



Contents list available at JKP website

## Jurnal Kesehatan Perintis

Journal homepage: <https://jurnal.upertis.ac.id/index.php/JKP>



### Ekstrak *Monascus purpureus* (angkak) mampu Menurunkan GM-CSF pada Penderita Demam Berdarah

Indro Harianto\*, Rivan Virlando Suryadinata

Fakultas Kedokteran, Universitas Surabaya (UBAYA), Surabaya, Indonesia

#### Article Information :

Submission: Jul 18, 2021; Revised: Dec 17, 2021; Accepted: Dec 29, 2021; Available online: Dec 31, 2021

\*Corresponding author : drindro@staff.ubaya.ac.id

#### ABSTRAK

Penyakit demam berdarah akibat infeksi virus dengue dapat dikategorikan sebagai penyakit dengan *self limiting disease* dengan masa penyembuhan sekitar 7 hari. Pada perjalanan penyakit tersebut, seringkali ditemukan berbagai macam penyulit yang dapat menyebabkan terjadinya komplikasi hingga kematian. Berbagai permasalahan klinis yang ditimbulkan akan mengakibatkan penurunan kondisi penderita secara umum. Salah satu komplikasi berbahaya yang dapat ditimbulkan dari demam berdarah adalah timbulnya syok dan perdarahan. Pemberian asupan ekstrak *Monascus purpureus* mampu menurunkan kadar *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor* (GM-CSF), sehingga mampu mencegah komplikasi lebih lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh asupan ekstrak *Monascus purpureus* terhadap perubahan kadar GM-CSF pada penderita demam berdarah. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental pada 2 kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberikan asupan ekstrak *Monascus purpureus* selama 3 hari. Jumlah sampel yang digunakan pada setiap kelompok berjumlah 15 orang. Parameter yang digunakan pada penelitian tersebut adalah kadar GM-CSF setelah pemberian perlakuan. Hasil penelitian memperlihatkan adanya perbedaan kadar GM-CSF pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ( $p < 0,05$ ). Sehingga dapat disimpulkan pemberian asupan ekstrak *Monascus purpureus* selama 3 hari mampu menurunkan kadar GM-CSF penderita demam berdarah.

Kata kunci : *monascus purpureus*, demam Berdarah, GM-CSF

#### ABSTRACT

*Dengue fever caused by dengue virus infection can be categorized as a self-limiting disease with a healing period of about 7 days. Various complications are often found which can lead to complications and even death. Clinical problems caused will result in a decrease in the patient's condition in general. One of the dangerous complications that can result from dengue fever is shock and bleeding. The intake of Monascus purpureus extract was able to reduce levels of Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF). This study aims to determine the effect of intake of Monascus purpureus extract on changes in GM-CSF levels in patients with dengue fever. This study used an experimental method in 2 groups, namely the control group and the treatment group which were given the intake of Monascus purpureus extract for 3 days. The number of samples used in each group*

amounted to 15 people. The parameters used in this study were GM-CSF levels after treatment. The results showed that there were differences in GM-CSF levels in the control group and the treatment group ( $p < 0.05$ ). So it can be concluded that the intake of *Monascus purpureus* extract for 3 days can reduce GM-CSF levels in dengue fever patients.

**Keywords:** *monascus purpureus*, dengue fever, GM-CSF

## PENDAHULUAN

Demam berdarah adalah penyakit yang diakibatkan oleh infeksi virus *dengue* melalui gigitan nyamuk aedes (Guo *et al.*, 2017). Penyakit demam berdarah telah menjadi masalah kesehatan global karena telah menjadi endemik dan mengenai hampir 100 negara, yang sebagian besar berada di daerah tropis dan subtropis. Peningkatan kejadian dan distribusi geografis virus dengue telah meningkat pesat hingga mencapai 30 kali lipat. Jumlah kasus demam berdarah diperkirakan mencapai 100 juta kasus setiap tahunnya (Tang and Ooi, 2012).

Demam berdarah ditularkan melalui gigitan dari *Aedes aegypti*, sehingga menyebabkan infeksi *Dengue Virus* (DENV). Virus ini merupakan virus RNA yang digolongkan pada genus *Flavivirus* dari keluarga *Flaviviridae* dengan memiliki 4 serotipe utama (DENV 1-4) yang secara antigen berbeda satu sama lain. Setiap serotipe DENV secara filogenetika berbeda sehingga setiap serotipe dapat dianggap sebagai virus yang terpisah (Nedjadi *et al.*, 2015). Tiga serotipe dengue dari empat jenis serotipe yaitu DENV 1-3 ditemukan di negara arab dan Yaman. Selain itu, strain DENV-1 yang diisolasi di Arab Saudi menunjukkan kesamaan genetik yang tinggi dengan strain DENV-1 yang diisolasi dari populasi Asia. Hal ini memperlihatkan bahwa kemungkinan penyebaran DENV-1 hingga ke Asia dikarenakan oleh perpindahan penduduk (Madani *et al.*, 2013; Azhar *et al.*, 2015).

Infeksi DENV merupakan penyebab utama penyakit di daerah tropis dan subtropis. Infeksi dengan salah satu serotipe DENV akan menimbulkan gejala asimtomatik pada sebagian besar kasus atau dapat mengakibatkan munculnya gejala klinis ringan seperti sindrom mirip flu hingga yang paling parah yang ditandai dengan koagulopati, peningkatan kerapuhan pembuluh darah, dan permeabilitas (demam berdarah dengue).

Selain itu, pada tahap yang terakhir dapat berkembang menjadi syok hipovolemik atau dikenal sebagai sindrom syok dengue (Montoya *et al.*, 2013).

Penyakit demam berdarah di Asia terjadi dengan komplikasi lebih berisiko pada anak-anak yang terinfeksi DENV dengan usia kurang dari 15 tahun dibandingkan pada orang dewasa. Berbagai macam gejala penyerta demam berdarah ditandai dengan timbulnya demam yang cepat disertai dengan kombinasi nyeri kepala parah, nyeri daerah retro-orbital, mialgia, artralgia, dan rasa tidak nyaman pada gastrointestinal, serta timbulnya ruam. Selain itu, perdarahan minor dapat terjadi berupa petekie, epistaksis, dan perdarahan gingiva (Anderson *et al.*, 2014). Leukopenia merupakan gejala umum yang kadang disertai dengan trombositopenia sebagai tanda-tanda hemoragik. Demam berdarah diklasifikasikan dalam empat kelas (I sampai IV). Demam Berdarah Dengue derajat I dan II merupakan kasus ringan tanpa syok, namun bila mencapai derajat III dan IV akan disertai syok (Halstead, 2015).

Risiko perkembangan demam berdarah dapat diprediksi melalui peningkatan suhu dan tingkat trombositopenia. Penderita dengan jumlah trombosit kurang dari  $30.000/\text{mm}^3$  memiliki dua kali lipat kemungkinan hasil yang buruk. Pada kondisi demam akut biasanya terjadi sekitar 2-7 hari dan muka agak kemerahan, kulit terkena eritema, tubuh terasa nyeri, mialgia, artralgia, dan nyeri pada kepala. Anoreksia, mual, dan muntah. Gambaran klinis ini ditandai sebagai kasus demam berdarah yang tidak parah. Tanda-tanda klinis lain perlu diperhatikan agar dapat segera mengenali perkembangan ke fase kritis, dan dapat membantu membedakan kasus demam berdarah yang tidak parah dan yang parah. Gejala awal yang dapat digunakan adalah sakit perut, mual muntah, perdarahan mukosa, lesu, gelisah, dan hepatomegali lebih dari 2 cm

terkait dengan parameter laboratorium seperti peningkatan hematokrit (HCT) akan mengakibatkan penurunan jumlah trombosit yang cepat. Pada perdarahan ringan seperti petechiae dan pada daerah membran mukosa (misalnya, gusi dan hidung) (Barniol *et al.*, 2011). Perawatan darurat dan rujukan harus segera dilakukan pada fase kritis penyakit, yaitu ketika demam berdarah yang parah yang ditandai dengan kebocoran plasma sehingga menyebabkan terjadinya syok dengue yang disertai dengan sesak, perdarahan hebat yang ditunjukkan oleh perdarahan pervaginam yang masif. wanita usia subur), dan perdarahan gastrointestinal dan/atau kerusakan organ yang parah (kerusakan hati, gangguan ginjal, kardiomiopati, ensefalopati, atau ensefalitis) (Azeredo *et al.*, 2015). Faktor yang mempengaruhi tingkat keparahan dari demam berdarah adalah penurunan kadar trombosit. *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor* (GM-CSF) merupakan polipeptida pada permukaan reseptor sel dan berfungsi sebagai sitokin untuk mengatur pertumbuhan, ekspresi gen, dan diferensiasi beberapa sel hematopoietik meliputi granulosit, makrofag, eosinofil, dan eritrosit. Selain itu, GM-CSF bersama dengan IL-3 merangsang pembentukan megakariosit yang merupakan awal pembentukan dari trombosit (Lukens *et al.*, 2012).

