

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum Tentang Hepatitis B

1. Definisi Hepatitis B

Hepatitis B merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus hepatitis B yang ditemukan pertama kali oleh Blumberg pada tahun 1965, di waktu itu dikenal sebagai *Australian Antigen* (Khumaedi dkk, 2016). Hepatitis B adalah penyakit infeksi pada organ hepar yang ditandai oleh berbagai tingkat peradangan dan *nekrosis*. Mekanisme terjadinya hepatitis B akut, kronik atau *karsinoma hepatoseluler* diawali oleh kerusakan sel hepar. Untuk terjadinya *karsinoma hepatoseluler* belum diketahui secara pasti dan dari beberapa penelitian mengungkapkan bahwa faktor penderita hepatitis B dipengaruhi oleh umur, jenis kelamin, faktor genetik, imunologik serta respon imun seluler terhadap antigen virus hepatitis B yang terlibat dalam *klirens* virus dan bertanggung jawab atas terjadinya *karsinoma* (Yulia, 2020). Penyakit hepatitis B dikatakan akut apabila infeksi yang terjadi yaitu selama kurang dari 6 bulan sedangkan hepatitis B yang dikatakan kronis apabila penyakit menetap dan tidak mengalami penyembuhan secara klinis selama 6 bulan (Maharani dkk, 2018).

2. Epidemiologi Hepatitis B

Hepatitis B hingga saat ini masih menjadi permasalahan di dunia. Menurut *World Health Organisation* (WHO), hepatitis merupakan jenis hepatitis virus yang paling serius dan masalah kesehatan global utama. Secara global tahun pada tahun 2019, diperkirakan sekitar 296 juta orang hidup dengan infeksi penyakit hepatitis B kronis di seluruh dunia, dengan jumlah 1,5 juta orang terinfeksi setiap tahun. Di tahun yang sama diperkirakan mencapai 820.000 kasus kematian, sebagian besar akibat *sirosis* dan *karsinoma hepatoseluler* (kanker hati primer). Infeksi hepatitis B tertinggi di wilayah Pasifik Barat dan Afrika, dimana masing – masing

116 juta dan 81 juta orang terinfeksi kronik, 60 juta orang terinfeksi di Mediterani Timur, 18 juta di Asia Tenggara, 14 juta di Eropa dan 5 juta di Amerika (WHO, 2022).

Berdasarkan data Riskesdas Nasional tahun 2019, prevalensi hepatitis di Indonesia sebesar 13,58%. Pada diagnosis dokter di Indonesia tahun 2018, provinsi tertinggi dan terendah yaitu Papua (0,66%), Sulawesi Tengah (0,62%), Kepulauan Riau (0,25%) dan Bangka Belitung (0,18%). Berdasarkan riwayat diagnosis dokter menurut karakteristik kelompok umur yaitu pada umur 45 – 54 tahun menjadi presentase tertinggi (0,46%) dan umur 4 – 14 tahun menjadi presentase terendah (0,30%). Berdasarkan jenis kelamin laki – laki (0,40%,) dan perempuan 0,39%). Berdasarkan prevalensi tempat tinggal perkotaan dan perdesaan, tertinggi yaitu di perkotaan (0,40%) sedangkan perdesaan (0,38%) (Reskesdas Nasional, 2018).

Berdasarkan data Riskesdas tahun 2019, prevalensi hepatitis B di Sulawesi Tenggara pada tahun 2018 yaitu 0,39% dan kota Kendari yaitu 0,28% (Riskesdas, 2019). Berdasarkan data rekam medis Rumah Sakit Umum Bahteramas Kota Kendari bahwa prevalensi penderita hepatitis B rawat inap pada tahun 2020 sebanyak 59 orang sedangkan pada tahun 2021 – 2022 sebanyak 23 orang (Profil Rumah Sakit Umum Bahteramas Kota Kendari, Sulawesi Tenggara, 2022).

3. Patogenesis Hepatitis B

Virus hepatitis B masuk ke dalam tubuh manusia melalui aliran darah untuk mencapai sel hati. Di dalam sel hati, virus memperbanyak diri melalui proses transkrip replikasi dengan bantuan sel hati. Inti virus mengalami proses replikasi dengan bantuan sel hati, sedangkan selaput virus dibantu oleh sitoplasma sel hati. Respons sel tubuh manusia pada infeksi virus dapat menyebabkan keadaan berikut :

- a. Tidak terjadi proses peradangan dan sel hati masih berfungsi normal, tetapi produksi virus berlangsung terus yang disebut dengan infeksi

persisten (pasien tetap sehat dengan titer *Hepatitis B Surface Antigen* (HBsAg) yang tinggi).

- b. Terjadi proses peradangan sel hati dan sintesis virus ditekan, yang disebut sebagai hepatitis akut.
- c. Terjadi proses peradangan yang berlebihan dan keadaan ini akan menyebabkan kerusakan sel hati, yang disebut dengan hepatitis *fulminant*.
- d. Terjadi proses yang tidak sempurna, yaitu proses peradangan dan sintesis virus berjalan terus, yang disebut sebagai hepatitis kronis (Masriadi dkk, 2017).

4. Patofisiologi Hepatitis B

Sel hati manusia merupakan organ target dari virus hepatitis B. Virus hepatitis B mula-mula melekat pada reseptor spesifik di membran sel hepar lalu mengalami penetrasi ke dalam sitoplasma sel hepar, kemudian virus melepaskan mantelnya di sitoplasma hingga kemudian melekat pada nukleokapsid. Selanjutnya nukleokapsid akan menembus dinding sel hati. Asam nukleat virus hepatitis B akan keluar dari nukleokapsid dan akan menempel pada *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) hospes dan berintegrasi pada *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) tersebut. Proses selanjutnya *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) virus hepatitis B memerintahkan sel hati untuk membentuk protein bagi virus yang baru, lalu virus hepatitis B dilepaskan ke peredaran darah. Di peredaran darah terjadi mekanisme kerusakan hati yang kronis disebabkan karena respon imunologik penderita infeksi virus hepatitis B (Mustofa dkk, 2013).

