



**REVIEW: PENGARUH DAUN PEPAYA (*Carica papaya L.*) TERHADAP  
PENINGKATAN TROMBOSIT PADA PASIEN DEMAM BERDARAH  
DENGUE**

**THE EFFECT OF PAPAYA LEAVES (*Carica papaya L.*) TO INCREASED  
PLATELETS IN PATIENT WITH DENGUE HEMORRHAGIC FEVER**

**Anniza Agustina<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Mahasiswa Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

**ABSTRAK**

Demam berdarah dengue merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus *dengue* dan dibawa oleh nyamuk *Aedes aegypti*. Penyakit ini menyebabkan peningkatan hematokrit, penurunan hemoglobin, leukosit normal atau menurun, dan penurunan trombosit (trombositopenia). Trombositopenia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya perdarahan. Salah satu tanaman yang mampu meningkatkan trombosit pada pasien demam berdarah adalah daun pepaya. Kandungan enzim proteinolitik seperti *papain* dan *chymopapain* dapat membantu meningkatkan jumlah trombosit, fraksi alkaloid (*carpaine*) terbukti bertanggung jawab atas aktivitas anti-trombositopenia, serta flavonol dan flavonoid menstimulasi produksi sel darah, menghambat NS2B-NS3 *protease* dan mencegah perakitan virus DEN-2. Daun pepaya juga mempengaruhi produksi Gen ALOX-12 dan PTAFR yang berperan dalam produksi trombosit. Pada *review* ini, pencarian data primer dilakukan dengan secara *online*, berupa jurnal nasional maupun jurnal internasional 10 tahun terakhir (2009-2017). Hasil diperoleh dari beberapa jurnal dan sumber lainnya dapat diketahui mekanisme pengaruh daun pepaya dalam meningkatkan trombosit.

**Kata kunci:** Daun pepaya, Demam berdarah dengue, Trombosit

**ABSTRACT**

*Dengue hemorrhagic fever is an infectious disease caused by dengue virus that is carried by the Aedes aegypti mosquito. This disease causes an increase hematocrit, decreased hemoglobin, leukocytes normal or decreased, and decreased platelets (thrombocytopenia). Thrombocytopenia is one of the risk factors of bleeding. One of the plants that can increase platelets in dengue patients is papaya leaf. Papaya leaves obtained proteinolytic such as papain and chymopapain can help increase the number of platelets, alkaloid fraction (carpaine) proven responsible for anti-thrombocytopenic activity, flavonol and flavonoids which have a stimulant effect on blood cell production, inhibit NS2B-NS3 proteases and prevent repair of the DEN-2 virus. Papaya leaves also affect the production of ALOX-12 and PTAFR genes that play a role in the production of platelets. In this review, primary data search is done online, in the form of national journals and international journals of the last 10 years (2009-2017). The results obtained from several journals and other sources can determine the mechanism of influence of papaya leaves in increasing platelets.*

**Keyword:** Papaya leaf, Dengue hemorrhagic fever, Trombocytes

Alamat Korespondensi:

Anniza Agustina : Universitas Lampung, Jl. Raden Gunawan Perum Nuwou Sriwijaya Permai, Blok C2 No.10, Kec. Natar, Kab. Lampung Selatan, Lampung, Indonesia, 35362. Hp. 081247490377. Email: [anniza43@gmail.com](mailto:anniza43@gmail.com)

## PENDAHULUAN

Demam berdarah dengue (DBD) merupakan salah satu penyakit infeksi virus yang memiliki penyebaran paling luas di dunia, yang disebabkan oleh virus *dengue* (1). Demam berdarah dengue banyak dilaporkan sepanjang abad ke-19 dan awal abad ke-20 di Amerika, Eropa Selatan, Afrika Utara, Mediterania Timur, Asia dan Australia, serta di berbagai pulau di Samudera Hindia, Pasifik Selatan, Pasifik Tengah dan Karibia. Sejak saat itu jumlahnya sudah meningkat lebih dari 4 kali lipat dan terus meningkat selama 40 tahun terakhir terutama DF (*Dengue Fever*) dan DHF (*Dengue Haemorrhagic Fever*) (2).