*Monascus purpureus* dapat meningkatkan jumlah trombosit dikarenakan adanya kandungan lovastatin yang akan mengoksidasi LDL dan merangsang monosit dan megakariosit untuk bermigrasi ke endothelium untuk berubah menjadi makrofag dan trombosit aktif (Prayoga and Tjiptaningrum, 2016). Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan dengan menggunakan hewan coba yang terinfeksi virus DEN 3, memperlihatkan adanya peningkatan trombosit melalui pemberian *Monascus purpureus* (Triyono, 2020). Perubahan kadar trombosit juga dipengaruhi oleh *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF) berperan untuk pematangan dan aktivasi fungsional sel hematopoietik. Peran penting lainnya adalah menekan reaksi antibodi yang berlebihan terhadap infeksi virus dengue,

sehingga tidak terjadi respon inflamasi yang tidak terkontrol (Bhattacharya *et al.*, 2015). Hal ini dikarenakan respon inflamasi yang berlebihan akan mengakibatkan kerusakan dan kematian sel (Suryadinata *et al.*, 2021). Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang meneliti efek pemberian ekstrak *Monascus purpureus* terhadap kadar GM-CSF. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur dan membandingkan perbaikan laboratorium kadar trombosit dan GM-CSF pada penderita demam berdarah melalui pemberian *Monascus purpureus*.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental pada penderita demam berdarah melalui pemberian ekstrak *Monascus purpureus*. Penelitian ini menggunakan penderita infeksi virus dengue yang terbukti secara klinis dan laboratoris dengan membagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 15 orang pada tiap kelompok. Kelompok kontrol diberikan terapi standar penanganan demam berdarah, sedangkan kelompok perlakuan diberikan tambahan ekstrak *Monascus purpureus* sebanyak 50 mg selama 3 hari

Sampel penelitian harus memenuhi kriteria inklusi adalah penderita berusia diatas 13 tahun atau kurang dari 65 tahun dengan infeksi virus Dengue, demam saat masuk RS kurang dari 5 hari, hasil positif pada pemeriksaan IgM dan/atau IgG anti Dengue yang dilakukan setelah hari kelima demam dan bersedia mengikuti penelitian yang dibuktikan dengan menandatangani *inform consent*. Pada penelitian in terdapat kriteria eksklusi yaitu pasien telah menerima tranfusi *whole blood, packed red cell, platelet, fresh frozen plasma* selama perawatan serta mengalami komplikasi berat seperti *Disseminated Intravascular Coagulation*, syok, perdarahan sedang / berat (DBD derajat III / IV), penurunan kesadaran (ensefalopati) dan penderita dengan penyakit penyerta yang berat seperti kelainan hematologis (ITP, leukemia, thalasemia, hemofilia dan lain-lain), penyakit jantung (Penyakit jantung bawaan, miokarditis, gagal jantung) dan penyakit paru (asma bronchiale dan lain-

lain). Penilaian kadar *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF) dilakukan setelah 3 hari pemberian ekstrak *Monascus purpureus* melalui pengambilan darah vena. Data yang sudah diperoleh akan dilakukan uji T-test untuk melihat adanya perbedaan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

**HASIL PENELITIAN**

Distribusi frekuensi pada penelitian tabel 1 memperlihatkan usia jenis kelamin, lama demam dan rerata suhu. Berdasarkan tabel 1. menunjukkan bahwa rerata umur subyek penelitian pada kelompok kontrol sebesar  $23,53 \pm 10,49$  dan kelompok perlakuan sebesar  $30,53 \pm 11,63$ . Sedangkan jenis kelamin memberikan

gambaran bahwa penderita demam berdarah didominasi oleh laki-laki, pada kelompok kontrol jumlah laki-laki sebanyak 12 orang dan kelompok perlakuan sebesar 11 orang. Rerata jumlah hari panas kelompok kontrol pada penderita saat masuk rumah sakit adalah  $4,87 \pm 0,35$  dan kelompok perlakuan pada hari  $4,6 \pm 0,63$ . Rerata suhu aksila kelompok kontrol tidak berbeda jauh dari kelompok perlakuan yaitu  $37,74 \pm 0,18$  dan  $37,73 \pm 0,19$ . Berdasarkan tabel 2. menunjukkan bahwa kelompok kontrol memiliki rerata sebesar  $1,140 \pm 1,01$ , sedangkan pada kelompok perlakuan sebesar  $0,773 \pm 0,6$ . Pada uji perbedaan antar kelompok didapatkan p lebih kecil dari 0,05 sehingga dapat disimpulkan adanya perbedaan kadar GM-CSF pada kedua kelompok.

**Tabel 1. Karakteristik umum penderita infeksi dengue**

Variabel	Kelompok Kontrol (n=15)	Kelompok Perlakuan (n=15)
Usia (tahun)	$23,53 \pm 10,49$	$30,53 \pm 11,63$
Jenis Kelamin:		
Laki-laki	12	11
Perempuan	3	4
Total hari demam	$4,87 \pm 0,35$	$4,6 \pm 0,63$
Suhu aksila (°C)	$37,74 \pm 0,18$	$37,72 \pm 0,19$

**Tabel 2. Uji Kadar GM-CSF (pg/ml) pada setiap kelompok**

Kelompok	Jumlah Penderita	Rerata GM-CSF	P value
Kontrol	15	$1,140 \pm 1,01$	0,000
Perlakuan	15	$0,773 \pm 0,6$	

**PEMBAHASAN**

Pada penelitian ini baik dari kelompok perlakuan maupun kelompok uji didapatkan perubahan kadar *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF). Dari 15 penderita demam berdarah yang menjadi kelompok perlakuan mengalami perubahan jumlah kadar GM-CSF lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol. Peningkatan kadar GM-CSF pada penderita demam berdarah memberikan gambaran bahwa akan berisiko mengalami manifestasi klinis yang berat (Bhattacharya et al., 2015). Hal ini dikarenakan Interferon Gamma (IFN-γ) dan GM-CSF mengaktifasi *Mononuclear monocytes* yang pada

akhirnya memproduksi beberapa faktor seperti Interleukin-1β dan Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) mempengaruhi permeabilitas vaskuler menyebabkan *plasma leakage* dan *haemoconcentration* (Lee et al., 2013; Xu et al, 2015).

Penurunan kadar GM-CSF akan sejalan dengan peningkatan jumlah trombosit. Hal ini dikarenakan pada infeksi demam berdarah akan dapat mempengaruhi peningkatan jumlah trombosit melalui efek antiinflamasi atau berdampak pada proses megakariopoiesis dan trombopoiesis pada sumsum tulang

yang selanjutnya mempengaruhi kadar GM-CSF (Puc *et al.*, 2021).

Pemberian *Monascus purpureus* dengan kandungan *monacolin K* yang memiliki kesamaan struktur dengan lovastatin memiliki efek menyerupai statin. Selain itu, kandungan berbagai zat lain seperti *dimerumic acid (antioxidant)*, serta metabolit *ankavflavin* dan *monascin* juga dapat memberikan efek antiinflamasi (Lin *et al.*, 2011). Pemberian ekstrak *Monascus purpureus* pada penelitian terdahulu juga mampu meningkatkan jumlah trombosit yang diduga melalui efek pada peningkatan megakariopoiesis dan trombopoiesis di sumsum tulang atau efek antiinflamasi metabolitnya (Muharni *et al.*, 2011). Namun sejauh ini belum ada data tentang efek statin pada produksi GM-CSF.

Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang meneliti efek pemberian ekstrak *Monascus purpureus* terhadap kadar GM-CSF, sehingga diharapkan dapat memberikan pandangan terkait pengaruh ekstrak *Monascus purpureus* pada terapi infeksi dengue untuk penelitian lebih lanjut.

## KESIMPULAN

Pemberian ekstrak *Monascus purpureus* pada penderita demam berdarah selama 3 hari mampu menurunkan kadar GM-CSF dalam darah

## REFERENSI

Anderson, K.B., Gibbons, R.V., Cummings, D.A., Nisalak, A., Green, S., Libraty, D.H., Jarman, R.G., Srikiatkachorn, A., Mammen, M.P., Darunee, B., Yoon, I.K., Endy, T.P. (2014). A shorter time interval between first and second dengue infections is associated with protection from clinical illness in a school-based cohort in Thailand. *J Infect Dis.* 209(3):360-8.

Azeredo, E., Monteiro, R., Pinto, L. (2015). Thrombocytopenia in Dengue: Interrelationship between Virus and the Imbalance between Coagulation and Fibrinolysis and Inflammatory Mediators. *Mediators Inflamm.* 313842.

Azhar, E.I., Hashem, A.M., El-Kafrawy, S.A., Abol-Ela, S., Abd-Alla, A.M., Sohrab, S.S., et al. (2015). Complete genome sequencing and phylogenetic analysis of dengue type 1 virus isolated

from Jeddah, Saudi Arabia. *Virology* 52:1

Barniol, J., Gaczkowski, R., Barbato, E.V., da Cunha, R.V., Salgado, D., Martínez, E., Segarra, C.S., Sandoval, E.B., Mishra, A., et al. (2011). Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infect Dis.* 11:106.

Bhattacharya, P., Thirupathi, M., Elshabrawy, H.A., Alharshawi, K., Kumar, P., and Prabhakar, B.S. (2015). GM-CSF: An Immune Modulatory Cytokine that can Suppress Autoimmunity. *Cytokine.* 75(2): 261–271.

Guo, C., Zhou, Z., Wen, Z., Liu, Y., Zeng, C., Xiao, D. (2017). Global Epidemiology of Dengue Outbreaks in 1990–2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 7: 317.

Halstead, S.B. (2015). Pathogenesis of Dengue: Dawn of a New Era. *F1000 Research.* 4:1353

Lee, I., Hsieh, C., Chen, R., Yang, Z., Wang, L., Chen, C., Liu, C., Huang, C., Lin, C., Chen, Y., Yang, K., Liu, J. (2013). Increased Production of Interleukin-4, Interleukin-10, and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor by Type 2 Diabetes' Mononuclear Cells Infected with Dengue Virus, but Not Increased Intracellular Viral Multiplication. *Biomed Res Int.* 965853.

Lin, C.P., Lin, Y.L., Huang, P.O., Tsai, H.S., Chen, Y.H. (2011). Inhibition of endothelial adhesion molecule expression by *Monascus purpureus*-fermented rice metabolites monacolin K, ankaflavin and monascin. *J Sci Food Agri.* 91:1751-58.

Lukens, J.R., Barr, M.J., Chaplin, D.D., Chi, H., Kanneganti, T.D. (2012). Inflammasome-derived IL-1 $\beta$  regulates the production of GM-CSF by CD4(+) T cells and  $\gamma\delta$  T cells. *J Immunol.* 188(7):3107-15.

Madani, T.A., Abuelzein, E., Al-Bar, H.M., Azhar, E.I., Kao, M., Alshoeb, H.O., et al. (2013). Outbreak of viral hemorrhagic fever caused by dengue virus type 3 in Al-Mukalla, Yemen. *BMC Infect Dis.* 14(13):136.