5. Gejala Klinis Hepatitis B

Menurut Masriadi dkk, 2017 gejala klinis pada penyakit hepatitis B yaitu sebagai berikut :

- a. Hepatitis B akut

Perjalanan hepatitis B akut terjadi dalam 4 (empat) tahap yang timbul sebagai akibat dari proses peradangan pada hati yaitu:

1) Masa Inkubasi

Masa *inkubasi* merupakan waktu saat penularan infeksi dan saat timbulnya gejala, berkisar antara 1- 6 bulan dan biasanya 60 – 75 hari. Lama waktu masa inkubasi tergantung dari dosis *inokulum* yang ditularkan dan jalur penularan, makin besar dosis virus yang ditularkan, makin pendek masa inkubasi.

2) Fase *Prodromal*

Fase *prodromal* adalah waktu antara timbulnya keluhan pertama dan timbulnya gejala dan ikterus. Keluhan yang sering terjadi seperti: *malaise*, rasa lemas, lelah, *anoraksia*, mual, muntah, terkadai perubahan pada indera perasa dan penciuman, panas yang tinggi, nyeri kepala, nyeri otot – otot, rasa tidak enak / nyeri *abdomen*, dan perubahan warna urin menjadi coklat, dapat dilihat antara 1 – 5 sebelum timbul *ikterus* (warna kekuningan), fase *prodromal* tersebut berlangsung antara 3 – 14 hari.

3) Fase *Ikterus*

Timbulnya *ikterus* menjadi tanda, keluhan *prodromal* secara beransur akan berkurang, kadang rasa *malaise*, *anoreksia* masih terus berlangsung dan nyeri *abdomen* kanan atas bertambah, untuk deteksi *ikterus* , sebaliknya dilihat pada sclera mata. Lama berlangsung *ikterus* berkisar antara 1-6 minggu.

4) Fase Penyembuhan

Fase penyembuhan diawali dengan menghilang ikterus dan keluhan walaupun rasa *malaise* dan cepat lelah kadang masih terus dirasakan, hepatomegali dan rasa nyerinya juga berkurang. Fase penyembuhan lamanya berkisar antara 2 – 21 minggu.

b. Hepatitis B kronis

Hepatitis B kronis didefinisikan sebagai peradangan hati menyebabkan gejala gagal hati, sirosis hati, dan kanker hati yang dapat menyebabkan kematian yang berlanjut lebih dari enam bulan sejak

timbul keluhan dan gejala penyakit. 7 perjalanan hepatitis kronis dibagi menjadi tiga (3) fase penting yaitu :

1) Fase *Imunoterasi*

Masa anak – anak atau pada dewasa, sistem imun di dalam tubuh toleran terhadap virus hepatitis B sehingga konsentrasi virus dalam darah menjadi tinggi tetapi tidak terjadi peradangan di dalam hati. Pada fase tersebut, virus hepatitis B dalam fase replikatif dengan titer *Hepatitis B surface Antigen* (HBsAg) yang sangat tinggi.

2) Fase *Imunoaktif*

Sekitar 30% individu dengan persisten dengan virus hepatitis B akibat terjadi replikasi virus hepatitis B yang berkepanjangan, terjadi *nekroinflamasi* yang tampak dari kenaikan konsentrasi *Alaine Amino Transferase* (ALT). keadaan tersebut pasien sudah mulai kehilangan toleransi imun terhadap virus hepatitis B.

3) Fase *Residual*

Fase tersebut tubuh berusaha menghancurkan virus dan menimbulkan pecahnya sel – sel hati yang terinfeksi virus hepatitis B. sekitar 70% dari individu tersebut akhirnya dapat menghilangkan sebagian besar partikel virus hepatitis B tanpa ada kerusakan sel hati yang berarti. Keadaan tersebut titer *Hepatitis B surface Antigen* (HBsAg) rendah dengan *Hepatitis B e antigen* (HBeAg) yang menjadi negatif dan *Anti-Hepatitis B e-Antibody* (Anti-HBe) yang menjadi positif, serta konsentrasi *Alaine Amino Transferase* (ALT) normal. Penderita infeksi virus hepatitis B kronis dapat di kelompokkan menjadi tiga kelompok yaitu :

- a) Pengidap *Hepatitis B surface Antigen* (HBsAg) positif dengan *Hepatitis B e antigen* (HBeAg) positif. Penderita tersebut sering terjadi kenaikan *Alaine Amino Transferase* (ALT) dan kemudian penurunan *Alaine Amino Transferase* (ALT) kembali. Siklus ini terjadi berulang – ulang sampai terbentuknya anti HBe positif, 80% kasus pengidap ini berhasil serokonversi *Anti-Hepatitis B*

e-Antibody (anti-HBe) positif, 10% gagal *sekovensional* namun *Alaine Amino Transferase* (ALT) dapat normal dalam 1 -2 tahun, dan 10% dapat berlanjut menjadi hepatitis B kronis aktif.

- b) Pengidap *Hepatitis B surface Antigen* (HBsAg) positif dengan *Anti-Hepatitis B e-Antibody* (Anti-HBe) positif. Prognosis pada pengidap ini umumnya baik bila dapat dicapai keadaan virus hepatitis B *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) yang selalu normal. Pada penderita dengan virus hepatitis B *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) yang dapat dideteksi diperlukan perhatian khusus oleh karena mereka berisiko menderita kanker hati.
- c) Pengidap hepatitis B yang belum terdiagnosis dengan jelas. Kemajuan pemeriksaan yang sangat sensitive dapat mendeteksi adanya virus hepatitis B *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) pada penderita dengan *Hepatitis B surface Antigen* (HBsAg) negatif, namun *Anti-Hepatitis B Core* (anti-HBc) positif.