Menurut World Health Organization (WHO), di Asia Pasifik tercatat 15,2 juta kasus DBD terjadi pada 2016. Setiap tahun, diperkirakan ada 20 juta kasus infeksi dengue, yang mengakibatkan sekitar 24.000 kematian. Indonesia merupakan negara kedua dengan kasus DBD terbesar di antara 30 negara wilayah endemis (2).

Di Indonesia kasus DBD telah terjadi peningkatan jumlah provinsi dan kabupaten/kota dari 2 provinsi dan 2 kota, menjadi 34 provinsi dan 436 (85%) kabupaten/kota pada tahun 2015. *Incidence Rate* (IR) demam berdarah

dengue di Indonesia tahun 2017, tiga provinsi dengan IR tertinggi adalah Bali (105,95 per 100.000 penduduk), Kalimantan Barat (52,61 per 100.000 penduduk), dan Aceh (49,93 per 100.000 penduduk) (3).

Penyakit DBD biasanya terjadi peningkatan hematokrit, leukosit normal atau menurun, dan peningkatan trombosit atau bisa disebut dengan trombositopenia. Nilai normal trombosit adalah 100.000-150.000. Trombositopenia pada infeksi dengue terjadi melalui 2 mekanisme yaitu pertama supresi sumsum tulang dan kedua adalah destruksi dan pemendekan masa hidup trombosit. Destruksi trombosit terjadi melalui pengikatan fragmen C3g, terdapatnya antibodi Virus *Dengue* (VD), konsumsi trombosit selama proses koagulopati dan sekuestrasi di perifer. Gangguan fungsi trombosit terjadi melalui mekanisme gangguan pelepasan ADP (4). Salah satu alternatif untuk mencegahnya adalah dengan pemanfaatan daun pepaya.

Daun pepaya (*Carica papaya*) adalah tanaman yang banyak dibudidayakan di Indonesia yang memiliki banyak manfaat kesehatan dan digunakan sebagai obat. Daun mengandung flavonoida (*kaempferol* dan

*myricetin*), alkaloid (*carpaine*, *pseudocarpaine*, *dehydrocarpaine* I dan II), senyawa fenolik (*ferulic acid*, *caffeic acid*, *chlorogenic acid*), dan senyawa *cynogenetic* (*benzylglucosinolate*) yang secara tradisional banyak digunakan masyarakat secara turun temurun untuk keperluan pengobatan guna mengatasi masalah kesehatan, seperti dalam pengobatan malaria, demam berdarah, penyakit kuning, imunomodulator, aktivitas antivirus, meningkatkan sel darah putih dan trombosit, menormalkan pembekuan, dan perbaikan hati (5).

Berdasarkan hal tersebut, dalam *review* ini akan dibahas manfaat kandungan daun pepaya dan mekanismenya dalam meningkatkan jumlah trombosit pada penderita demam berdarah dengue. Diharapkan dari penjelasan dalam *review* ini, masyarakat dapat lebih memanfaatkan daun pepaya dari tanaman Indonesia untuk dijadikan terapi tambahan pada saat menderita demam berdarah dengue.

### **Demam Berdarah Dengue**

Demam berdarah dengue merupakan infeksi yang disebabkan virus dari famili *Flaviviridae*, genus *Flavivirus* yang termasuk kelompok *B Arthropod Borne Virus* (Arboviroses) dengan manifestasi klinis berupa

demam, nyeri otot dan atau nyeri sendi yang disertai leukopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia dan diatesis hemoragik. Virus ini merupakan virus RNA *single-stranded, non-segmented* yang tersusun dari tiga gen protein struktural dan tujuh protein nonstruktural (1). Infeksi dari salah satu tipe virus bisa tanpa gejala di mayoritas kasus yang terjadi atau bisa menimbulkan gejala klinis. Mulai dari yang ringan dengan gejala seperti flu (yang biasa disebut demam dengue/DD), bentuk yang lebih parah (yang biasa disebut demam berdarah/DBD), dan yang hingga menimbulkan gejala syok (*Dengue Syok Syndrome/DSS*) (6).