- Montoya, M., Gresh, L., Mercado, J.C., Williams, K.L., Vargas, M.J., Gutierrez, G., Kuan, G., Gordon, A., Balmaseda, A., Harris, E. (2013). Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. *PLoS Negl Trop Dis.* 7(8):e2357.
- Muharni, S., Almahdy, A., Martini, R.D. (2011). Effect of the use of supplements Psidii folium extract (*Psidium guajava* linn.) and red fermented rice (*Monascus purpureus*) in increase of thrombocytes at Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) science in the installation of disease in hospital dr. M. Djamil Padang.
- Nedjadi, T., El-Kafrawy, S., Sohrab, S., Despres, P., Damanhour, G., Azhar, E. (2015). Tackling dengue fever: Current status and challenges. *Virology* 12: 212
- Prayoga, M.J. and Tjiptaningrum, A. (2016). Pengaruh Pemberian angkak (beras fermentasi *monascus purpureus*) dalam meningkatkan kadar trombosit pada penderita demam berdarah dengue. *Medical Journal of Lampung University.* 5(5):6-13
- Puc, I., Ho, T., Yen, K., Vats, A., Tsai, J., Chen, P., Chien, Y., Yo, Y., Perng, G. (2021). Cytokine Signature of Dengue Patients at Different Severity of the Disease. *Int J Mol Sci.* 22(6): 2879.
- Suryadinata, R.V., Lorensia, A., Sefania, K. (2021). Effectiveness of Lime Peel Extract (*Citrus aurantifolia* Swingle) against C-Reactive Protein Levels in Alloxan-Induced Wistar Rats. *Global Medical and Health Communication.* 9 (1), 23-28
- Tang, K.F. and Ooi, E.E. (2012). Diagnosis of dengue: An update. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 10(8):895–907.
- Triyono, EA. (2020). The mechanism of the effects of *Monascus jmbA* rice on increased platelet count in Wistar rats infected with Dengue virus serotype 3. *Infect Dis Rep.* 12(1): 8720.
- Xu, N., Li, X., Zhong, Y. (2015). Inflammatory Cytokines: Potential Biomarkers of Immunologic Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *Mediators Inflamm.*



# Jurnal Kesehatan Perintis

(Perintis's Health Journal)

HOME ABOUT ▾ CURRENT PUBLICATION ETHICS ARCHIVES

ANNOUNCEMENTS AUTHOR GUIDELINE



HOME / About the Journal



**Jurnal Kesehatan Perintis (Perintis's Health Journal)** is a medical journal that publishes research results and as a source of information in the health sector. We publish original research papers focused on nursing, midwifery, nutrition, and health analysts as well as the best topics.

This journal has been published by LPPM STIKes Perintis Padang has collaborated with [Asosiasi Institusi Pendidikan Kebidanan Indonesia \(AIPKIND\)](#) in term of helping the advancement of health and midwifery and disseminating research results.

This journal was first published in the printed version in 2014, begins an online version in 2018 and managed to be issued twice in every volume with P-ISSN [2355-9853](#) and E-ISSN: [2622 - 4135](#)

This journal has been accredited by National Journal Accreditation (ARJUNA) Managed by Ministry of Research, Technology, and Higher Education, Republic Indonesia with Fifth Grade ([Peringkat 5, Sinta 5](#)) since year 2018 to 2022 according to the decree No. [28/E/KPT/2019](#)

Open Journal Systems



# Jurnal Kesehatan Perintis

(Perintis's Health Journal)

[HOME](#) [ABOUT](#) [CURRENT](#) [PUBLICATION ETHICS](#) [ARCHIVES](#)

[ANNOUNCEMENTS](#) [AUTHOR GUIDELINE](#)

[HOME](#) / [Editorial Team](#)

## Editor In Chief

[Feny Wartisa, S.SiT, M.KM](#), Scopus ID : [57225025071](#), Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Perintis Padang, West Sumatera, Indonesia

## Editor

[Def Primal, S.Kep, M.Biomed](#), Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Perintis Padang, West Sumatera, Indonesia

[Sri Indrayati, M.Si](#), Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Perintis Padang, West Sumatera, Indonesia

[Desi Sarli, S.SiT, M.Keb](#), Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Alifah Padang, West Sumatera, Indonesia

[Ai Kustiani, Msi](#), Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Perintis Padang, West Sumatera, Indonesia

[Wira Meriza, M.Keb](#), Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Perintis Padang, West Sumatera, Indonesia

Open Journal Systems

## ACCREDITATION

---





# Jurnal Kesehatan Perintis

(Perintis's Health Journal)

[HOME](#)   [ABOUT](#) ▾   [CURRENT](#)   [PUBLICATION ETHICS](#)   [ARCHIVES](#)

[ANNOUNCEMENTS](#)   [AUTHOR GUIDELINE](#)

 

## Focus & Scope

**Jurnal Kesehatan Perintis (Perintis's Health Journal)** is an medical journal that publishes research results and as a source of information in the health sector. We publish original research papers focused on nursing, midwifery, nutrition, and health analysts as well as the best topics. All papers are peer-reviewed by at least two referees. Jurnal Kesehatan Perintis (Perintis's Health Journal) is published twice a year. The scope of Journal is:

1. Nutrition, consisting of ways of food production, postharvest changes (food supply, food distribution and

processing, food consumption and how to use food by a healthy and sick body)

2. Nursing, consisting of basic nursing, child nursing, community nursing, medical nursing surgery, mental

nursing and maternity nursing

3. Midwifery, consisting of reproductive health, pregnancy, childbirth, newborns, childbirth and family planning

4. Health Analyst, consisting of hematology examination, clinical chemistry examination, parasitology

examination, microbiology examination, immunology examination.

Open Journal Systems



# Jurnal Kesehatan Perintis

(Perintis's Health Journal)

HOME

ABOUT ▾

CURRENT

PUBLICATION ETHICS

ARCHIVES

ANNOUNCEMENTS

AUTHOR GUIDELINE

Search

HOME / ARCHIVES / Vol 8 No 2 (2021): Jurnal Kesehatan Perintis



**Jurnal Kesehatan Perintis** is an medical journal that publishes research results and as a source of information in the health sector. We publish original research papers focused on nursing, midwifery, nutrition, and health analysts as well as the best topics. All papers are peer-reviewed by at least two referees. Jurnal Kesehatan Perintis is published twice a year every June and Desember.

DOI: <https://doi.org/10.33653/jkp.v8i2>

PUBLISHED: 2021-12-31

## ARTICLES

### Norma Sosial dan Pengaruh Sosial terhadap Minat Vaksin Covid-19

Zaid Zaid, Arundati Shinta, Muhammad Fikri Aufa, Katon Pratondo

91-99

DOI : <https://doi.org/10.33653/jkp.v8i2.682>**Kombinasi Ekstrak Daun Kecombrang (*Etlingera elatior*) dan Daun Beluntas (*Pluchea indica*) sebagai Biolarvasida**

Afifah Nur Shobah, Fajrin Noviyanto, Nia Marlina Kurnia

100-109

DOI : <https://doi.org/10.33653/jkp.v8i2.675>**Ekstrak *Monascus purpureus* (angkak) mampu Menurunkan GM-CSF pada Penderita Demam Berdarah**

Indro Harianto, Rivan Virlando Suryadinata

110-115

DOI : <https://doi.org/10.33653/jkp.v8i2.626>**Kecemasan pada Masa Pandemi Covid-19 Meningkatkan Tekanan Darah Lansia**

Desi Evitasari, Merlly Amalia, Yenni Meriyani Pikna

116-120

DOI : <https://doi.org/10.33653/jkp.v8i2.676>**Aktivitas Antibakteri Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*) terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus***

Karlina Intan, Aliansy Diani, Aeni Suci Rizki Nurul

121-127

DOI : <https://doi.org/10.33653/jkp.v8i2.679>**Academic Burnout pada Proses Pembelajaran Daring**

Rima Novianti

128-133

DOI : <https://doi.org/10.33653/jkp.v8i2.656>**Analisis Kandungan Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Mikroalga *Chlorella* sp. Berdasarkan Variasi Waktu Pencahayaan**

Hartini Hartini, Karolina Rosmiati, Agnes Farianti Rezeki Sihombing

139-146



DOI : <https://doi.org/10.33653/jkp.v8i2.642>

**Puding Dadih Susu Kerbau Dengan Penambahan Jambu Biji Merah (Psidium Guajava.L) sebagai Alternatif Makanan Jajanan pada Masa Pandemi Covid-19**

Wilda Laila, Risyah Ahriyasna, Debby Regiska Putri

147-158



DOI : <https://doi.org/10.33653/jkp.v8i2.685>

**Ekstrak Daun Jeruk Purut (Citrus hystrix D.C) Mampu Menghambat Pertumbuhan Candida albicans**

Anggun Sophia, Suraini Suraini, Mahmud Wahyu Pangestu

159-165



DOI : <https://doi.org/10.33653/jkp.v8i2.643>

**Peran Kader Terhadap Pemberian Kapsul Vitamin A Pada Balita**

Fanny Ayudia, Amrina Amran, Arfianingsih Dwi Putri

134-138



DOI : <https://doi.org/10.33653/jkp.v8i2.651>

**Kepatuhan Ibu dalam Kegiatan Pos Gizi dengan Ketepatan Pemberian Makan dan Kecukupan Asupan Energi pada Balita**

Erina Masri, Surya Nengsih, Widia Dara

166-174



DOI : <https://doi.org/10.33653/jkp.v8i2.657>

Open Journal Systems

**ACCREDITATION**

---



## MENU

Focus and Scope

Publication Ethics

Peer Reviewer

Peer Review Process

Section Policies

Publication Frequency

Open Access Policy

Article Processing Charges

Plagiarism Check

Indexing

Journal History

## INFORMATION

---

For Readers

For Authors

For Librarians

## TOOLS

---



## TEMPLATE

---



**We are  
Crossref**

**Member**

**BEKERJASAMA DENGAN**

---



Asosiasi Pendidikan Kebidanan Indonesia



## KEYWORDS

---





Abstracted/Indexed by:





Jurnal Kesehatan Perintis (Perintis's Health Journal), Copyright 2018 (e-ISSN : [2622-4135](#) , p-ISSN : [2355-9853](#) )



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](#).

