* (2015). Spleen tyrosine kinase (Syk) mediates IL-1 β induction by primary human monocytes during antibody-enhanced dengue virus infection. *Journal of Biological Chemistry*, 290(28), 17306-17320. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.664136>
- Díaz-de-Cerio, E. *et al.* (2017) *Health effects of Psidium guajava L. Leaves: An overview of the last decade*, *International Journal of Molecular Sciences*. doi: 10.3390/ijms18040897.
- Dhewantara, P. W. *et al.* (2019) 'Spatial and temporal variation of dengue incidence in the island of Bali, Indonesia: An ecological study', *Travel Medicine and Infectious Disease*, 32(June). doi: 10.1016/j.tmaid.2019.06.008
- Fadhilah, A. *et al.* (2018) 'Prosiding Seminar Nasional Biologi dan Pembelajarannya Universitas Negeri Medan, 12 Oktober 2018 ISSN 2656-1670'
- Fратиwi, Y. (2015) 'THE POTENTIAL OF GUAVA LEAF (*Psidium guajava* L.) FOR DIARRHEA', 4, pp. 113-118.
- Gu, R., Wang, Y., Long, B., Kennelly, E., Wu, S., Liu, B., Li, P., & Long, C. (2014). Prospecting for Bioactive Constituents from Traditional Medicinal Plants through Ethnobotanical Approaches. In *Biol. Pharm. Bull* (Vol. 37, Issue 6).

- Harapan, H. et al. (2019) 'Epidemiology of dengue hemorrhagic fever in Indonesia: Analysis of five decades data from the National Disease Surveillance', *BMC Research Notes*, 12(1), pp. 4-9. doi: 10.1186/s13104-019-4379-9.
- Harapan, H. et al. (2022) 'Hyperendemic Dengue and Possible Zika Circulation in the Westernmost Region of the Indonesian Archipelago', *Viruses*, 14(2), pp. 1-13. doi: 10.3390/v14020219.
- Himawan, N. et al. (2021) 'An evaluation the use of guava leaf extract capsules (*Psidium guajava* Linn) on the thrombocyte level and length of hospital stay of dengue fever or dengue hemorrhagic fever patient's at private hospital in Indonesia', *Quest Journals Journal of Medical and Dental Science Research*, 8(10), pp. 17-24.
- Indriyani, D. P. R. & Gustawan, I. W. (2020) 'Manifestasi klinis dan penanganan demam berdarah dengue grade 1: sebuah tinjauan pustaka', *Intisari Sains Medis*, 11(3), pp. 1015-1019. doi: 10.15562/ism.v11i3.847.
- Khetarpal, N. & Khanna, I. (2016) 'Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies', *Journal of Immunology Research*, 2016(3). doi: 10.1155/2016/6803098.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2020) PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA INFEKSI DENGUE PADA DEWASA, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2021) 'Data DBD Indonesia', Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, p. 30.
- Kumar, M. et al. (2021) 'Guava (*Psidium guajava* L.) Leaves: Nutritional Composition', *Foods*, 10(752), pp. 1-20.
- Leyva-López, N., Gutierrez-Grijalva, E. P., Ambriz-Perez, D. L., & Basilio Heredia, J. (2016). Flavonoids as cytokine modulators: A possible therapy for inflammation-related diseases. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 17, Issue 6). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms17060921>
- Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M. T., Wang, S., Liu, H., & Yin, Y. (2016). Quercetin, inflammation and immunity. In *Nutrients* (Vol. 8, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu8030167>
- Mlcek, J., Jurikova, T., Skrovankova, S., & Sochor, J. (2016). Quercetin and its anti-allergic immune response. In *Molecules* (Vol. 21, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules21050623>
- Mir, A., Ismatullah, H., Rauf, S., & Niazi, U. H. K. (2016). Identification of bioflavonoid as fusion inhibitor of dengue virus using molecular docking approach. *Informatics in Medicine Unlocked*, 3, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2016.06.001>
- Muharni, S., & Rose Dinda Martini, dan. (2013). Efek Penggunaan Suplemen Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn.) dan Angkak (*Monascus purpureus*) dalam Meningkatkan Trombosit pada Demam Berdarah Dengue (DBD) di Instalasi Rawat Inap Ilmu Penyakit Dalam RSUP. DR. M. Djamil Padang.
- Nishimuro, H., Ohnishi, H., Sato, M., Ohnishi-Kameyama, M., Matsunaga, I., Naito, S., Ippoushi, K., Oike, H., Nagata, T., Akasaka, H., Saitoh, S., & Shimamoto, K. (2015). Estimated daily intake and seasonal food sources of quercetin in Japan. *Nutrients*, 7(4), 2345-2358. <https://doi.org/10.3390/nu7042345>
- Nuriyatin, S., et al. (2020) 'Daun Jambu Biji sebagai The Herbal Famous Care Desa Kebaron', *Jurnal PADI*, 3(1), pp. 13-15.
- Pan, A., Saw, W. G., Manimekalai, M. S. S., Grüber, A., Joon, S., Matsui, T., Weiss, T. M., & Grüber, G. (2017). Structural features of NS3 of Dengue virus serotypes 2 and 4 in solution and insight into RNA binding and the inhibitory role of quercetin. *Acta Crystallographica Section D: Structural Biology*, 73(5), 402-419. <https://doi.org/10.1107/S2059798317003849>
- Sasmono, R. T. et al. (2020) 'Distinct Dengue Disease Epidemiology, Clinical, and Diagnosis Features in Western, Central, and Eastern Regions of Indonesia, 2017-2019', *Frontiers in Medicine*, 7(November), pp. 1-12. doi: 10.3389/fmed.2020.582235.
- Sun, C., Wang, H., Wang, D., Chen, Y., Zhao, Y., & Xia, W. (2015). Using an FFQ to assess intakes of dietary flavonols and flavones among female adolescents in the Suihua area of northern China. *Public Health Nutrition*, 18(4), 632-639. <https://doi.org/10.1017/S1368980014000780>
- Trujillo-Correa, A. I. et al. (2019) 'In vitro and in silico anti-dengue activity of compounds obtained from *Psidium guajava* through bioprospecting', *BMC Complementary*

- and *Alternative Medicine*, 19(1), pp. 1-16. doi: 10.1186/s12906-019-2695-1.
- Vazquez Prieto, M. A., Bettaieb, A., Rodriguez Lanzi, C., Soto, V. C., Perdicaro, D. J., Galmarini, C. R., Haj, F. G., Miatello, R. M., & Oteiza, P. I. (2015). Catechin and quercetin attenuate adipose inflammation in fructose-fed rats and 3T3-L1 adipocytes. *Molecular Nutrition and Food Research*, 59(4), 622-633. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400631>
- Wang, W. H. et al. (2020) 'Dengue hemorrhagic fever – A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control', *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(6), pp. 963-978. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.007.
- Wee Kooi, C., Kee Sing, N., Abdul Rahman, M., & Lum Chai See, L. (n.d.). *A Review of Dengue Research in Malaysia*.
- Wong, J. M. et al. (2022) 'Dengue: A Growing Problem With New Interventions', *Pediatrics*, 149(6). doi: 10.1542/peds.2021-055522.