Nyamuk *Aedes aegypti* merupakan salah satu vektor pembawa virus dengue yang efisien dari genus *Arbovirus*, hal ini disebabkan karena nyamuk *Ae. Aegypti* sangat *anthropophilic*, tumbuh subur di dekat manusia, sering hidup di dalam ruangan, menyukai darah manusia, memiliki gigitan yang tidak terasa, menggigit pada siang hari, dan perlu menggigit manusia untuk memenuhi kebutuhan makannya (1). Faktor risiko transmisi atau penularan *dengue*, yaitu berdiam didaerah endemik *dengue* atau perjalanan atau wisata ke daerah endemik *dengue*, pertumbuhan

penduduk perkotaan yang cepat, mobilisasi penduduk karena membaiknya sarana dan prasarana transportasi, dan terganggu atau melemahnya pengendalian populasi sehingga memungkinkan terjadinya KLB (7).

Infeksi virus dengue yang tidak dapat dinetralisasi bahkan cenderung membentuk kompleks yang infeksius dan bersifat opionisasi internalisasi, selanjutnya akan teraktifasi dan memproduksi IL-1, IL6, *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), dan *platelet activating factor* (PAF) menyebabkan peningkatan infeksi virus dengue. TNF  $\alpha$  akan menyebabkan kebocoran dinding pembuluh darah dan merembesnya cairan plasma ke jaringan tubuh yang disebabkan kerusakan endotel pembuluh darah yang mekanismenya sampai saat ini belum diketahui dengan jelas (8). Selain itu, kompleks imun yang terbentuk akan merangsang komplemen yang farmakologisnya cepat, pendek, bersifat vasoaktif dan prokoagulan sehingga menimbulkan kebocoran plasma (syok hipolemik) dan perdarahan (9).

Terdapat 3 faktor yang menyebabkan perubahan hemostasis, yaitu perubahan *vascular*,

trombositopenia dan kelainan koagulasi. Trombositopenia adalah penurunan jumlah trombosit dalam darah (trombosit  $<140.000/\mu\text{l}$ ). Trombositopenia ini hasil dari penekanan sumsum tulang transien dan peningkatan kerusakan perifer pada trombosit selama demam dan awal fase penyembuhan penyakit atau muncul pada hari ke-3 dan tetap bertahan selama perjalanan penyakit tersebut. Derajat beratnya perdarahan berkorelasi dengan tingkatan trombositopenia: trombositopenia ringan (trombosit  $100.000-140.000/\mu\text{l}$ ), trombositopenia sedang (trombosit  $50.000-100.000/\mu\text{l}$ ), trombositopenia berat (trombosit  $20.000-50.000/\mu\text{l}$ ), dan trombositopenia sangat berat (trombosit  $20.000/\mu\text{l}$ ). Trombositopenia berat mempunyai resiko terjadinya perdarahan spontan, pada yang ringan seringkali asimtomatik, dan yang sedang dapat terjadi perdarahan bila ada trauma, pembedahan atau obat-obatan (10).

Pada dasarnya pengobatan DBD bersifat suportif, yaitu mengatasi kehilangan cairan plasma sebagai akibat peningkatan permeabilitas kapiler dan perdarahan. Cairan kristaloid isotonis (ringer laktat/ringer asetat) merupakan cairan pilihan untuk pasien DBD. Dalam pemberian terapi cairan, hal terpenting

yang perlu dilakukan adalah pemantauan baik secara klinis maupun laboratoris. (11). Selain pemantauan untuk menilai apakah pemberian cairan sudah cukup atau kurang, pemantauan terhadap kemungkinan terjadinya kelebihan cairan serta terjadinya efusi pleura ataupun asites yang masif perlu selalu diwaspadai (12).

