

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum Tentang Demam Berdarah Dengue (DBD)

1. Pengertian tentang Demam Berdarah Dengue (DBD)

Demam Berdarah *Dengue* (DBD) adalah penyakit demam akut disebabkan oleh salah satu serotipe dari empat serotipe virus dengan genus *Flavivirus* yang di kenal dengan sebutan virus *Dengue* yang ditandai dengan demam berdarah 2-7 hari dengan gejala lemas, lesu, gelisah, nyeri ulu hati yang disertai dengan pendarahan dikulit seperti bintik-bintik pendarahan (Ariani,2016).

Demam Berdarah *Dengue* (DBD) merupakan salah satu penyakit yang dapat menular dan sering menimbulkan wabah hingga dapat menyebabkan kematian. Penyakit ini adalah penyakit infeksi oleh virus *Dengue* yang ditularkan oleh melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*, yang ditandai dengan demam tinggi mendadak disertai pendarahan dan berdetendesi menimbulkan rejantan (syok) dan kematian. Tidak semua yang terinfeksi virus dengue dapat menunjukkan manifestasi Demam Berdarah *Dengue* berat. Ada bermanifestasi demam ringan yang akan sembuh dengan sendirinya atau bahkan ada yang sama sekali tanpa gejala sakit (*asimtomatik*) dan sebagian akan menderita demam *dengue* saja tidak menimbulkan kebocoran plasma dan menyebabkan kematian (Kemenkes RI,2013).

2. Etiologi Demam Berdarah Dengue

Etiologi demam berdarah *dengue* adalah virus dengue yang termasuk famili *Flaviridae* dan genus *Flavivirus*, terdiri dari 4 serotipe yaitu Den-1, Den-2, Den-3, dan Den-4. Infeksi salah satu serotipe dapat menimbulkan antibodi terhadap serotipe yang bersangkutan, sedangkan antibodi yang terbentuk terhadap serotipe yang lain sangat kurang, sehingga tidak dapat memberikan perlindungan yang lengkap terhadap serotipe yang

lainnya. Keempat serotipe virus *dengue* dapat dijumpai berbagai daerah di Indonesia (Nurarif & Kusuma,2015).

Virus *dengue* ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang telah terinfeksi. Berdasarkan pemeriksaan serologis, infeksi dengue terdiri dari primer dan sekunder. Infeksi pertama dengan serotipe tertentu merangsang pembentukan antibodi netralisasi yang akan dapat menghancurkan virus, sehingga sebagian besar kasus dengue primer bersifat asimtomatik. *Dengue* merupakan penyakit yang ditularkan oleh nyamuk yang disebabkan salah satu dari empat jenis virus *dengue*. Setiap jenis virus dengue mampu menyebabkan spektrum penyakit dari infeksi tanpa gejala ditemui diseluruh daerah tropis dan subtropis di seluruh dunia. Dimana organisasi kesehatan dunia (WHO) melaporkan 100 juta kasus dengue setiap tahun, dengan kurang lebih 2,5 miliar manusia berisiko terjangkit penyakit ini sehingga membuat penyakit ini. sebagai satu dari penyakit virus terpenting didunia yang utamanya terjangkit di negara tropis dan subtropis (Kamuh dkk, 2015).

3. Patogenesis Demam Berdarah Dengue

a. Prepatogenesis

Prepatogenesis merupakan tahap di mana terjadi interaksi antara penjamu dan agen nyamuk (*aedes aegypti*) yang pada dasarnya telah terinfeksi virus dengue. Jika imunitas penjamunya lemah (seperti halnya kurang gizi atau lingkungan yang tidak menguntungkan) saat terjadi interaksi tersebut, maka virus dengue yang telah menginfeksi nyamuk akan melanjutkan riwayat alamiahnya yaitu patogenesis (Najmah, 2016).