6. Penularan Hepatitis B

Dalam penularan hepatitis B dalam tingkat penularannya 100 kali lebih cepat dibandingkan dengan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Ada 2 golongan cara penularan infeksi hepatitis B, yaitu penularan *horinzontal* dan penularan *vertikal*. Penularan secara *horizontal* yaitu penularan yang terjadi melalui jarum suntik, hubungan seks, atau bersentuhan langsung dengan darah atau cairan tubuh seperti air liur, cairan menstruasi, vagina, dan cairan mani yang telah terkontaminasi oleh virus hepatitis B. Sedangkan penularan secara *vertikal* yaitu penularan yang terjadi kontak plasenta ibu-anak (Andareto, 2015).

a. Cara Penularan Hepatitis B Melalui Kulit

Penularan melalui kulit dapat terjadi jika alat atau bahan yang mengandung partikel virus hepatitis B yaitu *Hepatitis B Surface Antigen* (HBsAg) yang masuk ke dalam kulit. Contohnya, kasus penularan terjadi akibat tranfusi darah yang mengandung *Hepatitis B Surface Antigen* (HBsAg) positif, *hemodiasis* (cuci darah) pada penderita gagal

ginjal kronik, serta melalui alat suntik yang tidak steril, seperti penggunaan jarum suntik bekas, jarum akupuntur yang tidak steril, alat tato, alat cukur dan melalui penyuntikan narkoba secara bergantian. Virus hepatitis B tidak bisa menembus pori – pori kulit, tetapi masuk melalui kulit yang terluka dan mengalami kelainan *dermatologik* (Andareto, 2015).

b. Cara Penularan Hepatitis B Melalui Selaput Lendir

Penularan melalui selaput lendir dapat terjadi melalui mulut (peroral) yaitu jika bahan yang mengandung virus mengenai selaput lendir mulut yang terluka , misalnya karena peradangan mulut atau sesudah mencabut gigi dan bisa juga melalui ciuman. Selain itu, penularan virus hepatitis B dapat melalui selaput lendir alat kelamin (seksual) akibat berhubungan seksual dengan pasangan yang mengandung *Hepatitis B Surface Antigen* (HBsAg) positif yang bersifat *infeksius*, baik dengan pasangan *heteroseksual* maupun *homoseksual* (Andareto, 2015).

c. Cara Penularan Hepatitis B Melalui Vertikal (Penularan Perinatal)

Penularan vertikal merupakan penularan virus hepatitis B dari ibu yang menderita hepatitis B akut atau pengidap hepatitis B kronis kepada bayinya pada saat dalam kandungan (masa kehamilan) atau sewaktu persalinan (Andareto, 2015).

d. Cara Penularan Hepatitis B Melalui Kontak Seksual

Penularan melalui kontak seksual yaitu sering berganti pasangan pada saat berhubungan intim dan tidak menggunakan alat pelindung atau kontrasepsi. Contohnya, kejadian penularan melalui hubungan intim dengan orang yang sedang menderita penyakit hepatitis B tanpa menggunakan alat pelindung maka akan mudahnya mengakibatkan air liur maupun cairan pada vagina akan masuk ke dalam tubuh (Suswanto, 2020).

7. Pemeriksaan Hepatitis B

Menurut Radji (2015), pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk menegakkan diagnosis penyakit hepatitis B adalah pemeriksaan *imunoserologi* dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan *imunoserologi* yakni pemeriksaan yang dilakukan untuk menentukan keberadaan antigen virus hepatitis B atau antibodi terhadap virus hepatitis B. Biasanya pemeriksaan yang dilakukan adalah menentukan antigen permukaan dan antibodi *Hepatitis B Surface Antigen* (HbsAg) serta antibodi terhadap antigen inti *Hepatitis B core antigen* (HbcAg), baik *Imunoglobulin M* (IgM), dan *Imunoglobulin G* (IgG). Sedangkan pada pemeriksaan penunjang dilakukan untuk menentukan derajat kerusakan sel hati akibat infeksi hepatitis B. Berikut pemeriksaan laboratorium dalam mendiagnosa hepatitis B :

1. Pemeriksaan Imunoserologi

- a. *Hepatitis B Surface Antigen* (HBsAg)

Pemeriksaan *Hepatitis B surface antigen* (HBsAg) merupakan pemeriksaan serologi yang digunakan untuk memastikan diagnosis terhadap penyakit hepatitis B akut, antigen permukaan tersebut muncul dalam darah setelah enam minggu infeksi dan akan menghilang setelah tiga bulan. Jika infeksi terjadi secara terus menerus lebih dari enam bulan, dapat di maknai sebagai pembawa (*carier*). *Hepatitis B surface antigen* (HbsAg) ditemukan pada hepatitis B akut sebelum timbulnya gejala klinik atau pada akhir masa pertumbuhan virus hepatitis B (Yulia, 2020).

Pemeriksaan *Hepatitis B Surface Antigen* (HBsAg) digunakan untuk mengetahui adanya infeksi virus hepatitis B di dalam tubuh. Hasil reaktif *Hepatitis B Surface Antigen* (HBsAg) ini menunjukkan adanya virus Hepatitis B di dalam tubuh penderita. Metode rapid tes dapat digunakan untuk mendeteksi antigen permukaan yang dimiliki virus hepatitis B yaitu *Hepatitis B surface antigen* (HBsAg). Adanya *Hepatitis B Surface Antigen* (HBsAg) di dalam tubuh dapat dijadikan indikator terkait infeksi virus hepatitis B akut. Penderita dengan hasil *Hepatitis B Surface Antigen* (HBsAg) reaktif dalam

pemeriksaan ini terkadang tidak menimbulkan gejala, namun hasil tersebut menunjukkan bahwa virus yang ada pada tubuh penderita dapat melakukan replikasi yang kemudian dapat menginfeksi hati dan menyebar ke orang lain (Burhannuddin,2020).