### **Tanaman Pepaya**

Tanaman pepaya berasal dari daerah Meksiko, tetapi sekarang telah banyak dijumpai di daerah tropik maupun subtropik, antara lain India, Ceylon, Malaysia, Filipina, Amerika Selatan, Afrika Selatan, Hawaii dan Indonesia. Pohon pepaya dapat tumbuh dengan baik di dataran rendah hingga ketinggian 100 meter di atas permukaan laut dan tumbuh optimal di daerah dengan ketinggian 600 – 700 meter di atas permukaan laut, biasanya memiliki batang lunak yang tidak bercabang menghasilkan lateks putih yang berlebihan dan penuh sesak oleh sebuah terminal cluster daun yang besar dan panjang, tumbuh dengan cepat dan bisa tumbuh setinggi 20 m (13). Di daerah Jawa, tanaman ini dikenal dengan nama kates. Tanaman ini juga dikatakan sebagai tanaman serba guna karena dari bunga, akar, daun, batang hingga biji

dapat dimanfaatkan untuk keperluan manusia atau hewan (13).

### **METODE**

Dalam langkah menyusun *review* ini, teknik yang digunakan yaitu teknik studi pustaka dengan mencari sumber atau literatur dalam bentuk data primer berupa jurnal nasional maupun jurnal internasional 10 tahun terakhir (2009-2017). Selain itu, dalam pembuatan *review* ini juga dilakukan pencarian data dengan menggunakan media online, seperti: Google dan situs *journal* (NCBI, PubMed, dll).

### **PEMBAHASAN**

#### **Manfaat Daun Pepaya Terhadap Peningkatan Jumlah Trombosit**

Kandungan pada daun pepaya seperti alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan glikosida berhubungan dengan aktivitas anti-inflamasi. Enzim proteolitik seperti *papain* dan *chymopapain* dapat membantu meningkatkan jumlah trombosit, fraksi alkaloid (*carpaine*) terbukti bertanggung jawab atas aktivitas anti-trombositopenik serta flavonol dan flavonoid memiliki efek stimulan pada produksi sel darah (14).

Daun pepaya juga mengandung vitamin (vitamin A, vitamin B9, vitamin B12, vitamin C, vitamin D) dan mineral

(kalsium, magnesium, natrium, kalium, mangan, besi). Vitamin dan mineral dapat membantu untuk meningkatkan hemoglobin, hematokrit, sel darah merah, trombosit dan isi total protein (15,16). Vitamin A menjaga produksi empedu normal, vitamin B9 membantu dalam sintesis DNA darah, pertumbuhan sel dan pembangunan, dan vitamin B12 membantu dalam menjaga hitungan normal trombosit dan membantu untuk melawan trombositopenia (15). Mineral dalam daun pepaya mengatasi infeksi DENV dan ion kalsium membantu dalam proliferasi sel limfosit, memegang peran dalam agregasi platelet ketika menggabungkan dengan Vitamin D serta mencegah trombositopenia (17).

Terdapat beberapa penjelasan mekanisme kerja daun pepaya dalam penatalaksanaan demam berdarah dengue. Penelitian menggunakan ekstrak daun pepaya, terbukti dapat meningkatkan jumlah trombosit paling mungkin dapat dikaitkan dengan sitokin trombopoietik yang diregulasi seperti IL-6, SCF, IL-3 dan TPO sebagai respons terhadap ekstrak daun pepaya, di mana konstituen bioaktif utama daun pepaya adalah *papain*, yang merupakan *protease*. Interleukin-6 (IL-6) merangsang produksi trombosit dengan

meningkatkan sekresi trombopoietin (TPO) dalam hati (18). Selain itu, di ekstrak daun pepaya ditemukan *quercetin flavonoid* yang mengerahkan aktivitas antivirus terhadap mekanisme fusi DENV-2 dengan menghalangi penataan konformasi ulang dalam protein amplop atau protein penutup virus tersebut (19). Sebuah penelitian baru juga menunjukkan bahwa flavonoid pada daun pepaya dapat mencegah perakitan virus DEN-2 (20).