b. Patogenesis

Masa inkubasi virus dengue biasanya selama 4-7 hari. Nyamuk yang telah terinfeksi virus dengue akan mampu menularkan virus selama sisa hidupnya masih ada. Jika virus menginfeksi manusia, maka akan menjadi pengganda utama virus tersebut. Seorang yang telah terinfeksi virus dengue, bisa menularkan selama 4-5 hari dan maksimum 12 hari

dimana virusnya bisa dibawa oleh nyamuk aedes setelah gejala pertamanya muncul (Najmah, 2016).

c. Pasca-Patogenesis

Seseorang yang terkena penyakit demam berdarah dengue akan sembuh seperti sediakala ketika pengobatannya berhasil atau ketika penanganannya cepat dan tepat. Tetapi, apabila pengobatannya tidak berhasil, maka konsekuensinya bisa menyebabkan kematian. Tingkat keparahan penyakit DBD untuk setiap individu beragam. Masa penyembuhannya bisa cepat, namun bisa memakan waktu yang cukup panjang pada pasien dewasa. Masa penyembuhan bisa sampai berminggu-minggu dan bisa saja disertai dengan kelelahan umum (asthenia) dan depresi. Selain itu, ada beberapa bentuk komplikasi pendarahan, seperti epitaksis, dan pendarahan gusi. (Najmah, 2016).

4. Klasifikasi Derajat Penyakit Demam Berdarah Dengue

Menurut (Mumpuni & Lestari, 2015) Demam berdarah dengue dibedakan menjadi 4 derajat, sebagai berikut:

a. Derajat I

Demam berdarah dengue yang ditandai dengan gejala yang tidak khas dan hanya terdapat manifestasi pendarahan (uji tourniquet positif).

b. Derajat II

Demam berdarah dengue yang ditandai dengan gejala tubuh menunjukkan reaksi seperti mimisan dan bintik-bintik merah.

c. Derajat III

Demam darah dengue (fase reaksi pre-syok) disertai dengan syok, kesadaran menurun dengan adanya nadi yang lemah dan cepat, tekanan nadi menurun disertai dengan kulit yang lembab.

d. Derajat IV

Demam berdarah dengue (*dengue syok syndrome*) disertai dengan ranjatan berat dengan nadi tidak teraba serta tekanan darah yang tidak dapat di ukur.

5. Gejala Klinis Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD)

Infeksi Dengue dapat bersifat asimtomatik maupun menimbulkan gejala, perjalanan penyakit akan dibagi ke dalam tiga fase yaitu:

a. Fase Febril

Fase ini ditandai demam tinggi yang terjadi secara mendadak selama 2-7 hari, fase febril 1-3 hari ini penderita akan merasakan demam yang cukup tinggi 40°C , disertai kemerahan pada wajah, eritema pada kulit, nyeri seluruh tubuh, nyeri otot dan sendi, fotofobia, nyeri kepala dan eksantema rubeliform. Beberapa pasien juga mengalami nyeri tenggorokan, injeksi faring, injeksi konjungtiva, anoreksia, mual dan muntah.

Pada fase febril gambaran demam sulit dibedakan dengan penyakit non dengue. Hasil uji torniquet positif membantu mengarahkan dugaan DBD. Perdarahan ringan seperti peteki dan perdarahan mukosa yang ringan dapat terjadi. Pembesaran hepar dapat terjadi setelah beberapa hari, disertai leukopenia yang menguatkan dugaan DBD.

b. Fase Kritis

Pada transisi dari fase febril ke fase non-febril, pasien dengan peningkatan permeabilitas kapiler akan memperlihatkan tanda-tanda peringatan sebagai akibat dari kebocoran plasma. tanda-tanda peringatan ini menjadi tanda dimulainya fase kritis. Kemudian pada fase kedua penderita mengalami fase kritis pada hari ke 4-5, suhu tubuh turun menjadi 37.5°C - 38°C atau kurang, dan pada fase ini jika tidak mendapatkan pengobatan yang adekuat dapat terjadi keadaan fatal, akan terjadi penurunan trombosit secara drastis akibat pemecahan pembuluh darah (pendarahan) (Kudsiyah, 2020)..

c. Fase Pemulihan

Setelah selesai fase kritis, di fase ketiga akan terjadi pada hari ke 6-7, penderita akan merasakan demam kembali, fase ini merupakan fase pemulihan, di fase inilah trombosit akan perlahan naik kembali normal kembali (Kudsiyah, 2020).