Pada pemeriksaan *Hepatitis B Surface Antigen* (HBsAg) apabila positif berarti pasien terinfeksi hepatitis B berarti merupakan pasien hepatitis B akut, karier, atau hepatitis B kronis. *Hepatitis B Surface Antigen* (HbsAg) adalah material permukaan kulit virus hepatitis B, yang mengandung protein yang diproduksi oleh sel hati yang terinfeksi virus hepatitis B. *Hepatitis B Surface Antigen* (HBsAg) akan positif setelah enam minggu terinfeksi dan menghilang dalam tiga bulan. Bila hasilnya menetap tetapi berkembang menjadi kronis atau karier (Waluyo, 2013).

b. *Anti-Hepatitis B Core Immunoglobulin M* (Anti-HBc IgM)

Pemeriksaan *Anti-Hepatitis B Core Immunoglobulin M* (anti-HBc igM) menunjukkan bahwa virus di dalam tubuh pasien mengalami tanda infeksi akut atau kronis aktif. Setelah fase akut, *Anti-Hepatitis B Core Immunoglobulin M* (anti-HBc igM) dan virus hepatitis B *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) tetap dapat terdeteksi, sedangkan *Anti-Hepatitis B e-Antibody* (anti-HBe) dan *Antibodi hepatitis B* (anti-HBs) biasanya belum dapat terdeteksi, Biopli hati (bila faal hati tidak kembali normal setelah 6 bulan).

c. *Anti-Hepatitis B Core Immunoglobulin G* (Anti-HBc IgG)

Pemeriksaan *Anti-Hepatitis B Core Immunoglobulin G* (anti-HBc igG) menunjukkan bahwa virus hepatitis B sedang mengalami tanda sedang atau pernah terinfeksi dan bisa menetap dalam kadar rendah seumur hidup.

d. *Antibodi Hepatitis B* (Anti-HBs)

Pemeriksaan *Antibodi Hepatitis B* (anti-HBs) adalah pemeriksaan serologi untuk mendeteksi adanya antigen hepatitis B dalam tubuh pasien. Bila pemeriksaan tersebut hasilnya positif maka

pasien bisa merespons antigen hepatitis B yang dapat membuat antibodi. Bila titer *Antibodi Hepatitis B* (anti-HBs) tinggi maka bisa diperkirakan orang tadi baru saja menderita penyakit hepatitis B atau baru saja mendapatkan vaksinasi hepatitis B (Tjokroprawiro, 2015).

e. Pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP)

Pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP) merupakan salah satu pemeriksaan fase akut yang memberikan indikator yang sangat sensitif terhadap kondisi peradangan, infeksi dan keadaan suatu penyakit, dimana nekrosis jaringan terjadi (Nugraha dkk, 2018). Reaksi aglutinasi dengan kadar titer menunjukkan adanya antigen *C-Reactive Protein* (CRP) di dalam sampel serum yang akan diperiksa dan secara klinis menunjukkan adanya reaksi peradangan. (Yasinta dkk, 2016). Untuk melakukan pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP) dapat digunakan beberapa parameter pemeriksaan, yaitu *aglutinasi, sandwich ELISA, dan imunotubidimetri*.

2. Pemeriksaan Penunjang Untuk Menentukan Derajat Kerusakan Sel Hati

a. *Hepatitis B e Antigen* (HBeAg) atau *Anti-Hepatitis B e-Antibody* (Anti-Hbe)

Hepatitis B e antigen (HBeAg) adalah antigen sampel hepatitis B dan *Anti-Hepatitis B e-Antibody* (anti-Hbe) adalah antibodi terhadap HBeAg. Bila *Hepatitis B e antigen* (HBeAg) dapat terdeteksi dalam darah, ini berarti bahwa virus masih aktif dalam sel hati dan dapat tertular pada orang lain. Bila *Hepatitis B e antigen* (HBeAg) adalah negatif dan *Anti-Hepatitis B e-Antibody* (anti-Hbe) positif, umumnya virus tidak aktif.

b. *Viral load* Virus

Hepatitis Uji *viral load* dilakukan untuk mengetahui jumlah virus hepatitis B dalam darah. *Viral load* virus hepatitis B di atas 100.000 menunjukkan bahwa virus aktif bereplikasi dan berpotensi menyebabkan kerusakan pada hati. Bila *viral load* di atas 100.000, terutama jika enzim hati juga tinggi, sebaiknya dilakukan tindakan

pengobatan. Bila *viral load* di bawah 100.000, terutama jika *Hepatitis B e Antigen* (HbeAg) negatif dan *Anti-Hepatitis B e-Antibody* (anti-Hbe) positif, ini berarti menunjukkan bahwa virus dikendalikan oleh sistem kekebalan tubuh. Walaupun demikian virus masih dapat menular pada orang lain.

c. Tes Enzim Hati

Pemeriksaan enzim serum *glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) dan serum *glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT) atau tes *Alanine Aminotransferase* (ALT) dan *Aspartat Aminotransferase* (AST) untuk mengetahui fungsi hati. Enzim hati yang tinggi menunjukkan bahwa hati tidak berfungsi dengan baik dan kemungkinan ada kerusakan permanen pada hati. Selama infeksi hepatitis B akut, enzim hati biasanya tinggi untuk sementara, tetapi hal ini jarang menimbulkan masalah jangka panjang pada sel hati. Pada hepatitis B kronis, enzim ini, terutama Serum *Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT), dapat menjadi lebih tinggi secara berkala atau terus – menerus. Hal ini dapat menimbulkan kerusakan hati secara kronis.