Di dalam tubuh manusia, terdapat suatu gen tertentu yang telah terbukti mempengaruhi produksi trombosit dan agregasi trombosit, yaitu, *Arachidonate 12-lipoxygenase* (ALOX 12) yang juga dikenal sebagai *Lipoxygenase* tipe trombosit serta Reseptor Faktor Aktivasi Trombosit (PTAFR). Peningkatan aktivitas gen ini diperlukan untuk produksi dan aktivasi trombosit. Gen ALOX 12 diekspresikan dalam *megakaryocytes* dan telah diketahui bertanggung jawab atas produksi asam 12 *Hydroxyeicosatetraenoic* (12-HETE) dari trombosit. Gen PTAFR ditemukan dan diekspresikan dalam *megakaryocytes* yang mengindikasikan bahwa gen tersebut dapat menjadi prekursor untuk produksi trombosit di



samping perannya yang terkenal dalam agregasi trombosit (21).

Studi yang dilakukan di Temple University School of Medicine, Philadelphia membuktikan bahwa ALOX12 adalah target langsung faktor transkripsi RUNX1 dalam *megakaryocytes* dan platelet. RUNX1 adalah faktor transkripsi yang mengatur ekspresi gen spesifik hemopoietik. Ketika ada kekurangan RUNX1, itu akan mempengaruhi *hemopoiesis* keseluruhan dan karenanya, ekspresi ALOX 12 dalam trombosit berkurang. Ada juga penurunan produksi 12-HETE yang diinduksi oleh agonis dengan penurunan ekspresi ALOX 12. Ini memberikan bukti lebih lanjut bahwa produksi trombosit dikaitkan dengan ekspresi ALOX 12 (21).

Selain itu, patogenesis virus *dengue* dan respons imun tubuh melibatkan berbagai sel imun seperti monosit (MoC), sel mast (MaC), sel dendritik (DC), sel plasma (PC), sel induk hematopoietik (HSC), megakaryosit (MK), trombosit, dan sel T *helper* (TH1 dan TH2). Pada saat yang sama setiap jenis sel terlibat dalam sintesis dan sekresi berbagai sitokin, faktor pertumbuhan dan interleukin. Faktor-faktor biologis ini terlibat baik

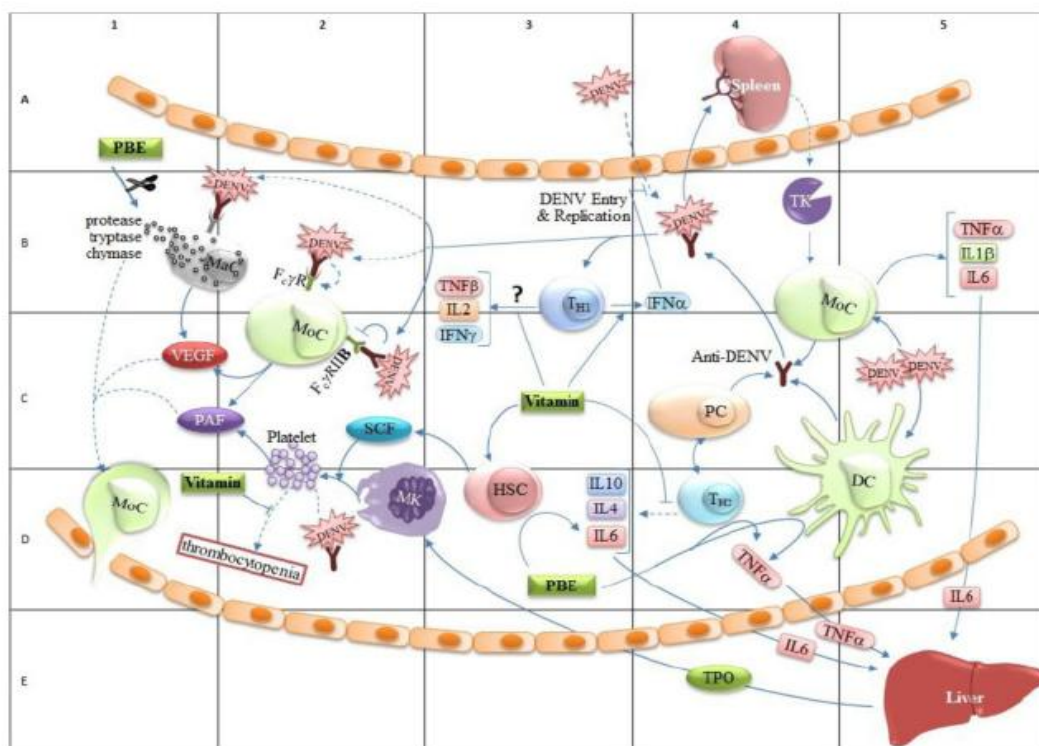
dalam patogenesis virus *dengue* seperti kebocoran pembuluh darah dan trombositopenia. Makanan dan *nutraceutical* dapat membantu meningkatkan kondisi kebocoran pembuluh darah dan trombositopenia. Sebagai contoh vitamin mencegah trombositopenia sementara ekstrak daun pepaya mungkin membantu menurunkan *protease*, *tryptase* dan *chymase* yang dikeluarkan oleh MaC yang bertanggung jawab atas kebocoran pembuluh darah yang lebih jelas dilihat pada gambar 1 (22).