Pasien akan mengalami perbaikan secara umum, nafsu makan kembali, gejala gastrointestinal membaik, hemodinamik stabil, diikuti diuresis. Pada beberapa pasien akan terlihat peteki atau pruritus. Bradikardia dan perubahan pada elektrokardiografi dapat terjadi. Nilai hematokrit menjadi normal atau menurun sebagai efek delusional dari reabsorpsi cairan. Jumlah leukosit akan meningkat dan diikuti peningkatan jumlah platelet setelahnya. Efusi pleura, asites, edema pulmonal dan gagal jantung kongestif dapat terjadi sebagai akibat terapi cairan yang terlalu banyak sebelumnya (Masriadi, 2017).

6. Sistem Imun Terhadap Demam Berdarah Dengue

Setelah virus dengue masuk dalam tubuh manusia, virus berkembang biak dalam sel retikuloendotelial yang selanjutnya diikuti dengan viremia (masa dimana virus berada didalam aliran darah sehingga dapat ditularkan kepada orang lain melalui gigitan nyamuk) yang berlangsung 5-7 hari. Akibat infeksi virus muncul respon imun humoral maupun seluler. Pada proses infeksi dengue salah satu respon imun yang berperan adalah respon imun seluler yaitu limfosit T. Sel limfosit T, baik T-helper (CD4+) dan Tsitotoksik (CD8+), akan teraktivasi akibat stimulus sitokin seperti IFN atau karena adanya infeksi makrofag oleh virus. Sel T CD4+ mengaktivasi sel limfosit B untuk kemudian membentuk immunoglobulin (terutama IgM dan IgG) yang berasal dari sel-sel plasma limfosit B. Pembentukan immunoglobulin (khususnya IgM) di awal saat dengue masuk ke dalam tubuh berperan untuk mengeliminasi virus. Antibodi yang muncul pada umumnya adalah IgG dan IgM. Pada infeksi dengue primer antibodi mulai terbentuk, dan pada infeksi sekunder kadar antibodi yang telah ada meningkat. Demam terjadi pada saat tubuh sedang berusaha untuk melawan infeksi dengan aktivasi sistem imun. Aktivasi dan proliferasi berbagai komponen sistem imun dapat terjadi saat demam (De Azeredo dkk, 2015).

a. IgM

Antibodi ini terdapat pada darah, getah bening, dan pada permukaan sel B. Pada saat antigen masuk ke dalam tubuh, Immunoglobulin M (IgM) merupakan antibodi pertama yang dihasilkan tubuh untuk melawan antigen tersebut. IgM berperan dalam proses opsonisasi antigen untuk selanjutnya dihancurkan. Selain itu IgM berperan dalam perbaikan sistem komplemen. Struktur pentamerik IgM sangat sesuai untuk melakukan kedua fungsi. IgM sangat berperan dalam respon imunitas primer dan sering digunakan untuk mendiagnosa paparan akut oleh pathogen maupun imunogen. IgM bersifat lebih poly-reactive dibandingkan dengan isotype lain, akibatnya IgM dapat memberi respon dengan cepat terhadap berbagai jenis antigen. IgM juga dapat bereaksi dengan autoantigen, namun sangat jarang terlibat dengan penyakit autoimun (De Azeredo dkk, 2015).