**00082034** [View My Stats](#)

Platform &  
workflow by  
OJS / PKP

Perintis's Health Journal

# Jurnal Kesehatan Perintis

**JURNAL KESEHATAN PERINTIS**

UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA

\* P-ISSN : 23559853 < > E-ISSN : 26224135



1.1

Impact Factor



791

Google Citations



Sinta 5

Current Accreditation

[Google Scholar](#) [Garuda](#) [Website](#) [Editor URL](#)

History Accreditation

2018

2019

2020

2021

2022

2023

[Garuda](#) [Google Scholar](#)

[Pemberian Salad Buah Berpengaruh terhadap Penurunan Tekanan Darah Pasien Stroke dengan Hipertensi](#)

LPPM UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA [JURNAL KESEHATAN PERINTIS Vol 9 No 1 \(2022\): Jurnal Kesehatan Perintis 53-60](#)

[2022](#) [DOI: 10.33653/jkp.v9i1.753](#) [Accred : Sinta 5](#)

[Pengaruh Waktu Paparan Pestisida Organofosfat Terhadap Kadar Kolinesterase Dalam Darah Dengan Metode Komperator](#)

LPPM UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA [JURNAL KESEHATAN PERINTIS Vol 9 No 1 \(2022\): Jurnal Kesehatan Perintis 31-38](#)

[2022](#) [DOI: 10.33653/jkp.v9i1.759](#) [Accred : Sinta 5](#)

[Analisis Zat Gizi dan Uji Organoleptik pada Jus \(Belsem\) Belimbing Semangka sebagai Minuman bagi Penderita Hipertensi](#)

LPPM UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA [JURNAL KESEHATAN PERINTIS Vol 9 No 1 \(2022\): Jurnal Kesehatan Perintis 61-67](#)

[2022](#) [DOI: 10.33653/jkp.v9i1.762](#) [Accred : Sinta 5](#)

[Kombinasi Ekstrak Lidah Buaya dengan Antibiotik Ciprofloxacin dapat Menghambat Pertumbuhan Bakteri Escherichia coli](#)

LPPM UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA [JURNAL KESEHATAN PERINTIS Vol 9 No 1 \(2022\): Jurnal Kesehatan Perintis 7-14](#)

[2022](#) [DOI: 10.33653/jkp.v9i1.772](#) [Accred : Sinta 5](#)

[Efektifitas Media Booklet dan Brosur terhadap Peningkatan Pengetahuan dan Sikap Pasangan Usia Subur tentang Program Keluarga](#)

## [Berencana](#)

LPPM UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA  [JURNAL KESEHATAN PERINTIS Vol 9 No 1 \(2022\): Jurnal Kesehatan Perintis 15-22](#)

 2022  [DOI: 10.33653/jkp.v9i1.776](#)  Accred : [Sinta 5](#)

## [Persepsi Teamwork terhadap Kinerja Perawat dalam Melaksanakan Asuhan Keperawatan](#)

LPPM UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA  [JURNAL KESEHATAN PERINTIS Vol 9 No 1 \(2022\): Jurnal Kesehatan Perintis 1-6](#)

 2022  [DOI: 10.33653/jkp.v9i1.777](#)  Accred : [Sinta 5](#)

## [Spiritualitas dengan Stres Mahasiswa yang Melakukan Praktik Keperawatan di Masa Pandemi Covid-19](#)

LPPM UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA  [JURNAL KESEHATAN PERINTIS Vol 9 No 1 \(2022\): Jurnal Kesehatan Perintis 39-46](#)

 2022  [DOI: 10.33653/jkp.v9i1.779](#)  Accred : [Sinta 5](#)

## [Pemanfaatan Fermentasi Singkong, Air Tebu, Gula Merah dan Kulit Pisang dalam Optimalisasi Perangkap Nyamuk \(Trapping\) sebagai Atraktan Perangkap](#)

LPPM UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA  [JURNAL KESEHATAN PERINTIS Vol 9 No 1 \(2022\): Jurnal Kesehatan Perintis 23-30](#)

 2022  [DOI: 10.33653/jkp.v9i1.782](#)  Accred : [Sinta 5](#)

## [Aktivitas Antioksidan Total pada Ekstrak Etanol Daun Bambu Surat \(\*Gigantochloa pseudoarundinaceae\*\)](#)

LPPM UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA  [JURNAL KESEHATAN PERINTIS Vol 9 No 1 \(2022\): Jurnal Kesehatan Perintis 47-52](#)

 2022  [DOI: 10.33653/jkp.v9i1.797](#)  Accred : [Sinta 5](#)

## [Ekstrak Etanol Buah Rotan \(\*Daemonorops\* sp\) terhadap Pertumbuhan Bakteri \*Staphylococcus aureus\* dan \*Escherichia coli\*](#)

LPPM UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA  [JURNAL KESEHATAN PERINTIS Vol 9 No 2 \(2022\): Jurnal Kesehatan Perintis 68-75](#)

 2022  [DOI: 10.33653/jkp.v9i2.857](#)  Accred : [Sinta 5](#)

[View more ...](#)

# Ekstrak *Monascus purpureus* (angkak) mampu Menurunkan GM-CSF pada Penderita Demam Berdarah

*by* Indro Harianto

---

**Submission date:** 03-Jan-2022 02:04PM (UTC+0700)

**Submission ID:** 1737035014

**File name:** document.pdf (339.95K)

**Word count:** 2867

**Character count:** 17428



Contents list available at JKP website

## Jurnal Kesehatan Perintis

Journal homepage: <https://jurnal.upertis.ac.id/index.php/JKP>



### Ekstrak *Monascus purpureus* (angkak) mampu Menurunkan GM-CSF pada Penderita Demam Berdarah

<sup>19</sup>  
Indro Harianto\*, Rivan Virlando Suryadinata

Fakultas Kedokteran, Universitas Surabaya (UBAYA), Surabaya, Indonesia

#### Article Information :

Submission: Jul 18, 2021; Revised: Dec 17, 2021; Accepted: Dec 29, 2021; Available online: Dec 31, 2021

\*Corresponding author : drindro@staff.ubaya.ac.id

#### ABSTRAK

Penyakit demam berdarah akibat infeksi virus dengue dapat dikategorikan sebagai penyakit dengan *self limiting disease* dengan masa penyembuhan sekitar 7 hari. Pada perjalanan penyakit tersebut, seringkali ditemukan berbagai macam penyulit yang dapat menyebabkan terjadinya komplikasi hingga kematian. Berbagai permasalahan klinis yang ditimbulkan akan mengakibatkan penurunan kondisi penderita secara umum. Salah satu komplikasi berbahaya yang dapat ditimbulkan dari demam berdarah adalah timbulnya syok dan perdarahan. Pemberian asupan ekstrak *Monascus purpureus* mampu menurunkan kadar *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor* (GM-CSF), sehingga mampu mencegah komplikasi lebih lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh asupan ekstrak *Monascus purpureus* terhadap perubahan kadar GM-CSF pada penderita demam berdarah. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental pada 2 kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberikan asupan ekstrak *Monascus purpureus* selama 3 hari. Jumlah sampel yang digunakan pada penelitian tersebut adalah kadar GM-CSF setelah pemberian perlakuan. Hasil penelitian memperlihatkan adanya perbedaan kadar GM-CSF pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ( $p < 0,05$ ). Sehingga dapat disimpulkan pemberian asupan ekstrak *Monascus purpureus* selama 3 hari mampu menurunkan kadar GM-CSF penderita demam berdarah.

Kata kunci : *monascus purpureus*, demam Berdarah, GM-CSF

#### ABSTRACT

*Dengue fever caused by dengue virus infection can be categorized as a self-limiting disease with a healing period of about 7 days. Various complications are often found which can lead to complications and even death. Clinical problems caused will result in a decrease in the patient's condition in general. One of the dangerous complications that can result from dengue fever is shock and bleeding. The intake of Monascus purpureus extract was able to reduce levels of Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF). This study aims to determine the effect of intake of Monascus purpureus extract on changes in GM-CSF levels in patients with dengue fever. This study used an experimental method in 2 groups, namely the control group and the treatment group which were given the intake of Monascus purpureus extract for 3 days. The number of samples used in each group*



amounted to 15 people. The parameters used in this study were GM-CSF levels after treatment. The results showed that there were differences in GM-CSF levels in the control group and the treatment group ( $p < 0.05$ ). So it can be concluded that the intake of *Monascus purpureus* extract for 3 days can reduce GM-CSF levels in dengue fever patients.

**Keywords:** *monascus purpureus*, dengue fever, GM-CSF

10

## PENDAHULUAN

Demam berdarah adalah penyakit yang diakibatkan oleh infeksi virus dengue melalui gigitan nyamuk aedes (Guo *et al.*, 2017). Penyakit demam berdarah telah menjadi masalah kesehatan global karena telah menjadi endemik dan mengenai hampir 100 negara, yang sebagian besar berada di daerah tropis dan subtropis. Peningkatan kejadian dan distribusi geografis virus dengue telah meningkat pesat hingga mencapai 30 kali lipat. Jumlah kasus demam berdarah diperkirakan mencapai 100 juta kasus setiap tahunnya (Tang and Ooi, 2012).

Demam berdarah ditularkan melalui gigitan dari *Aedes aegypti*, sehingga menyebabkan infeksi *Dengue Virus* (DENV). Virus ini merupakan virus RNA yang digolongkan pada genus *Flavivirus* dari keluarga *Flaviviridae* dengan memiliki 4 serotipe utama (DENV 1-4) yang secara antigen berbeda satu sama lain. Setiap serotipe DENV secara filogenetika berbeda sehingga setiap serotipe dapat dianggap sebagai virus yang terpisah (Nedjadi *et al.*, 2015). Tiga serotipe dengue dari empat jenis serotipe yaitu DENV 1-3 ditemukan di negara arab dan Yaman. Selain itu, strain DENV-1 yang diisolasi di Arab Saudi menunjukkan kesamaan genetik yang tinggi dengan strain DENV-1 yang diisolasi dari populasi Asia. Hal ini memperlihatkan bahwa kemungkinan penyebaran DENV-1 hingga ke Asia dikarenakan oleh perpindahan penduduk (Madani *et al.*, 2013; Azhar *et al.*, 2015).

Infeksi DENV merupakan penyebab utama penyakit di daerah tropis dan subtropis. Infeksi dengan salah satu serotipe DENV akan menimbulkan gejala asimtomatik pada sebagian besar kasus atau dapat mengakibatkan munculnya gejala klinis ringan seperti sindrom mirip flu hingga yang paling parah yang ditandai dengan koagulopati, peningkatan kerapuhan pembuluh darah, dan permeabilitas (demam berdarah dengue).

Selain itu, pada tahap yang terakhir dapat berkembang menjadi syok hipovolemik atau dikenal sebagai sindrom syok dengue (Montoya *et al.*, 2013).

Penyakit demam berdarah di Asia terjadi dengan komplikasi lebih berisiko pada anak-anak yang terinfeksi DENV dengan usia kurang dari 15 tahun dibandingkan pada orang dewasa. Berbagai macam gejala penyerta demam berdarah ditandai dengan timbulnya demam yang cepat disertai dengan kombinasi nyeri kepala parah, nyeri daerah retro-orbital, mialgia, artralgia, dan rasa tidak nyaman pada gastrointestinal, serta timbulnya ruam. Selain itu, perdarahan minor dapat terjadi berupa petekie, epistaksis, dan perdarahan gingiva (Anderson *et al.*, 2014). Leukopenia merupakan gejala umum yang kadang disertai dengan trombositopenia sebagai tanda-tanda hemoragik. Demam berdarah diklasifikasikan dalam empat kelas (I sampai IV). Demam Berdarah Dengue derajat I dan II merupakan kasus ringan tanpa syok, namun bila mencapai derajat III dan IV akan disertai syok (Halstead, 2015).