Hasil penelitian daun *Carica papaya* secara signifikan mempercepat kenaikan trombosit pada pasien DD dan DBD di Kuala Lumpur, Malaysia, didapatkan hasil bahwa ada peningkatan 15 kali lipat dalam aktivitas gen ALOX 12 di antara pasien dalam kelompok eksperimen dibandingkan dengan yang berada dalam kelompok kontrol pada akhir hari ke-3. Pada penelitian temuan ini mendukung klaim bahwa konsumsi daun pepaya selama infeksi dengue berpotensi memicu produksi trombosit yang cepat. Ini jelas ditunjukkan oleh peningkatan signifikan dalam jumlah trombosit rata-rata setelah 40 jam dan 48 jam konsumsi. Gen PTAFR diketahui bertanggung jawab meningkatkan

produksi dan agregasi trombosit 13,42 kali lipat di antara pasien yang mengonsumsi daun pepaya (21). Penelitian pada pasien demam berdarah dengue menunjukkan bahwa pemberian ekstrak maupun jus daun pepaya dapat meningkatkan kadar trombosit dalam darah (23).

Penelitian lain menunjukkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak daun pepaya, herba meniran dan rimpang kunyit, dapat meningkatkan jumlah trombosit pada tikus yang

diinduksi trombositopenia dengan heparin (24). Penelitian terhadap hewan coba murine menunjukkan hasil bahwa pemberian oral ekstrak murni daun pepaya menyebabkan peningkatan yang signifikan dalam beberapa parameter *haematological*, seperti jumlah trombosit dan sel darah merah dalam model murine tanpa menyebabkan toksisitas akut / subakut pada kelompok uji dibandingkan dengan kontrol (25).



**Gambar 1. Mekanisme Potensial Makanan Dan Nutraceutical Seperti Vitamin Dan Ekstrak Daun Pepaya Untuk Meningkatkan Kondisi Kebocoran Pembuluh Darah Dan Trombositopenia Pada Orang Yang Terinfeksi Dengue Virus (22)**



**Tabel 1. Studi Invivo dan Invitro dari Daun Pepaya (*Carica Papaya L.*)  
Sehubungan Infeksi Virus *Dengue***

Subjek Pengobatan	Metode Pengobatan	Hasil
Pasien demam berdarah	Suplemen ekstrak daun pepaya	Peningkatan jumlah trombosit (23)
Model hewan murine	Suplemen ekstrak daun pepaya	Peningkatan jumlah trombosit pada murine (25)
MNC darah perifer manusia in vitro dan pulpa gigi serta sel punca gigi yang dikelupas	Ekstrak pulp pepaya secara in vitro	Induksi sintesis IL-6 dan faktor <i>stem cell</i> (18)
Pasien Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue	Jus daun pepaya	Peningkatan jumlah trombosit pada kelompok kontrol (21)
Tikus uji yang diinduksi heparin	Kombinasi ekstrak herba meniran, daun pepaya dan rimpang kunyit	Peningkatan jumlah trombosit (24)
Hewan yang diberi <i>carpaine</i> dengan dosis 2mg / kg selama 20 hari.	Rebusan daun pepaya	Peningkatan jumlah trombosit (26)
Pasien demam berdarah	Kapsul ekstrak daun pepaya	Peningkatan jumlah trombosit (27)