b. IgG

IgG adalah antibodi terpenting pada respon imun sekunder dan juga merupakan antibodi penting untuk pertahanan terhadap virus dan bakteri. IgG merupakan salah satunya antibodi yang dapat melewati plasenta. IgG terbentuk 2- 3 bulan setelah infeksi, kemudian kadarnya meninggi dalam satu bulan, menurun perlahan-lahan, dan terdapat selama bertahun-tahun dengan kadar yang rendah. IgG beredar dalam tubuh dan banyak terdapat dalam darah, sistem getah bening, dan usus. Senyawa ini akan terbawa aliran darah langsung menuju tempat antigen berada dan menghambatnya begitu terdeteksi. Senyawa ini memiliki efek kuat antibakteri maupun virus, serta menetralkan racun. IgG juga mampu menyelip diantara sel-sel dan menyingkirkan mikroorganisme yang masuk ke dalam sel-sel dan kulit karena kemampuan serta ukurannya yang kecil (De Azeredo dkk, 2015).

B. Tinjauan Umum Tentang *C-Reactive Protein*

1. Pengertian tentang *C-Reactive Protein*

C-Reactive Protein (CRP) merupakan protein fase akut yang diproduksi diliver dan disekresi kedalam aliran darah selama inflamasi sebagai respon terhadap diproduksinya IL-6 dan beberapa sitokin lainnya, yaitu IL-1b dan sitokin-sitokin pro inflamasi lainnya (Giudice dkk,2018).

C-Reactive Protein (CRP) secara luas digunakan sebagai penanda yang terutama digunakan untuk menilai inflamasi yang sedang terjadi. CRP merupakan protein kunci dari respon fase akut yang muncul didalam darah dalam 6-10 jam setelah adanya kerusakan jaringan yang memiliki waktu paruh plasma 19 jam dan dihasilkan tanpa respons memori (Potempa dkk,2020).

C-Reactive Protein (CRP) merupakan protein fase akut yang ada dalam serum normal dengan jumlah yang sangat sedikit (1 ng/L). Dalam kondisi tertentu, seperti reaksi inflamasi kerusakan jaringan akibat penyakit infeksi maupun non infeksi, kadar akan meningkat sampai 100 kali (Foncesa dkk,2013). CRP sangat berguna untuk menegakkan diagnostik inflamasi maupun mengecek diagnostik penyakit infeksi (Ansar & Ghosh,2013).

C-reactive protein meningkat pada penyakit demam rematik akut, rheumatoid arthritis, infark miokard akut, infeksi pasca operasi, infeksi bakteri, infeksi virus, penyakit chron's, sindrom reiter's, sindrom vaskulitis, lupus eritematosus, nekrosis jaringan atau trauma. Obat-obatan yang dapat menurunkan kadar *C-reactive protein* seperti colchicines dan statin (Silalahi, 2013).

2. Fungsi *C-Reactive Protein*

Fungsi dan peranan *C-Reactive Protein* di dalam tubuh (*in vivo*) belum diketahui seluruhnya, banyak hal yang masih merupakan hipotesis. Meskipun *C-Reactive Protein* bukan suatu antibodi, tetapi *C-Reactive Protein* mempunyai berbagai fungsi biologis yang menunjukkan peranannya pada proses peradangan dan mekanisme daya tahan tubuh terhadap infeksi. Berikut beberapa hal yang diketahui tentang fungsi biologis dari *C-Reactive Protein*:

- a. *C-Reactive Protein* dapat meningkatkan aktivitas dan motilitas sel fagosit seperti granulosit dan monosit (makrofag).
- b. *C-Reactive Protein* mempunyai daya ikat selektif terhadap limfosit T. Dalam hal ini diduga *C-Reactive Protein* memegang peranan dalam pengaturan beberapa fungsi tertentu selama proses peradangan.
- c. *C-Reactive Protein* dapat mengikat C-polisakarida (CPS) dari berbagai bakteri melalui reaksi presipitasi (Aglutinasia).
- d. *C-Reactive Protein* mengenal residu fosforilkolin dari fosfolipid, lipoprotein membran sel rusak, kromatin inti dan kompleks DNA-histon.
- e. *C-Reactive Protein* dapat mengikat dan mendetoksikasi bahan toksin endogen yang terbentuk sebagai hasil kerusakan jaringan (Silalahi,2013).