Risiko perkembangan demam berdarah dapat diprediksi melalui peningkatan suhu dan tingkat trombositopenia. Penderita dengan jumlah trombosit kurang dari  $30.000/mm^3$  memiliki dua kali lipat kemungkinan hasil yang buruk. Pada kondisi demam akut biasanya terjadi sekitar 2-7 hari dan muka agak kemerahan, kulit terkena eritema, tubuh terasa nyeri, mialgia, artralgia, dan nyeri pada kepala. Anoreksia, mual, dan muntah. Gambaran klinis ini ditandai sebagai kasus demam berdarah yang tidak parah. Tanda-tanda klinis lain perlu diperhatikan agar dapat segera mengenali perkembangan ke fase kritis, dan dapat membantu membedakan kasus demam berdarah yang tidak parah dan yang parah. Gejala awal yang dapat digunakan adalah sakit perut, mual muntah, perdarahan mukosa, lesu, gelisah, dan hepatomegali lebih dari 2 cm

terkait dengan parameter laboratorium seperti peningkatan hematokrit (HCT) akan mengakibatkan penurunan jumlah trombosit yang cepat. Pada perdarahan ringan seperti petechiae dan pada daerah membran mukosa (misalnya, gusi dan hidung) (Barniol *et al.*, 2011). Perawatan darurat dan rujukan harus segera dilakukan pada fase kritis penyakit, yaitu ketika demam berdarah yang parah yang ditandai dengan kebocoran plasma sehingga menyebabkan terjadinya syok dengue yang disertai dengan sesak, perdarahan hebat yang ditunjukkan oleh perdarahan pervaginam yang masif. wanita usia subur), dan perdarahan gastrointestinal dan/atau kerusakan organ yang parah (kerusakan hati, gangguan ginjal, kardiomiopati, ensefalopati, atau ensefalitis) (Azeredo *et al.*, 2015). Faktor yang mempengaruhi tingkat keparahan dari demam berdarah adalah penurunan kadar trombosit. *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor* (GM-CSF) merupakan polipeptida pada permukaan reseptor sel dan berfungsi sebagai sitokin untuk mengatur pertumbuhan, ekspresi gen, dan diferensiasi beberapa sel hematopoietik meliputi granulosit, makrofag, eosinofil, dan eritrosit. Selain itu, GM-CSF bersama dengan IL-3 merangsang pembentukan megakariosit yang merupakan awal pembentukan dari trombosit (Lukens *et al.*, 2012).

*Monascus purpureus* dapat meningkatkan jumlah trombosit dikarenakan adanya kandungan lovastatin yang akan mengoksidasi LDL dan merangsang monosit dan megakariosit untuk bermigrasi ke endothelium untuk berubah menjadi makrofag dan trombosit aktif (Prayoga and Tjiptaningrum, 2016). Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan dengan menggunakan hewan coba yang terinfeksi virus DEN 3, memperlihatkan adanya peningkatan trombosit melalui pemberian *Monascus purpureus* (Triyono, 2020). Perubahan kadar trombosit juga dipengaruhi oleh *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF) berperan untuk pematangan dan aktivasi fungsional sel hematopoietik. Peran penting lainnya adalah menekan reaksi antibodi yang berlebihan terhadap infeksi virus dengue,

sehingga tidak terjadi respon inflamasi yang tidak terkontrol (Bhattacharya *et al.*, 2015). Hal ini dikarenakan respon inflamasi yang berlebihan akan mengakibatkan kerusakan dan kematian sel (Suryadinata *et al.*, 2021). Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang meneliti efek pemberian ekstrak *Monascus purpureus* terhadap kadar GM-CSF. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur dan membandingkan perbaikan laboratorium kadar trombosit dan GM-CSF pada penderita demam berdarah melalui pemberian *Monascus purpureus*.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental pada penderita demam berdarah melalui pemberian ekstrak *Monascus purpureus*. Penelitian ini menggunakan penderita infeksi virus dengue yang terbukti secara klinis dan laboratoris dengan membagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 15 orang pada tiap kelompok. Kelompok kontrol diberikan terapi standar penanganan demam berdarah, sedangkan kelompok perlakuan diberikan tambahan ekstrak *Monascus purpureus* sebanyak 50 mg selama 3 hari

Sampel penelitian harus memenuhi kriteria inklusi adalah penderita berusia diatas 13 tahun atau kurang dari 65 tahun dengan infeksi virus Dengue, demam saat masuk RS kurang dari 5 hari, hasil positif pada pemeriksaan IgM dan/atau IgG anti Dengue yang dilakukan setelah hari kelima demam dan bersedia mengikuti penelitian yang dibuktikan dengan menandatangani *inform consent*. Pada penelitian in terdapat kriteria eksklusi yaitu pasien telah menerima tranfusi *whole blood, packed red cell, platelet, fresh frozen plasma* selama perawatan serta mengalami komplikasi berat seperti *Disseminated Intravascular Coagulation*, syok, perdarahan sedang / berat (DBD derajat III / IV), penurunan kesadaran (ensefalopati) dan penderita dengan penyakit penyerta yang berat seperti kelainan hematologis (ITP, leukemia, thalasemia, hemofilia dan lain-lain), penyakit jantung (Penyakit jantung bawaan, miokarditis, gagal jantung) dan penyakit paru (asma bronchiale dan lain-



lain). Penilaian kadar *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF) dilakukan setelah 3 hari pemberian ekstrak *Monascus purpureus* melalui pengambilan darah vena. Data yang sudah diperoleh akan dilakukan uji T-test untuk melihat adanya perbedaan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

### HASIL PENELITIAN

Distribusi frekuensi pada penelitian tabel 1 memperlihatkan usia jenis kelamin, lama demam dan rerata suhu. Berdasarkan tabel 1. menunjukkan bahwa rerata umur subyek penelitian pada kelompok kontrol sebesar  $23,53 \pm 10,49$  dan kelompok perlakuan sebesar  $30,53 \pm 11,63$ . Sedangkan jenis kelamin memberikan

gambaran bahwa penderita demam berdarah didominasi oleh laki-laki, pada kelompok kontrol jumlah laki-laki sebanyak 12 orang dan kelompok perlakuan sebesar 11 orang. Rerata jumlah hari panas kelompok kontrol pada penderita saat masuk rumah sakit adalah  $4,87 \pm 0,35$  dan kelompok perlakuan pada hari  $4,6 \pm 0,63$ . Rerata suhu aksila kelompok kontrol tidak berbeda jauh dari kelompok perlakuan yaitu  $37,74 \pm 0,18$  dan  $37,73 \pm 0,19$ . Berdasarkan tabel 2. menunjukkan bahwa kelompok kontrol memiliki rerata sebesar  $1,140 \pm 1,01$ , sedangkan pada kelompok perlakuan sebesar  $0,773 \pm 0,6$ . Pada uji perbedaan antar kelompok didapatkan p lebih kecil dari 0,05 sehingga dapat disimpulkan adanya perbedaan kadar GM-CSF pada kedua kelompok.

**Tabel 1. Karakteristik umum penderita infeksi dengue**

Variabel	Kelompok Kontrol (n=15)	Kelompok Perlakuan (n=15)
Usia (tahun)	$23,53 \pm 10,49$	$30,53 \pm 11,63$
Jenis Kelamin:		
Laki-laki	12	11
Perempuan	3	4
Total hari demam	$4,87 \pm 0,35$	$4,6 \pm 0,63$
Suhu aksila (°C)	$37,74 \pm 0,18$	$37,72 \pm 0,19$

**Tabel 2. Uji Kadar GM-CSF (pg/ml) pada setiap kelompok**

Kelompok	Jumlah Penderita	Rerata GM-CSF	P value
Kontrol	15	$1,140 \pm 1,01$	0,000
Perlakuan	15	$0,773 \pm 0,6$	

### PEMBAHASAN

Pada penelitian ini baik dari kelompok perlakuan maupun kelompok uji didapatkan perubahan kadar *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF). Dari 15 penderita demam berdarah yang menjadi kelompok perlakuan mengalami perubahan jumlah kadar GM-CSF lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol. Peningkatan kadar GM-CSF pada penderita demam berdarah memberikan gambaran bahwa akan berisiko mengalami manifestasi klinis yang berat (Bhattacharya et al., 2015). Hal ini dikarenakan Interferon Gamma (IFN- $\gamma$ ) dan GM-CSF mengaktivasi *Mononuclear monocytes* yang pada

akhirnya memproduksi beberapa faktor seperti Interleukin- $1\beta$  dan *Monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) mempengaruhi permeabilitas vaskuler menyebabkan *plasma leakage* dan *haemoconcentration* (Lee et al., 2013; Xu et al, 2015).

Penurunan kadar GM-CSF akan sejalan dengan peningkatan jumlah trombosit. Hal ini dikarenakan pada infeksi demam berdarah akan dapat mempengaruhi peningkatan jumlah trombosit melalui efek antiinflamasi atau berdampak pada proses megakariopoiesis dan trombopoiesis pada sumsum tulang

yang selanjutnya mempengaruhi kadar GM-CSF (Puc *et al.*, 2021).

Pemberian *Monascus purpureus* dengan kandungan *monacolin K* yang memiliki kesamaan struktur dengan lovastatin memiliki efek menyerupai statin. Selain itu, kandungan berbagai zat lain seperti *dimerumic acid (antioxidant)*, serta metabolit *ankavlaflin* dan *monascin* juga dapat memberikan efek antiinflamasi (Lin *et al.*, 2011). Pemberian ekstrak *Monascus purpureus* pada penelitian terdahulu juga mampu meningkatkan jumlah trombosit yang diduga melalui efek pada peningkatan megakariopoiesis dan trombopoiesis di sumsum tulang atau efek antiinflamasi metabolitnya (Muharni *et al.*, 2011). Namun sejauh ini belum ada data tentang efek statin pada produksi GM-CSF.

Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang meneliti efek pemberian ekstrak *Monascus purpureus* terhadap kadar GM-CSF, sehingga diharapkan dapat memberikan pandangan terkait pengaruh ekstrak *Monascus purpureus* pada terapi infeksi dengue untuk penelitian lebih lanjut.