Penelitian yang menggunakan *carpaine*, secara ilmiah memvalidasi penggunaan rebusan daun pepaya dan membuktikan bahwa alkaloid khususnya *carpaine*, yang merupakan fraksi alkaloid hasil ekstraksi daun pepaya bertanggung jawab atas aktivitas antitrombotopenik pada tikus yang diinduksi dengan busulfan. Tidak ada toksisitas diamati pada hewan yang diberi *carpaine* dengan dosis 2mg/kg selama 20 hari. Sehingga dapat disimpulkan bahwa daun pepaya memiliki potensi yang baik dalam mempertahankan jumlah trombosit normal dan dapat digunakan sebagai pendekatan manajemen tambahan (26)

## KESIMPULAN

Daun pepaya mengandung enzim proteolitik seperti *papain* dan *chymopapain* yang membantu meningkatkan jumlah trombosit, fraksi alkaloid (*carpaine*) terbukti bertanggung jawab atas aktivitas anti-trombotopenik; flavonol dan flavonoid memiliki efek stimulan pada produksi sel darah, menghambat NS2B-NS3 *protease* dan mencegah perakitan virus DEN-2, serta vitamin dan mineral yang memegang peranan dalam meningkatkan jumlah trombosit dan mencegah trombotopenia. Daun pepaya juga mempengaruhi Gen ALOX-12 dan PTAFR yang berperan dalam produksi trombosit.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu dalam pelaksanaan dan pembuatan *article review* ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Askandar, T. dkk. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi Ke-1. Surabaya: FK UNAIR; 2015. p. 125.
2. World Health Organization. Dengue and Severe Dengue. Raised and. Geneva; 2019.
3. Kementerian Kesehatan RI. Pusat Data dan Informasi. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
4. Sudoyo, A.W. Setiyohadi, B. Alwi, I. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi Kelima. Jilid III. Jakarta: Internal Publishing Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam; 2009. p. 177.
5. Yogiraj, V. Goyal, P.K. Chauhan, C.S. *Carica papaya* Linn: An Overview. 2015;2(5):1–8.
6. World Health Organization. Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. World Health Organization. 2011;
7. Hadi, U.K. Soviana, S. Sugiarto. Transovarial Transmission of Dengue Virus on *Aedes aegypti* at Several Endemic Areas of Dengue Haemorrhagic Fever in Indonesia IOP Publ. 2018;1–8.
8. Balsitis, S.J. Coloma, J. Castro, G. Alava, A. Flores, D. Mckerrow, J.H. et al. Tropism of Dengue Virus in Mice and Humans Defined by Viral Nonstructural Protein 3-Specific Immunostaining. 2009;80(3):416–24.
9. Durbin, A.P. Vargas, M.J. Wanionek, K. Hammond, S.N. Gordon, A. Rocha, C. et al. Phenotyping of Peripheral Blood Mononuclear Cells During Acute Dengue Illness Demonstrates Infection and Increased Activation of Monocytes in Severe Cases Compared to Classic Dengue Fever. *Virology*. 2008;376(2):429–35.
10. Guzman, M.G. Halstead, S.B. Artsob, H. Buchy, P. Farrar, J. Nathan, M.B. et al. Dengue: A Continuing Global Threat. 2015;8(12 0):1–26.
11. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Buku Ajar Infeksi dan Pediatri Tropis. Edisi ke-2. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2012. p. 17.
12. Chen, K. Pohan, H.T. Sinto, R. Diagnosis dan Terapi Cairan pada Demam Berdarah Dengue. *J Med*. 2009;22(1):3–7.
13. Puspitasari, Y. Peristiowati, Y. Effect of Papaya Leaf Extract on Cell Proliferation and Apoptosis Activities in Cervical Cancer Mice Model. 2016;6(9):78–83.
14. Sundarmurthy, D. Jayanthi, C.R, Lakshmaiah, K.C. Effect of *Carica papaya* Leaf Extract on Platelet Count in Chemotherapy-Induced Thrombocytopenic Patients: A preliminary study. 2017;7(7):1–8.
15. Sathasivam, K. Ramanathan, S. Mansor, S.M. Haris, MRMH. Thrombocyte Counts in Mice After The Administration of Papaya Leaf Suspension. 2009;.
16. Halim, S.Z. Afzan, A. Amini, B. Rashid, A. Jantan, I. Acute Toxicity Study of *Carica papaya* Leaf Extract in Sprague Dawley Rats. 2011;