3. Mekanisme Pembentukan *C-Reactive Protein*

Berdasarkan teori inflamasi intra-arteri menyatakan bahwa ketika terjadinya inflamasi menghasilkan sitokin, salah satunya intraleukin-6 (IL-6). Intraleukin-6 merangsang hepatosit untuk menghasilkan *C-reactive Protein* (Agustin,2016). *C-reactive Protein* dalam plasma diproduksi oleh sel hepatosit hati terutama dipengaruhi oleh interleukin-6 (IL-6). *C-reactive Protein* merupakan marker inflamasi yang diproduksi dan dilepas oleh hati dibawah rangsangan sitokin-sitokin seperti IL-6, Interleukin 1(IL-1), dan Tumor Necrotizing Factor α (TNF- α). Beberapa obat seperti colchicine dapat menghambat produksi CRP sedangkan obat immunosupresif seperti kortikosteroid dan yang lainnya atau obat anti radang (Non Steroid Anti Inflammation Drug) tidak dapat menghambat sekresinya (silalahi,2013).

Sintesis *C-Reactive Protein* dihati dilangsung sangat cepat setelah ada sedikit merangsang, konsentrasi serum meningkat daiatas 5mg/L selama 6-8 jam dan mencapai puncak sekitar 24-48 jam. Waktu paruh dalam plasma adalah 19 jam dan menetap pada semua keadaan sehat dan sakit, sehingga satu-satunya penentu konsentrasi CRP di sirkulasi adalah menghitung sintesa IL-6 dengan demikian dapat menggambarkan secara langsung intensitas proses patologis yang merangsang produksi *C-Reactive Protein*. Molekul CRP terdiri dari 56 sub unit polipeptida non glikosilat yang identik, terdiri dari 206 residu asma

amino dan berikatan satu sama lain secara non kovalenn, membentuk satu molekul berbentuk cakram (disc) dengan berat molekul 110 – 140 kDa, setiap unit mempunyai berat molekul 23 kDa (Silalahi, 2013).

Struktur CRP lebih dikenal dengan sebutan pentraxin protein karena memiliki 5 subunit identik, dikodekan oleh gen tunggal pada kromosom 1. Masing-masing subunit berisi satu lokasi pengikatan untuk molekul fosfokolin dan 2 lokasi pengikat waktu kalsium (Agustin, 2016). C-Reactive Protein terdapat dalam 2 bentuk, yaitu bentuk pentamer (pCRP) dan monomer (mCRP). Bentuk pentamer dihasilkan oleh sel hepatosit sebagai reaksi fase akut dalam respon terhadap infeksi, inflamasi dan kerusakan jaringan. Bentuk monomer berasal dari pentamer CRP yang mengalami disosiasi dan mungkin dihasilkan juga oleh sel-sel ekstrahepatik seperti otot polos dinding arteri, jaringan adiposa dan makrofag (Silalahi, 2013).

C. Tinjauan Umum Tentang Pemeriksaan Demam Berdarah Dengue (DBD)

Pemeriksaan imunserologi yang dapat dilakukan pada seseorang yang terkena infeksi virus dengue yang bersifat spesifik yaitu antara lain:

a. Protein NS1

Protein nonstructural 1 (NS1) merupakan salah satu dari tujuh protein nonstruktural yang diproduksi oleh DENV. Protein NS1 intrasel berperan sebagai kofaktor dalam proses replikasi virus, sementara NS1 yang terdapat di permukaan sel maupun dalam bentuk sekresi bersifat imunogenik. Protein NS1 jenis ini berperan untuk memunculkan respon imun dari penjamu serta terlibat dalam patogenesis infeksi DENV. Pada infeksi DENV, terdapat antigen NS1 dengan jumlah yang banyak di dalam sirkulasi. Oleh karena itu, pemeriksaan antigen NS1 sangat bermanfaat untuk mendiagnosa infeksi dengue, terutama pada fase awal infeksi sebelum IgM dan IgG dapat terdeteksi (World Health Organization, 2015).