d. *Alfa-fetoprotein* (AFP)

Alfa fetoprotein (AFP) Adalah pemeriksaan untuk kadar *Alfa fetoprotein* (AFP), yaitu protein yang dibuat oleh sel kanker hati. Karena orang dengan hepatitis B kronis berisiko tinggi terdapat terjadinya kanker hati, uji *Alfa Fetoprotein* (AFP) perlu dilakukan setiap 6-12 bulan. *Alfa Fetoprotein* (AFP) merupakan penanda keberadaan sel tumor atau sel kanker hati.

e. *Biopsi* Hati

Biopsi hati dilakukan untuk memastikan tingkat kerusakan yang terjadi pada sel hati. Pemeriksaan ini biasanya hanya diusulkan untuk penderita dengan *viral load* virus hepatitis B yang tinggi (di atas 100.000) dan kenaikan enzim hati yang tinggi.

f. *Ultrasound*

Banyak spesialis hati juga mengusulkan pemeriksaan *ultrasound* atau “*gema*” untuk mengetahui timbulnya kanker hati pada orang dengan hepatitis B kronis, karena tes ini lebih peka dalam mendeteksi tumor dibandingkan *Automatic Fund Transfer* (AFP). Tes ini memang lebih mahal. *Ultrasound* menggunakan alat, yang disebut sebagai *transducer*, yang digeser-geserkan pada perut atas untuk mengetahui bentuk, ukuran dan struktur hati. Pemeriksaan dengan *ultrasound* tidak menimbulkan rasa sakit dan hanya membutuhkan 10-15 menit. Beberapa ahli mengusulkan melakukan tes *ultrasound* setiap 6-12 bulan, walaupun, seperti dengan pemeriksaan *Automatic Fund Transfer* (AFP), tes ini paling berguna untuk orang dengan sirosis. (Green, 2016).

8. Pengobatan Hepatitis B

Penanganan dan pengobatan hepatitis B penderita yang diduga hepatitis B, untuk kepastian diagnose yang ditegakkan maka akan dilakukan pemeriksaan darah. Setelah diagnose ditegakkan sebagai hepatitis B, maka ada cara pengobatan untuk hepatitis B, yaitu pengobatan telan (*oral*) dan secara injeksi (As’ad, 2022).

a. Pengobatan *Oral*

Pengobatan *oral* yang terkenal adalah pemberian obat *lamivudine* dari kelompok analog, yang dikenal dengan nama *Lamivudin* (3TC). Obat ini di anjurkan untuk orang dewasa maupun anak – anak, pemakaian obat ini cenderung meningkat *enzyme* hati (ALT) untuk itu penderita akan mendapat monitor kesinambungan dari dokter. Pemberian obat *adefovir dipivoxil* (*Hepsera*). Pemberian secara *oral* akan lebih efektif, tetapi pemberian dengan dosis yang tinggi akan berpengaruh buruk terhadap fungsi ginjal. Pemberian obat *Baraclude* (*Entecavir*). Obat ini di berikan pada penderita hepatitis B kronis, efek samping pemakaian obat ini adalah sakit kepala, pusing, letih, mual dan terjadi peningkatan *enzyme* hati. Tingkat keoptimalan dan kestabilan pemberian obat ini belum di katakan stabil (As’ad, 2022).

b. Pengobatan Dengan Injeksi / Suntikan

Pengobatan dengan infeksi / suntikan adalah pemberian suntikan *microsphere* yang mengandung partikel radioaktif pemancar sinar β yang akan menghancurkan sel kanker hati tanpa merusak jaringan sehat di sekitarnya. Infeksi *Alfa Interferon* (dengan nama cabang *intron a*, *infergen*, *roferon*) diberikan secara subcutan dengan skala pemberian 3 kali dalam seminggu selama 12 – 16 minggu atau lebih. Efek samping pemberian obat ini adalah depresi, terutama pada penderita yang memiliki riwayat depresi sebelumnya. Efek lainnya adalah terasa sakit pada otot – otot, cepat letih dan sedikit menimbulkan demam yang hal ini dapat di hilangkan dengan pemberian paracetamol (As'ad, 2022).

9. Pencegahan Hepatitis B

Langkah – langkah pencegahan agar terhindar dari penyakit hepatitis B adalah pemberian vaksin terutama pada orang – orang yang beresiko tinggi terkena virus ini, seperti mereka yang berperilaku seks kurang baik (ganti – ganti pasangan / *homosexual*), pekerja kesehatan (perawat dan dokter) dan mereka yang berada didaerah rentan banyak kasus hepatitis B (As'ad, 2022). Menurut Irianto 2014, pencegahan hepatitis B sebagai berikut :

- a. Pencegahan / perlindungan terbaik adalah vaksin hepatitis B
- b. Mereka yang suka berganti pasangan harus menggunakan kondom.
- c. Ibu yang hamil harus melakukan uji darah jika positif hepatitis B, bayi yang lahir dari ibu dengan HBV harus diberikan *Hepatitis B Immune Globulin* (HBIG) dan vaksin 12 jam setelah kelahiran.
- d. Jangan pernah terlibat narkoba, lebih – lebih yang melibatkan jarum suntik.
- e. Jangan berbagi barang pribadi, terutama yang berkemungkinan ada darahnya, seperti silet cukur, sikat gigi, sisir gigi, sisir, dan lain – lain.
- f. Jangan mendonorkan darah jika terkena hepatitis B dikarenakan penularan bisa terjadi pada darah, organ atau bagian tubuh lainnya.
- g. Petugas rumah sakit harus di vaksinasi dan selalu mengikuti standar keamanan atau kebersihan yang ada, khususnya saat berhubungan

dengan pasien hepatitis B. vaksinasi hepatitis B (bayi, remaja, dewasa) dan memantau status kekebalan terhadap virus hepatitis secara berkala.

h. Cara hidup sehat :

- 1) Kebersihan dan kesehatan diri maupun kelompok
- 2) Tidak ganti – ganti pasangan, gunakan alat pelindung
- 3) Menggunakan alat – alat yang steril
- 4) Hindari alkohol
- 5) Gizi seimbang (perbanyak sayur dan buah)
- 6) Istirahat cukup disertai dengan olahraga yang cukup.