#### KESIMPULAN

Pemberian ekstrak *Monascus purpureus* pada penderita demam berdarah selama 3 hari mampu menurunkan kadar GM-CSF dalam darah

#### REFERENSI

Anderson, K.B., Gibbons, R.V., Cummings, D.A., Nisalak, A., Green, S., Libraty, D.H., Jarman, R.G., Srikiatkachorn, A., Mammen, M.P., Darunee, B., Yoon, I.K., Endy, T.P. (2014). A shorter time interval between first and second dengue infections is associated with protection from clinical illness in a school-based cohort in Thailand. *J Infect Dis.* 209(3):360-8.

Azeredo, E., Monteiro, R., Pinto, L. (2015). Thrombocytopenia in Dengue: Interrelationship between Virus and the Imbalance between Coagulation and Fibrinolysis and Inflammatory Mediators. *Mediators Inflamm.* 313842.

Azhar, E.I., Hashem, A.M., El-Kafrawy, S.A., Abol-Ela, S., Abd-Alla, A.M., Sohrab, S.S., et al. (2015). Complete genome sequencing and phylogenetic analysis of dengue type 1 virus isolated

from Jeddah, Saudi Arabia. *Virology* 12:1

Barniol, J., Gaczkowski, R., Barbato, E.V., da Cunha, R.V., Salgado, D., Martínez, E., Segarra, C.S., Sandoval, E.B., Mishra, A., et al. (2011). Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infect Dis.* 11:106.

Bhattacharya, P., Thiruppathi, M., Elshabrawy, H.A., Alharshawi, K., Kumar, P., and Prabhakar, B.S. (2015). GM-CSF: An Immune Modulatory Cytokine that can Suppress Autoimmunity. *Cytokine.* 75(2): 261–271.

Guo, C., Zhou, Z., Wen, Z., Liu, Y., Zeng, C., Xiao, D. (2017). Global Epidemiology of Dengue Outbreaks in 1990–2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 7: 317.

Halstead, S.B. (2015). Pathogenesis of Dengue: Dawn of a New Era. *F1000 Research.* 4:1353

Lee, I., Hsieh, C., Chen, R., Yang, Z., Wang, L., Chen, C., Liu, C., Huang, C., Lin, C., Chen, Y., Yang, K., Liu, J. (2013). Increased Production of Interleukin-4, Interleukin-10, and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor by Type 2 Diabetes' Mononuclear Cells Infected with Dengue Virus, but Not Increased Intracellular Viral Multiplication. *Biomed Res Int.* 965853.

Lin, C.P., Lin, Y.L., Huang, P.O., Tsai, H.S., Chen, Y.H. (2011). Inhibition of endothelial adhesion molecule expression by *Monascus purpureus*-fermented rice metabolites monacolin K, ankaflavin and monascin. *J Sci Food Agri.* 91:1751-58.

Lukens, J.R., Barr, M.J., Chaplin, D.D., Chi, H., Kanneganti, T.D. (2012). Inflammasome-derived IL-1 $\beta$  regulates the production of GM-CSF by CD4(+) T cells and  $\gamma\delta$  T cells. *J Immunol.* 188(7):3107-15.

Madani, T.A., Abuelzein, E., Al-Bar, H.M., Azhar, E.I., Kao, M., Alshoeb, H.O., et al. (2013). Outbreak of viral hemorrhagic fever caused by dengue virus type 3 in Al-Mukalla, Yemen. *BMC Infect Dis.* 14(13):136.

- Montoya, M., Gresh, L., Mercado, J.C., Williams, K.L., Vargas, M.J., Gutierrez, G., Kuan, G., Gordon, A., Balmaseda, A., Harris, E. (2013). Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. *PLoS Negl Trop Dis*. 7(8):e2357.
- Muharni, S., Almahdy, A., Martini, R.D. (2011). Effect of the use of supplements Psidii folium extract (*Psidium guajava* linn.) and red fermented rice (*Monascus purpureus*) in increase of thrombocytes at Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) science in the installation of disease in hospital dr. M. Djamil Padang.
- Nedjadi, T., El-Kafrawy, S., Sohrab, S., Despres, P., Damanhour, G., Azhar, E. (2015). Tackling dengue fever: Current status and challenges. *Virology*. 12: 212
- Prayoga, M.J. and Tjiptaningrum, A. (2016). Pengaruh Pemberian angkak (beras fermentasi *monascus purpureus*) dalam meningkatkan kadar trombosit pada penderita demam berdarah dengue. *Medical Journal of Lampung University*. 5(5):6-13
- Puc, I., Ho, T., Yen, K., Vats, A., Tsai, J., Chen, P., Chien, Y., Yo, Y., Peng, G. (2021). Cytokine Signature of Dengue Patients at Different Severity of the Disease. *Int J Mol Sci*. 22(6): 2879.
- Suryadinata, R.V., Lorensia, A., Sefania, K. (2021). Effectiveness of Lime Peel Extract (*Citrus aurantifolia* Swingle) against C-Reactive Protein Levels in Alloxan-Induced Wistar Rats. *Global Medical and Health Communication*. 9 (1), 23-28
- Tang, K.F. and Ooi, E.E. (2012). Diagnosis of dengue: An update. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 10(8):895–907.
- Triyono, EA. (2020). The mechanism of the effects of *Monascus jmbA* rice on increased platelet count in Wistar rats infected with Dengue virus serotype 3. *Infect Dis Rep*. 12(1): 8720.
- Xu, N., Li, X., Zhong, Y. (2015). Inflammatory Cytokines: Potential Biomarkers of Immunologic Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *Mediators Inflamm*.

# Ekstrak *Monascus purpureus* (angkak) mampu Menurunkan GM-CSF pada Penderita Demam Berdarah

## ORIGINALITY REPORT

16%

SIMILARITY INDEX

15%

INTERNET SOURCES

7%

PUBLICATIONS

6%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	Submitted to Griffith College Dublin Student Paper	1%
2	<a href="http://www.heraldopenaccess.us">www.heraldopenaccess.us</a> Internet Source	1%
3	<a href="http://link.springer.com">link.springer.com</a> Internet Source	1%
4	<a href="http://eprints.undip.ac.id">eprints.undip.ac.id</a> Internet Source	1%
5	<a href="http://es.scribd.com">es.scribd.com</a> Internet Source	1%
6	<a href="http://repository.ubaya.ac.id">repository.ubaya.ac.id</a> Internet Source	1%
7	<a href="http://coek.info">coek.info</a> Internet Source	1%
8	<a href="http://mafiadoc.com">mafiadoc.com</a> Internet Source	1%
9	<a href="http://hellosehat.com">hellosehat.com</a> Internet Source	1%

10	<a href="http://ojs.uho.ac.id">ojs.uho.ac.id</a> Internet Source	1 %
11	<a href="http://repository.stikes-bth.ac.id">repository.stikes-bth.ac.id</a> Internet Source	1 %
12	<a href="http://ijcmas.com">ijcmas.com</a> Internet Source	1 %
13	<a href="http://debarus.wordpress.com">debarus.wordpress.com</a> Internet Source	1 %
14	<a href="http://journals.ums.ac.id">journals.ums.ac.id</a> Internet Source	<1 %
15	Submitted to Universitas Jember Student Paper	<1 %
16	<a href="http://docshare.tips">docshare.tips</a> Internet Source	<1 %
17	Sri Dinengsih, Refina Eka Yustiana. "PIJAT BAYI MEMPENGARUHI BERAT BADAN BAYI DAN POLA TIDUR BAYI USIA 2-6 BULAN", Jurnal Kebidanan Malahayati, 2021 Publication	<1 %
18	<a href="http://jasapembuatanptkkurikulum2013.blogspot.com">jasapembuatanptkkurikulum2013.blogspot.com</a> Internet Source	<1 %
19	<a href="http://journal.uwks.ac.id">journal.uwks.ac.id</a> Internet Source	<1 %
20	<a href="http://repository.unair.ac.id">repository.unair.ac.id</a> Internet Source	<1 %

21	<a href="http://worldwidescience.org">worldwidescience.org</a> Internet Source	<1 %
22	<a href="http://digilib.unila.ac.id">digilib.unila.ac.id</a> Internet Source	<1 %
23	<a href="http://e-journal.unipma.ac.id">e-journal.unipma.ac.id</a> Internet Source	<1 %
24	<a href="http://ejournal.stikesmuhgombong.ac.id">ejournal.stikesmuhgombong.ac.id</a> Internet Source	<1 %
25	<a href="http://ejournal.uin-malang.ac.id">ejournal.uin-malang.ac.id</a> Internet Source	<1 %
26	<a href="http://docplayer.info">docplayer.info</a> Internet Source	<1 %
27	Ahmed Bilal Waqar. "Serotyping of Dengue Virus from Deadly Outbreaks of Pakistan", Journal of Human Virology & Retrovirology, 2016 Publication	<1 %

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography Off

# Ekstrak *Monascus purpureus* (angkak) mampu Menurunkan GM-CSF pada Penderita Demam Berdarah

---

GRADEMARK REPORT

---

FINAL GRADE

**/0**

GENERAL COMMENTS

**Instructor**

---

PAGE 1

---

PAGE 2

---

PAGE 3

---

PAGE 4

---

PAGE 5

---

PAGE 6

---





Contents list available at JKP website

## Jurnal Kesehatan Perintis

Journal homepage: <https://jurnal.upertis.ac.id/index.php/JKP>



### Ekstrak *Monascus purpureus* (angkak) mampu Menurunkan GM-CSF pada Penderita Demam Berdarah

Indro Harianto\*, Rivan Virlando Suryadinata

Fakultas Kedokteran, Universitas Surabaya (UBAYA), Surabaya, Indonesia

#### Article Information :

Submission: Jul 18, 2021; Revised: Dec 17, 2021; Accepted: Dec 29, 2021; Available online: Dec 31, 2021

\*Corresponding author : drindro@staff.ubaya.ac.id

#### ABSTRAK

Penyakit demam berdarah akibat infeksi virus dengue dapat dikategorikan sebagai penyakit dengan *self limiting disease* dengan masa penyembuhan sekitar 7 hari. Pada perjalanan penyakit tersebut, seringkali ditemukan berbagai macam penyulit yang dapat menyebabkan terjadinya komplikasi hingga kematian. Berbagai permasalahan klinis yang ditimbulkan akan mengakibatkan penurunan kondisi penderita secara umum. Salah satu komplikasi berbahaya yang dapat ditimbulkan dari demam berdarah adalah timbulnya syok dan perdarahan. Pemberian asupan ekstrak *Monascus purpureus* mampu menurunkan kadar *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor* (GM-CSF), sehingga mampu mencegah komplikasi lebih lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh asupan ekstrak *Monascus purpureus* terhadap perubahan kadar GM-CSF pada penderita demam berdarah. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental pada 2 kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberikan asupan ekstrak *Monascus purpureus* selama 3 hari. Jumlah sampel yang digunakan pada setiap kelompok berjumlah 15 orang. Parameter yang digunakan pada penelitian tersebut adalah kadar GM-CSF setelah pemberian perlakuan. Hasil penelitian memperlihatkan adanya perbedaan kadar GM-CSF pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ( $p < 0,05$ ). Sehingga dapat disimpulkan pemberian asupan ekstrak *Monascus purpureus* selama 3 hari mampu menurunkan kadar GM-CSF penderita demam berdarah.