Pemeriksaan untuk mendeteksi NS1 telah tersedia secara luas. salah satu yang banyak digunakan adalah ELISA. Pemeriksaan ELISA memiliki spesifisitas yang tinggi. Sebagai contoh, PanbioNS1 capture ELISA memiliki

sensitivitas 60,4-66% dan spesifisitas 97,9-99% . Selain itu, RDT dengan teknik imminochromatography juga dapat dilakukan untuk deteksi dini protein nonstruktural virus dengue (termasuk NS1) secara kualitatif (Costa dkk, 2014).

b. *C-Reactive Protein (CRP)*

C-reactive protein (CRP) adalah biomarker yang menjadi komponen utama pada reaksi inflamasi. Protein plasma ini berasal dari hati, dimana konsentrasinya meningkat dengan cepat sehingga menjadi sistemik marker selama cedera jaringan, inflamasi atau infeksi (Ansar,2016). Untuk melakukan pemeriksaan c-reactive protein (CRP) dapat digunakan beberapa parameter pemeriksaan,yaitu agglutinasi, sandwich, imunoturbidimetri.

c. Anti dengue IgM dan IgG (ELISA)

IgM merupakan antibody pertama yang akan muncul setelah infeksi virus dengue. IgM akan terdeteksi pada 50% pasien pada 3-5 hari setelah onset penyakit. IgM akan mencapai kadar puncak sekitar hari ke-14 setelah onset, kemudian kadarnya akan turun dan tidak terdeteksi lagi setelah 2-3 bulan. IgG akan mulai terdeteksi pada akhir minggu pertama setelah onset dalam kadar yang rendah. Kemudian kadarnya akan meningkat secara perlahan dan akan terus terdeteksi selama beberapa bulan kemudian, bahkan hingga seumur hidup. Berdasarkan IgM dan IgG yang timbul pada waktu infeksi dengue, maka di kembangkan uji laboratorium untuk mengukur konsentrasi anti dengue IgM Dan IgG dengan menggunakan metode ELISA (World Health Organization, 2015).

d. *Polymerase Chain Reaction*

Polymerase Chain Reaction dapat digunakan untuk mendeteksi DENV pada lima hari pertama setelah onset penyakit. Beberapa uji PCR dapat mendeteksi genom virus serta mengisolasi virus untuk mengenali karakteristik virus yang menginfeksi. RT-PCR assay saat ini telah berkembang masih belum tersedia secara umum. Namun RT- PCR sangat bermanfaat mendeteksi virus pada awal terjadinya infeksi dengan sensitivitas 80-90% dan spesifisitas mencapai 95%. Hasil PCR yang positif membuktikan

adanya infeksi yang baru, serta dapat memberi kan konfirmasi terhadap serotype virus yang menginfeksi. Hasil PCR negatif diinterpretasikan sebagai “indeterminate”. Oleh karena itu, pada pasien dengan hasil PCR negatif perlu dilakukan konfirmasi serologis setelah hari kelima onset penyakit (Control and Prevention,2016).

e. Uji Hambatan Hemaglutinasi (Haemaagglutination inhibitor)

Uji HAI merupakan gold standard bagi uji serologis yang lain. Namun memiliki keterbatasan dimana dibutuhkan spesimen darah atau serum yaitu darah konvalesen yang di ambil paling sedikit 7 hari setelah pengambilan spesimen pertama. Adanya peningkatan titer sebanyak > 4 kali menunjukkan adanya infeksi, walaupun titer HAI $\geq 1:25600$ untuk spesimen akut didefinisikan sebagai adanya infeksi sekunder dari flavivirus. Prinsip metode ini adalah mengukur campuran titer IgM dan IgG berdasarkan pada kemampuan *antibody-dengue* yang dapat menghambat reaksi hemaglutinasi darah angsa oleh virus dengue yang disebut reaksi hemaglutinasi inhibitor (HI) (Wijayaningsih 2017).