B. Tinjauan Umum Tentang *C- Reactive Protein* (CRP)

1. Definisi *C- Reactive Protein* (CRP)

C-Reactive Protein (CRP) merupakan molekul *polipeptida* dari kelompok *pentraxins* yang merupakan protein fase akut. *C-Reactive Protein* (CRP) diproduksi di hati dan produksinya dikontrol oleh *sitokin* khususnya interleukin-6. Kadar *C- Reactive Protein* (CRP) meningkat selama 4-6 jam setelah *stimulus*, konsentrasinya meningkat 2 kali lipat setiap 8 jam, dan mencapai puncaknya dalam waktu 36-50 jam (Fonseca dkk, 2013). Kadar *C-Reactive Protein* meningkat pada wanita hamil, inflamasi, infeksi virus (10-40mg/L), infeksi bakteri (40-200mg/L) dan luka bakar (>200mg/L) (Setyowatie dkk, 2016).

C-Reactive Protein (CRP) merupakan penanda inflamasi dan salah satu protein fase akut yang disintesis di hati untuk memantau secara non-spesifik penyakit lokal maupun sistemik. Respons fase akut muncul di dalam darah dalam 6 – 10 jam setelah adanya kerusakan jaringan (Potempa dkk, 2020). *C-Reactive Protein* (CRP) juga dijadikan sebagai penanda prognostik untuk inflamasi. Sebagai biomarker, *C-Reactive Protein* (CRP) dianggap sebagai respon peradangan fase akut yang mudah dan murah untuk mengukur, dibandingkan dengan penanda inflamasi lainnya (Dewi dkk, 2016).

C-Reactive Protein (CRP) merupakan protein fase akut yang di produksi di liver dan disekresikan ke dalam aliran darah selama inflamasi,

sebagai respon di produksinya *Intraleukin-6* (IL-6) dan beberapa sitokin lain, yaitu *intraleukin 1 beta* (IL-1b) dan sitokin – sitokin pro inflamasi lainnya (Giudice dkk,2018). Beberapa studi mengemukakan adanya hubungan antara 2 penanda fungsional yaitu *intraleukin-6* (IL-6) dan protein fase akut, *C-Reactive Protein* (CRP) yang di produksi di liver dan distimulasi oleh *intraleukin-6* (IL-6). Molekul ini mudah di deteksi di serum dan disekresi dalam jumlah besar selama infeksi. *C-Reactive Protein* (CRP) merupakan kunci protein dari respons fase akut, yang muncul di dalam darah dalam 6 – 10 jam setelah adanya kerusakan jaringan (Potempa dkk, 2020)

2. Fungsi *C-Reaktif Protein* (CRP)

Fungsi dan peranan *C-Reactive Protein* (CRP) di dalam tubuh belum diketahui seluruhnya, banyak hal yang masih hipotesis. *C-Reactive Protein* (CRP) bukan termasuk suatu antibodi tetapi *C-Reactive Protein* (CRP) mempunyai berbagai fungsi biologis yang menunjukkan peranannya pada proses peradangan dan mekanisme daya tahan tubuh terhadap suatu infeksi, seperti :

- a. *C-Reactive Protein* (CRP) dapat mengikat *C-polisakarida* dari berbagai bakteri melalui reaksi aglutinasi.
- b. *C-Reactive Protein* (CRP) dapat meningkatkan aktivitas, dan motilitas sel *fagosit* seperti *granulosit* dan *monosit*.
- c. *C-Reactive Protein* (CRP) mempunyai daya ikat selektif terhadap limfosit T, dalam hal ini *C-Reactive Protein* (CRP) memegang peranan dalam pengaturan beberapa fungsi tertentu dalam proses peradangan.
- d. *C-Reactive Protein* (CRP) dapat mengikat dan mendetroksinasi bahan toksin endogen yang terbentuk sebagai hasil kerusakan suatu jaringan, (Sitompul,2019).

3. Mekanisme Produksi *C-Reaktif Protein* (CRP)

Berdasarkan teori inflamasi *intra-arteri* menyatakan bahwa ketika terjadi inflamasi, dihasilkan sitokin, salah satunya yaitu *Intraleukin-6* (IL-6). *Intraleukin-6* (IL-6) ini merangsang hepatosit untuk menghasilkan *C-*

Reactive Protein (CRP) (Agustin, 2016). C-Reactive Protein (CRP) 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 *interleukin 6* (IL6), *Interleukin 1* (IL-1), dan *Tumor Necrotin Factor α* (TNF- α). Beberapa obat seperti *colchicine* dapat menghambat produksi *C-Reactive Protein* (CRP) sedangkan obat *immunosupresif* seperti *cortikosteroid* dan yang lainnya atau obat anti radang (*Non Steroid Anti Inflammation Drug*) tidak dapat menghambat sekresinya (Silalahi, 2013).