17. Emilio, S. Melissa, D. Jose, A. Clinical Response in Patients with Dengue Fever to Oral Calcium Plus Vitamin D Administration: Study of 5 Cases Clinical Response in Patients With Dengue Fever to Oral Calcium Plus Vitamin D Administration: Study of 5 Cases. *Proc West Pharmacol Soc.* 2009;52:14–7.
18. Aziz, J. Lide, N. Kassim, A. Hayaty, N. Kasim, A. Haque, N. et al. *Carica papaya* Induces in Vitro Thrombopoietic Cytokines Secretion by Mesenchymal Stem Cells and Haematopoietic Cells. *BMC Complement Altern Med.* 2015;1–8.
19. Mir, A. Ismatullah, H. Rauf, S. Niazi, UHK. Identification of Bioflavonoid as Fusion Inhibitor of Dengue Virus Using Molecular Docking Approach Informatics in Medicine Unlocked Identification of Bioflavonoid as Fusion Inhibitor of Dengue Virus Using Molecular Docking Approach. *Informatics Med Unlocked.* 2016;3(June):1–6.
20. Senthilvel, P. Lavanya, P. Kumar, K.M. Swetha, R. Anitha, P. Bag, S. et al. Flavonoid from *Carica papaya* Inhibits NS2B-NS3 Protease and Prevents Dengue 2 Viral Assembly. 2013;9(18).
21. Subenthiran, S. Choon, T.C. Cheong. K.C. Thayan, R. Teck, M.B. Muniandy, P.K. et al. *Carica papaya* Leaves Juice Significantly Accelerates the Rate of Increase in Platelet Count among Patients with Dengue Fever and Dengue Haemorrhagic Fever. 2013;2013.
22. Rahman, M.T. Haque, N. Abdulrazaq, N.B. Aziz, J. Current Knowledge of Dengue Pathogenesis and Potential Role of *Carica papaya* and Vitamins in Dengue Fever Current Knowledge of Dengue Pathogenesis and Potential Role of *Carica papaya* and Vitamins in Dengue Fever. 2016;33(3):512–8.
23. Ahmad, N. Fazal, H. Ayaz, M. Abbasi, B.H. Mohammad, I. Fazal, L. Dengue Fever Treatment with *Carica papaya* Leaves Extracts. 2011;1(4):330–3.
24. Tjitraresmi, A. Runadi, D. Halimah, E. Wicaksono, A.D. Potensi Kombinasi Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L), Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dan Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.) Sebagai Obat Herbal untuk Demam Berdarah. *Farmaka.* 2016;14(2):1–17.
25. Darmarathna, SLCA Wickramasinghe, S. Waduge, R. Rajapakse, R. Kularatne, S. Does *Carica papaya* Leaf-Extract Increase The Platelet Count? An Experimental Study in A Murine Model. 2013;3(9):72.
26. Zunjar, V. Dash, R.P. Jivrajani, M. Nivsarkar, M. Antithrombocytopenic Activity of Carpaine and Alkaloidal Extract of *Carica papaya* Linn. Leaves in Busulfan Induced Thrombocytopenic Wistar Rats. *J Ethnopharmacol.* 2016;181:20–5.
27. Yunita, F. Hanani, E. Kristianto, J. The Effect of *Carica papaya* L. Leaves Extract Capsules on Platelets Count and Hematocrit Level in Dengue Fever Patient. 2012;2(4):573–8.