D. Tinjauan Umum Tentang Pemeriksaan *C-Reactive Protein*

C-reactive protein secara normal bersirkulasi pada konsentrasi sangat rendah, tetapi pada proses inflamasi infeksi atau cedera pada jaringan dapat menyebabkan peningkatan sintesis C-reactive protein di hati. Sehingga merupakan hal yang penting untuk melakukan pemeriksaan C-reactive protein (Agustin, 2016).

Pada penentuan CRP, maka CRP dianggap sebagai antigen yang akan ditentukan dengan menggunakan suatu antibodi spesifik yang diketahui (antibodi anti-CRP). Dengan suatu antisera yang spesifik, CRP (merupakan antigen yang larut) dalam serum mudah dipresipitaskan (Simanullang,2018). teknik pengukuran CRP yang lebih sensitif dikembangkan menggunakan ultrasensitive ELISA atau particle - enhanced techniques dan diberi nama “*high-sensitivity*” atau “*highly sensitive*” CRP. CRP dan hs-CRP merupakan molekul yang sama. Perbedaan antara CRP dan hs-CRP adalah pada

sensitivitas analitiknya dimana hs-CRP dapat mengukur kadar CRP yang sangat rendah sehingga dapat digunakan sebagai penanda inflamasi kronis. Inflamasi kronis merupakan salah satu risiko penyakit kardiovaskular sehingga hs-CRP banyak digunakan sebagai penanda risiko penyakit kardiovaskular. CRP dengan sensitivitas analitik terbatas hanya dapat mengukur kadar CRP yang tinggi sehingga banyak digunakan sebagai penanda inflamasi akut (Dewi,2018). Dalam pemeriksaan C-reactive protein digunakan beberapa metode, diantaranya:

a. Aglutinasi

Aglutinasi dilakukan dengan dua cara, yaitu secara kualitatif dan semi kuantitatif. *Precipitation assay* dan *agglutination assay* merupakan metode tradisional yang digunakan untuk pemeriksaan *c-reactive protein* (CRP). Latex agglutination assay adalah suatu test kualitatif dengan batas kemampuan deteksi kira-kira 10 mg/L sebagai upper-limit normal. Oleh karena itu kadar CRP dapat meningkat secara cepat, Hasil dinyatakan dengan kualitatif, yaitu positif dan negatif (Sembiring, 2021).

Pemeriksaan secara semi kuantitatif dilakukan bila secara kualitatif positif yaitu dilakukan pengenceran serum bertingkat dengan NaCl fisiologis yang kemudian serum akan bereaksi dengan antibodi *c-reactive protein* (CRP)-latex sehingga terbentuk aglutinasi yang dinyatakan dengan titer. Titer adalah pengenceran tertinggi yang masih terbentuk aglutinasi (Agustin, 2016).

Titer adalah aglutinasi yang terbentuk dengan pengenceran tertinggi. Metode ini bersifat kualitatif dan semi kuantitatif. Batas deteksi metode aglutinasi terhadap CRP yaitu 6 mg/L. Kelebihan dari Pemeriksaan secara semi kuantitatif yaitu tidak hanya menunjukkan positif atau negatifnya, tetapi juga dapat menentukan kadarnya. Namun pemeriksaan ini dapat dipengaruhi oleh faktor teknis misalnya reaksi yang lebih dari 2 menit dapat memunculkan hasil positif palsu akibat adanya pengeringan serta kontaminasi sampel dan serum lipemik dapat mengakibatkan terjadinya reaksi non spesifik (Marliana, 2018).

b. Sandwich ELISA

Tes Sandwich *Enzymelinked Immunosorbent Assay* (ELISA) untuk pemeriksaan *C-reactive protein* dilakukan dengan mengukur intensitas warna menggunakan *Nycocard Reader*. Berturut-turut sampel (serum, plasma, *whole blood*) dan konjugat diteteskan pada membrane tes yang dilapisi antibody monoclonal spesifik. *C-reactive protein* dalam sampel ditangkap oleh antibody yang terikat pada konjugat *gold colloidal particle*. Konjugat bebas dicuci dengan larutan pencuci (*washing solution*). Jika terdapat *C-reactive protein* dalam sampel pada level patologis, maka akan terbentuk warna merah-coklat pada area tes dengan intensitas warna yang proposional terhadap kadar. Intensitas warna ukur diukur secara kuantitatif menggunakan *NycoCard reader II* (Agustin, 2016).