Sintesis *C-Reactive Protein* (CRP) di hati berlangsung sangat cepat setelah ada sedikit rangsangan, konsentrasi serum meningkat diatas 5 mg/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 satusatunya penentu konsentrasi *C-Reactive Protein* (CRP) di sirkulasi adalah menghitung sintesa *intraleukin 6* (IL6) dengan demikian menggambarkan secara langsung intensitas proses patologi yang merangsang produksi *C-Reactive Protein* (CRP). *C-Reactive Protein* (CRP) adalah anggota keluarga dari protein *pentaksin*, suatu protein pengikat kalsium dengan sifat pertahanan imunologis. Molekul *C-Reactive Protein* (CRP) terdiri dari 56 sub unit *polipeptida non glikosilat* yang identik, terdiri dari 206 residu asam amino, dan berikatan satu sama lain secara *non kovalen*, membentuk satu molekul berbentuk *cakram (disc)* dengan berat molekul 110 – 140 kDa, setiap unit mempunyai berat molekul 23 kDa (Silalahi, 2013).

Struktur *C-Reactive Protein* (CRP) lebih dikenal dengan sebutan *pentaksin* 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* (CRP) terdapat dalam 2 bentuk, yaitu bentuk *Pentamer C-Reactive Protein* (pCRP) dan *Monomer C-Reactive Protein* (mCRP). Bentuk pentamer dihasilkan oleh *sel hepatosit* sebagai

reaksi fase akut dalam respon terhadap infeksi, inflamasi dan kerusakan jaringan. Bentuk monomer berasal dari *Pentamer C-Reactive Protein* (pCRP) yang mengalami disosiasi dan mungkin dihasilkan juga oleh sel *ekstrahepatik* seperti otot polos dinding arteri, jaringan *adiposa* dan *makrofag* (Silalahi, 2013).

4. Pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP)

C-Reactive Protein (CRP) secara normal bersirkulasi pada konsentrasi sangat rendah, akan tetapi pada proses inflamasi, infeksi atau cedera pada jaringan dapat menyebabkan peningkatan sintesis *C-Reactive Protein* (CRP) di hati. Sehingga merupakan hal yang penting untuk melakukan pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP). Pada penentuan *C-Reactive Protein* (CRP), maka *C-Reactive Protein* (CRP) dianggap sebagai antigen yang akan ditentukan dengan menggunakan suatu antibodi spesifik yang diketahui (*antibodi anti- CRP*). Dengan suatu antisera yang spesifik, *C-Reactive Protein* (CRP) merupakan antigen yang larut dalam serum mudah dipresipitaskan (Simanullang, 2018). Teknik pengukuran *C-Reactive Protein* (CRP) yang lebih sensitif dikembangkan menggunakan *ultrasensitive Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) atau *particle-enhanced techniques* dan diberi nama “*high-sensitivity*” atau “*highly sensitive*” *C-Reactive Protein* (CRP). *C-Reactive Protein* (CRP) dan *high sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP) merupakan molekul yang sama. Perbedaan antara *C-Reactive Protein* (CRP) dan *high sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP) adalah pada sensitivitas analitiknya dimana *high sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP) dapat mengukur kadar *C-Reactive Protein* (CRP) yang sangat rendah sehingga dapat digunakan sebagai penanda inflamasi kronis. Inflamasi kronis merupakan salah satu risiko penyakit *kardiovaskular* sehingga *high sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP) banyak digunakan sebagai penanda risiko penyakit *kardiovaskular*. *C-Reactive Protein* (CRP) dengan sensitivitas analitik terbatas hanya dapat mengukur kadar *C-Reactive Protein* (CRP) yang tinggi sehingga banyak digunakan sebagai penanda inflamasi akut (Dewi, 2018).

Dalam pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP), dapat digunakan beberapa metode, diantaranya sebagai berikut:

1. *Latex Agglutination Assay*

Metode *latex agglutination assay* secara semi kuantitatif dipilih karena mudah dikerjakan dan cepat. Kelemahan metode ini kurang sensitif dan hanya dapat mendeteksi kadar *C-Reactive Protein* (CRP) >6 mg/L. Jika kadar *C-Reactive Protein* dalam darah responden kurang dari 6 maka memberikan hasil negatif pada analisisnya (Pramonodjati dkk, 2019). *Latex Agglutination Assay* menunjukkan adanya infeksi bakteri atau peradangan yang terbentuk karena reaksi antigen dan antibodi. Reaksi *latex agglutination assay* merupakan reaksi yang terjadi antara antigen dan antibodi yang terdapat pada permukaan sel. Reaksi aglutinasi digunakan untuk mengetahui tipe dari sel dan digunakan untuk penentuan antibodi dalam serum dengan titer (Agusin, 2016).

Metode *latex agglutination assay* dilakukan dengan dua cara yaitu kualitatif dan semi kuantitatif. Pemeriksaan secara kualitatif yaitu serum akan bereaksi dengan antibodi *C-Reactive Protein* (CRP) yang dilekatkan pada *partikel latex* secara *imunologis* sehingga terbentuk *aglutinasi*. *Latex agglutination assay* menunjukkan adanya infeksi bakteri atau peradangan yang terbentuk karena reaksi antigen dan antibodi. Reaksi *latex agglutination assay* merupakan reaksi yang terjadi antara antigen dan antibodi yang terdapat pada permukaan sel. Reaksi *latex agglutination assay* menunjukkan adanya antigen *C-Reactive Protein* (CRP) dalam serum yang digunakan untuk mengetahui tipe dari sel dan untuk penentuan antibodi dalam serum dengan titer (Agusin, 2016). Pada Pemeriksaan secara semi kuantitatif dilakukan bila secara kualitatif positif yaitu dilakukan pengenceran serum bertingkat (1:2,1:4,1:8,1:16,1:32, dan seterusnya) dengan *Natrium Chloride* (NaCl) *fisiologis*. Selanjutnya serum akan bereaksi dengan antibodi CRP-latex sehingga terbentuk aglutinasi yang dinyatakan dengan titer.