Kata kunci : *monascus purpureus*, demam Berdarah, GM-CSF

#### ABSTRACT

*Dengue fever caused by dengue virus infection can be categorized as a self-limiting disease with a healing period of about 7 days. Various complications are often found which can lead to complications and even death. Clinical problems caused will result in a decrease in the patient's condition in general. One of the dangerous complications that can result from dengue fever is shock and bleeding. The intake of Monascus purpureus extract was able to reduce levels of Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF). This study aims to determine the effect of intake of Monascus purpureus extract on changes in GM-CSF levels in patients with dengue fever. This study used an experimental method in 2 groups, namely the control group and the treatment group which were given the intake of Monascus purpureus extract for 3 days. The number of samples used in each group*



amounted to 15 people. The parameters used in this study were GM-CSF levels after treatment. The results showed that there were differences in GM-CSF levels in the control group and the treatment group ( $p < 0.05$ ). So it can be concluded that the intake of *Monascus purpureus* extract for 3 days can reduce GM-CSF levels in dengue fever patients.

**Keywords:** *monascus purpureus*, dengue fever, GM-CSF

## PENDAHULUAN

Demam berdarah adalah penyakit yang diakibatkan oleh infeksi virus *dengue* melalui gigitan nyamuk aedes (Guo *et al.*, 2017). Penyakit demam berdarah telah menjadi masalah kesehatan global karena telah menjadi endemik dan mengenai hampir 100 negara, yang sebagian besar berada di daerah tropis dan subtropis. Peningkatan kejadian dan distribusi geografis virus dengue telah meningkat pesat hingga mencapai 30 kali lipat. Jumlah kasus demam berdarah diperkirakan mencapai 100 juta kasus setiap tahunnya (Tang and Ooi, 2012).

Demam berdarah ditularkan melalui gigitan dari *Aedes aegypti*, sehingga menyebabkan infeksi *Dengue Virus* (DENV). Virus ini merupakan virus RNA yang digolongkan pada genus *Flavivirus* dari keluarga *Flaviviridae* dengan memiliki 4 serotipe utama (DENV 1-4) yang secara antigen berbeda satu sama lain. Setiap serotipe DENV secara filogenetika berbeda sehingga setiap serotipe dapat dianggap sebagai virus yang terpisah (Nedjadi *et al.*, 2015). Tiga serotipe dengue dari empat jenis serotipe yaitu DENV 1-3 ditemukan di negara arab dan Yaman. Selain itu, strain DENV-1 yang diisolasi di Arab Saudi menunjukkan kesamaan genetik yang tinggi dengan strain DENV-1 yang diisolasi dari populasi Asia. Hal ini memperlihatkan bahwa kemungkinan penyebaran DENV-1 hingga ke Asia dikarenakan oleh perpindahan penduduk (Madani *et al.*, 2013; Azhar *et al.*, 2015).

Infeksi DENV merupakan penyebab utama penyakit di daerah tropis dan subtropis. Infeksi dengan salah satu serotipe DENV akan menimbulkan gejala asimtomatik pada sebagian besar kasus atau dapat mengakibatkan munculnya gejala klinis ringan seperti sindrom mirip flu hingga yang paling parah yang ditandai dengan koagulopati, peningkatan kerapuhan pembuluh darah, dan permeabilitas (demam berdarah dengue).

Selain itu, pada tahap yang terakhir dapat berkembang menjadi syok hipovolemik atau dikenal sebagai sindrom syok dengue (Montoya *et al.*, 2013).

Penyakit demam berdarah di Asia terjadi dengan komplikasi lebih berisiko pada anak-anak yang terinfeksi DENV dengan usia kurang dari 15 tahun dibandingkan pada orang dewasa. Berbagai macam gejala penyerta demam berdarah ditandai dengan timbulnya demam yang cepat disertai dengan kombinasi nyeri kepala parah, nyeri daerah retro-orbital, mialgia, artralgia, dan rasa tidak nyaman pada gastrointestinal, serta timbulnya ruam. Selain itu, perdarahan minor dapat terjadi berupa petekie, epistaksis, dan perdarahan gingiva (Anderson *et al.*, 2014). Leukopenia merupakan gejala umum yang kadang disertai dengan trombositopenia sebagai tanda-tanda hemoragik. Demam berdarah diklasifikasikan dalam empat kelas (I sampai IV). Demam Berdarah Dengue derajat I dan II merupakan kasus ringan tanpa syok, namun bila mencapai derajat III dan IV akan disertai syok (Halstead, 2015).

Risiko perkembangan demam berdarah dapat diprediksi melalui peningkatan suhu dan tingkat trombositopenia. Penderita dengan jumlah trombosit kurang dari  $30.000/\text{mm}^3$  memiliki dua kali lipat kemungkinan hasil yang buruk. Pada kondisi demam akut biasanya terjadi sekitar 2-7 hari dan muka agak kemerahan, kulit terkena eritema, tubuh terasa nyeri, mialgia, artralgia, dan nyeri pada kepala. Anoreksia, mual, dan muntah. Gambaran klinis ini ditandai sebagai kasus demam berdarah yang tidak parah. Tanda-tanda klinis lain perlu diperhatikan agar dapat segera mengenali perkembangan ke fase kritis, dan dapat membantu membedakan kasus demam berdarah yang tidak parah dan yang parah. Gejala awal yang dapat digunakan adalah sakit perut, mual muntah, perdarahan mukosa, lesu, gelisah, dan hepatomegali lebih dari 2 cm

terkait dengan parameter laboratorium seperti peningkatan hematokrit (HCT) akan mengakibatkan penurunan jumlah trombosit yang cepat. Pada perdarahan ringan seperti petechiae dan pada daerah membran mukosa (misalnya, gusi dan hidung) (Barniol *et al.*, 2011). Perawatan darurat dan rujukan harus segera dilakukan pada fase kritis penyakit, yaitu ketika demam berdarah yang parah yang ditandai dengan kebocoran plasma sehingga menyebabkan terjadinya syok dengue yang disertai dengan sesak, perdarahan hebat yang ditunjukkan oleh perdarahan pervaginam yang masif. wanita usia subur), dan perdarahan gastrointestinal dan/atau kerusakan organ yang parah (kerusakan hati, gangguan ginjal, kardiomiopati, ensefalopati, atau ensefalitis) (Azeredo *et al.*, 2015). Faktor yang mempengaruhi tingkat keparahan dari demam berdarah adalah penurunan kadar trombosit. *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor* (GM-CSF) merupakan polipeptida pada permukaan reseptor sel dan berfungsi sebagai sitokin untuk mengatur pertumbuhan, ekspresi gen, dan diferensiasi beberapa sel hematopoietik meliputi granulosit, makrofag, eosinofil, dan eritrosit. Selain itu, GM-CSF bersama dengan IL-3 merangsang pembentukan megakariosit yang merupakan awal pembentukan dari trombosit (Lukens *et al.*, 2012).

*Monascus purpureus* dapat meningkatkan jumlah trombosit dikarenakan adanya kandungan lovastatin yang akan mengoksidasi LDL dan merangsang monosit dan megakariosit untuk bermigrasi ke endothelium untuk berubah menjadi makrofag dan trombosit aktif (Prayoga and Tjiptaningrum, 2016). Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan dengan menggunakan hewan coba yang terinfeksi virus DEN 3, memperlihatkan adanya peningkatan trombosit melalui pemberian *Monascus purpureus* (Triyono, 2020). Perubahan kadar trombosit juga dipengaruhi oleh *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF) berperan untuk pematangan dan aktivasi fungsional sel hematopoietik. Peran penting lainnya adalah menekan reaksi antibodi yang berlebihan terhadap infeksi virus dengue,

sehingga tidak terjadi respon inflamasi yang tidak terkontrol (Bhattacharya *et al.*, 2015). Hal ini dikarenakan respon inflamasi yang berlebihan akan mengakibatkan kerusakan dan kematian sel (Suryadinata *et al.*, 2021). Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang meneliti efek pemberian ekstrak *Monascus purpureus* terhadap kadar GM-CSF. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur dan membandingkan perbaikan laboratorium kadar trombosit dan GM-CSF pada penderita demam berdarah melalui pemberian *Monascus purpureus*.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental pada penderita demam berdarah melalui pemberian ekstrak *Monascus purpureus*. Penelitian ini menggunakan penderita infeksi virus dengue yang terbukti secara klinis dan laboratoris dengan membagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 15 orang pada tiap kelompok. Kelompok kontrol diberikan terapi standar penanganan demam berdarah, sedangkan kelompok perlakuan diberikan tambahan ekstrak *Monascus purpureus* sebanyak 50 mg selama 3 hari

Sampel penelitian harus memenuhi kriteria inklusi adalah penderita berusia diatas 13 tahun atau kurang dari 65 tahun dengan infeksi virus Dengue, demam saat masuk RS kurang dari 5 hari, hasil positif pada pemeriksaan IgM dan/atau IgG anti Dengue yang dilakukan setelah hari kelima demam dan bersedia mengikuti penelitian yang dibuktikan dengan menandatangani *inform consent*. Pada penelitian in terdapat kriteria eksklusi yaitu pasien telah menerima tranfusi *whole blood, packed red cell, platelet, fresh frozen plasma* selama perawatan serta mengalami komplikasi berat seperti *Disseminated Intravascular Coagulation*, syok, perdarahan sedang / berat (DBD derajat III / IV), penurunan kesadaran (ensefalopati) dan penderita dengan penyakit penyerta yang berat seperti kelainan hematologis (ITP, leukemia, thalasemia, hemofilia dan lain-lain), penyakit jantung (Penyakit jantung bawaan, miokarditis, gagal jantung) dan penyakit paru (asma bronchiale dan lain-

lain). Penilaian kadar *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF) dilakukan setelah 3 hari pemberian ekstrak *Monascus purpureus* melalui pengambilan darah vena. Data yang sudah diperoleh akan dilakukan uji T-test untuk melihat adanya perbedaan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