c. Imunoturbidimetri

Imunoturbidimetri merupakan cara penentuan yang kualitatif. *C-Reactive Protein* dalam serum akan mengikat antibody spesifik terhadap *C-reactive protein* membentuk suatu kompleks imun. Kekeruhan (*turbidity*) yang terjadi sebagai akibat ikatan tersebut diukur secara fotometris. Konsentrasi dari *C-reactive protein* ditentukan secara kuantitatif dengan pengukuran turbidimetrik (Silalahi, 2013).

E. Tinjauan Umum Tentang Hubungan *C-Reactive Protein* Dengan DBD

Infeksi virus dengue berikatan dan masuk ke dalam sel host melalui proses endositosis seperti sel dendritik dan melibatkan limfosit T helper (cluster diferensiasi 4), T sitotoksik (cluster diferensiasi 8), makrofag, monosit, sitokin serta aktivasi komplemen. Terjadinya infeksi makrofag, monosit atau sel dendritik oleh virus dengue melalui proses endositosis yang dimediasi oleh reseptor dan atau melalui ikatan kompleks virus antibody dengan reseptor Fc. Infeksi ini secara langsung mengaktivasi sel T helper (cluster diferensiasi 4) dan sel T sitotoksik (cluster diferensiasi 8) yang menghasilkan limfokin dan interferon γ . Selanjutnya, interferon γ akan mengaktivasi makrofag yang menyebabkan sekresi berbagai mediator inflamasi seperti TNF α , IL-1, IL-6, dan PAF (platelet activating factor) dan histamin (Idhayu, 2014).

Mediator inflamasi tersebut mengakibatkan pasien dengan renjatan berat terjadi kebocoran plasma ke daerah ekstrasvaskuler, volume plasma dapat menurun hingga lebih dari 30% disebabkan oleh sel endotel. mengalami kerusakan, diikuti dengan peningkatan permeabilitas dan hemokonsentrasi sehingga mengakibatkan kehilangan cairan dalam rongga serosa di dalam tubuh. Salah satu indikator laboratorium yang sering ditemukan trombositopenia yaitu trombopoiesis yang menurun dan destruksi trombosit dalam darah meningkat serta gangguan fungsi trombosit diduga sebagai penyebab agregasi trombosit yang menurun dan akan dimusnahkan oleh sistem retikuloendotel khususnya dalam limpa dan hati, dengan jumlah trombosit ≤ 100.000 sel/uL (Idhayu, 2014).

trombosit darah menurun pada masa demam dengan suhu yang tinggi, mencapai nilai terendah pada masa syok dan terjadi inflamasi. Sel yang mengawali terjadinya inflamasi adalah sel makrofag dan sel monosit. Sel tersebut melepas sitokin yang akan mengendalikan migrasi leukosit masuk ke dalam jaringan dan menimbulkan proses inflamasi. Inflamasi ini akan mempengaruhi aktivasi hati, dengan cara sitokin proinflamasi IL-6, IL-1, dan Tumor Necrosis Factor (TNF) α yang berperan lebih sedikit dan lebih lemah untuk memicu sel hepar memproduksi *C-reactive protein* (Idhayu, 2014).

C-reactive protein merupakan protein fase akut, termasuk golongan protein yang kadar dalam darah meningkat. Pada infeksi akut seperti respon imun non spesifik pengukuran C-reactive protein digunakan untuk menilai aktivitas penyakit inflamasi. Bila inflamasi terkontrol, monosit dan makrofag mempunyai fungsi dalam penyembuhan luka dan memperbaiki parenkim dan fungsi sel inflamasi melalui sekresi sitokin (Baratawidjaja, 2014).