**HASIL PENELITIAN**

Distribusi frekuensi pada penelitian tabel 1 memperlihatkan usia jenis kelamin, lama demam dan rerata suhu. Berdasarkan tabel 1. menunjukkan bahwa rerata umur subyek penelitian pada kelompok kontrol sebesar  $23,53 \pm 10,49$  dan kelompok perlakuan sebesar  $30,53 \pm 11,63$ . Sedangkan jenis kelamin memberikan

gambaran bahwa penderita demam berdarah didominasi oleh laki-laki, pada kelompok kontrol jumlah laki-laki sebanyak 12 orang dan kelompok perlakuan sebesar 11 orang. Rerata jumlah hari panas kelompok kontrol pada penderita saat masuk rumah sakit adalah  $4,87 \pm 0,35$  dan kelompok perlakuan pada hari  $4,6 \pm 0,63$ . Rerata suhu aksila kelompok kontrol tidak berbeda jauh dari kelompok perlakuan yaitu  $37,74 \pm 0,18$  dan  $37,73 \pm 0,19$ . Berdasarkan tabel 2. menunjukkan bahwa kelompok kontrol memiliki rerata sebesar  $1,140 \pm 1,01$ , sedangkan pada kelompok perlakuan sebesar  $0,773 \pm 0,6$ . Pada uji perbedaan antar kelompok didapatkan p lebih kecil dari 0,05 sehingga dapat disimpulkan adanya perbedaan kadar GM-CSF pada kedua kelompok.

**Tabel 1. Karakteristik umum penderita infeksi dengue**

Variabel	Kelompok Kontrol (n=15)	Kelompok Perlakuan (n=15)
Usia (tahun)	$23,53 \pm 10,49$	$30,53 \pm 11,63$
Jenis Kelamin:		
Laki-laki	12	11
Perempuan	3	4
Total hari demam	$4,87 \pm 0,35$	$4,6 \pm 0,63$
Suhu aksila (°C)	$37,74 \pm 0,18$	$37,72 \pm 0,19$

**Tabel 2. Uji Kadar GM-CSF (pg/ml) pada setiap kelompok**

Kelompok	Jumlah Penderita	Rerata GM-CSF	P value
Kontrol	15	$1,140 \pm 1,01$	0,000
Perlakuan	15	$0,773 \pm 0,6$	

**PEMBAHASAN**

Pada penelitian ini baik dari kelompok perlakuan maupun kelompok uji didapatkan perubahan kadar *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF). Dari 15 penderita demam berdarah yang menjadi kelompok perlakuan mengalami perubahan jumlah kadar GM-CSF lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol. Peningkatan kadar GM-CSF pada penderita demam berdarah memberikan gambaran bahwa akan berisiko mengalami manifestasi klinis yang berat (Bhattacharya et al., 2015). Hal ini dikarenakan Interferon Gamma (IFN-γ) dan GM-CSF mengaktifasi *Mononuclear monocytes* yang pada

akhirnya memproduksi beberapa faktor seperti Interleukin-1β dan Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) mempengaruhi permeabilitas vaskuler menyebabkan *plasma leakage* dan *haemoconcentration* (Lee et al., 2013; Xu et al, 2015).

Penurunan kadar GM-CSF akan sejalan dengan peningkatan jumlah trombosit. Hal ini dikarenakan pada infeksi demam berdarah akan dapat mempengaruhi peningkatan jumlah trombosit melalui efek antiinflamasi atau berdampak pada proses megakariopoiesis dan trombopoiesis pada sumsum tulang

yang selanjutnya mempengaruhi kadar GM-CSF (Puc *et al.*, 2021).

Pemberian *Monascus purpureus* dengan kandungan *monacolin K* yang memiliki kesamaan struktur dengan lovastatin memiliki efek menyerupai statin. Selain itu, kandungan berbagai zat lain seperti *dimerumic acid (antioxidant)*, serta metabolit *ankavflavin* dan *monascin* juga dapat memberikan efek antiinflamasi (Lin *et al.*, 2011). Pemberian ekstrak *Monascus purpureus* pada penelitian terdahulu juga mampu meningkatkan jumlah trombosit yang diduga melalui efek pada peningkatan megakariopoiesis dan trombopoiesis di sumsum tulang atau efek antiinflamasi metabolitnya (Muharni *et al.*, 2011). Namun sejauh ini belum ada data tentang efek statin pada produksi GM-CSF.

Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang meneliti efek pemberian ekstrak *Monascus purpureus* terhadap kadar GM-CSF, sehingga diharapkan dapat memberikan pandangan terkait pengaruh ekstrak *Monascus purpureus* pada terapi infeksi dengue untuk penelitian lebih lanjut.

## KESIMPULAN

Pemberian ekstrak *Monascus purpureus* pada penderita demam berdarah selama 3 hari mampu menurunkan kadar GM-CSF dalam darah

## REFERENSI

Anderson, K.B., Gibbons, R.V., Cummings, D.A., Nisalak, A., Green, S., Libraty, D.H., Jarman, R.G., Srikiatkachorn, A., Mammen, M.P., Darunee, B., Yoon, I.K., Endy, T.P. (2014). A shorter time interval between first and second dengue infections is associated with protection from clinical illness in a school-based cohort in Thailand. *J Infect Dis.* 209(3):360-8.

Azeredo, E., Monteiro, R., Pinto, L. (2015). Thrombocytopenia in Dengue: Interrelationship between Virus and the Imbalance between Coagulation and Fibrinolysis and Inflammatory Mediators. *Mediators Inflamm.* 313842.

Azhar, E.I., Hashem, A.M., El-Kafrawy, S.A., Abol-Ela, S., Abd-Alla, A.M., Sohrab, S.S., et al. (2015). Complete genome sequencing and phylogenetic analysis of dengue type 1 virus isolated

from Jeddah, Saudi Arabia. *Virology* 52:1

Barniol, J., Gaczkowski, R., Barbato, E.V., da Cunha, R.V., Salgado, D., Martínez, E., Segarra, C.S., Sandoval, E.B., Mishra, A., et al. (2011). Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infect Dis.* 11:106.

Bhattacharya, P., Thirupathi, M., Elshabrawy, H.A., Alharshawi, K., Kumar, P., and Prabhakar, B.S. (2015). GM-CSF: An Immune Modulatory Cytokine that can Suppress Autoimmunity. *Cytokine.* 75(2): 261–271.

Guo, C., Zhou, Z., Wen, Z., Liu, Y., Zeng, C., Xiao, D. (2017). Global Epidemiology of Dengue Outbreaks in 1990–2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 7: 317.

Halstead, S.B. (2015). Pathogenesis of Dengue: Dawn of a New Era. *F1000 Research.* 4:1353

Lee, I., Hsieh, C., Chen, R., Yang, Z., Wang, L., Chen, C., Liu, C., Huang, C., Lin, C., Chen, Y., Yang, K., Liu, J. (2013). Increased Production of Interleukin-4, Interleukin-10, and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor by Type 2 Diabetes' Mononuclear Cells Infected with Dengue Virus, but Not Increased Intracellular Viral Multiplication. *Biomed Res Int.* 965853.

Lin, C.P., Lin, Y.L., Huang, P.O., Tsai, H.S., Chen, Y.H. (2011). Inhibition of endothelial adhesion molecule expression by *Monascus purpureus*-fermented rice metabolites monacolin K, ankaflavin and monascin. *J Sci Food Agri.* 91:1751-58.

Lukens, J.R., Barr, M.J., Chaplin, D.D., Chi, H., Kanneganti, T.D. (2012). Inflammasome-derived IL-1 $\beta$  regulates the production of GM-CSF by CD4(+) T cells and  $\gamma\delta$  T cells. *J Immunol.* 188(7):3107-15.

Madani, T.A., Abuelzein, E., Al-Bar, H.M., Azhar, E.I., Kao, M., Alshoeb, H.O., et al. (2013). Outbreak of viral hemorrhagic fever caused by dengue virus type 3 in Al-Mukalla, Yemen. *BMC Infect Dis.* 14(13):136.

- Montoya, M., Gresh, L., Mercado, J.C., Williams, K.L., Vargas, M.J., Gutierrez, G., Kuan, G., Gordon, A., Balmaseda, A., Harris, E. (2013). Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. *PLoS Negl Trop Dis.* 7(8):e2357.
- Muharni, S., Almahdy, A., Martini, R.D. (2011). Effect of the use of supplements Psidii folium extract (*Psidium guajava* linn.) and red fermented rice (*Monascus purpureus*) in increase of thrombocytes at Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) science in the installation of disease in hospital dr. M. Djamil Padang.
- Nedjadi, T., El-Kafrawy, S., Sohrab, S., Despres, P., Damanhour, G., Azhar, E. (2015). Tackling dengue fever: Current status and challenges. *Virology* 12: 212
- Prayoga, M.J. and Tjiptaningrum, A. (2016). Pengaruh Pemberian angkak (beras fermentasi *monascus purpureus*) dalam meningkatkan kadar trombosit pada penderita demam berdarah dengue. *Medical Journal of Lampung University.* 5(5):6-13
- Puc, I., Ho, T., Yen, K., Vats, A., Tsai, J., Chen, P., Chien, Y., Yo, Y., Perng, G. (2021). Cytokine Signature of Dengue Patients at Different Severity of the Disease. *Int J Mol Sci.* 22(6): 2879.
- Suryadinata, R.V., Lorensia, A., Sefania, K. (2021). Effectiveness of Lime Peel Extract (*Citrus aurantifolia* Swingle) against C-Reactive Protein Levels in Alloxan-Induced Wistar Rats. *Global Medical and Health Communication.* 9 (1), 23-28
- Tang, K.F. and Ooi, E.E. (2012). Diagnosis of dengue: An update. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 10(8):895–907.
- Triyono, EA. (2020). The mechanism of the effects of *Monascus jmbA* rice on increased platelet count in Wistar rats infected with Dengue virus serotype 3. *Infect Dis Rep.* 12(1): 8720.
- Xu, N., Li, X., Zhong, Y. (2015). Inflammatory Cytokines: Potential Biomarkers of Immunologic Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *Mediators Inflamm.*