Titer adalah pengenceran tertinggi yang masih terbentuk aglutinasi. Konsentrasi *C-Reactive Protein* (CRP) adalah hasil titer yang dikalikan 6 ml/L (Silalahi, 2013)

2. *Sandwich* ELISA

Sandwich ELISA untuk pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP) 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* (CRP). *C-Reactive Protein* (CRP) 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* (CRP) 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).

3. *Imunoturbidimetri*

Pada metode *Imunoturbidimetri* dilakukan dengan cara kualitatif yaitu *C-Reactive Protein* (CRP) dalam serum akan berikatan dengan antibodi spesifik terhadap *C-Reactive Protein* (CRP) secara imunologis sehingga terjadi kekeruhan dan diukur secara *fotometris*. Konsentrasi *C-Reactive Protein* (CRP) ditentukan secara kuantitatif dengan pengukuran *turbidimetrik* (Silalahi, 2013)

C. Hubungan Hepatitis B Dengan *C-Reactive Protein* (CRP)

Pada saat infeksi virus hepatitis B, virus tidak selalu membunuh sel yang terinfeksi. Virus dapat menimbulkan mekanisme pertahanan *non-spesifik* pada hospes dan yang paling berperan adalah dengan menginduksi interferon. Respons imun baik humoral maupun seluler berperan dalam pengendalian infeksi virus. Imunitas humoral melindungi hospes terhadap infeksi ulang oleh virus yang sama. Antibodi menetralkan dan menahan dimulainya infeksi virus pada tahap perlekatan atau pelepasan selubung. Sel yang terinfeksi virus

dilisiskan oleh *limfosit T-sitotoksik* yang mengenali polipeptida virus pada permukaan sel (Sudiono, 2014).

Virus *intraseluler* merupakan virus yang berkembang biak di dalam sel inang yang masih hidup. Hepatitis B merupakan virus *intraseluler* yang hidup di dalam sel hati hingga menyebabkan peradangan. Mekanisme masuknya virus ini adalah dengan masuk dalam aliran darah lewat *portal of entry*, melalui pembuluh-pembuluh *limfe* masuk ke dalam sirkulasi. Setelah mencapai sirkulasi darah, virus akan tersebar ke seluruh tubuh dan akhirnya sampai pada target organ yaitu sel hati. Masuknya virus hepatitis B diperkirakan melalui proses yang dimediasi oleh reseptor. *Virion* akan masuk ke dalam sitoplasma, membuka *nukleokapsid* kemudian masuk ke dalam *nukleus hepatosit*, rangkaian *deoxyribonucleic acid* (DNA) virus untaian ganda yang tidak utuh akan menjadi *deoxyribonucleic acid* (DNA) utuh kovalen dengan bantuan aktivitas enzim sel inang, yang tidak hanya “menyempurnakan” *deoxyribonucleic acid* (DNA) virus tetapi juga melepaskan DNA polimerase virus. DNA ini kemudian menjadi cetakan untuk membentuk *ribonukleat acid* (RNA) *polimerase II*, menghasilkan ribonukleat acid (RNA) untuk translasi protein penting bagi virus. Protein ini akan digunakan untuk proses enkapsulasi dan pembentukan virus-virus baru (Jalaluddin, 2018).

Virus Hepatitis B akan merangsang respon imunitas tubuh. Respon pertama muncul dari innate immunity, yang muncul dalam beberapa menit sampai beberapa jam. Respon ini berupa kenaikan kadar *interferon- α* (IFN- α) yang menyebabkan gejala demam, *mialgia*, *malaise*. Proses *eliminasi non* spesifik ini terjadi tanpa *restriksi Human Leucocyte Antigen* (HLA), tetapi memanfaatkan sel-sel *natural killer* (NK) dan *natural killer T* (NK-T) yang terangsang oleh adanya *Interferon alfa* (IFN- α). Kedua partikel ini ditangkap oleh *Antigen Presenting Cells* (APC) yang akan mendegradasikan protein virus tersebut menjadi peptida yang akan dimunculkan pada permukaan sel untuk berikatan dengan molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I atau kelas II. *Antigen Presenting Cells* (APC) juga dapat memproses antigen virus melalui fagositosis hepatosit yang terinfeksi. Sel T *sitotoksik cluster of differentiation*

8+ (CD8+) yang spesifik terhadap virus dengan bantuan dari sel T *cluster of differentiation* 4+ (CD4+), dapat mengenali antigen virus yang dipresentasikan pada rantai *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I pada hepatosit yang terinfeksi. Reaksi ini dapat menyebabkan *lisis hepatosit* secara langsung atau merangsang pelepasan *interferon* dan *Tumor necrosis factor alpha* (TNF), yang dapat mengatur (*down-regulation*) replikasi virus tanpa membunuh secara langsung (Jalaluddin, 2018).

Pada infeksi akut hepatitis B, proses *imunitas innate* (imun bawaan) diduga menjadi proses awal yang teraktivasi akibat virus tersebut. Sedangkan infeksi kronis terjadi akibat adanya *imunotoleransi* (tidak adanya respon sistem imun tubuh) terhadap virus hepatitis B yang masuk ataupun dapat disebabkan kelelahan pada sel T akibat jumlah partikel virus yang terlalu tinggi. Proses imun spesifik yang melibatkan sistem imun spesifik memegang peranan dalam infeksi hepatitis B kronis (Monica, 2017).

Virus hepatitis B yang berkembang biak di hati dapat menyebabkan inflamasi atau peradangan. Inflamasi dapat dikatakan sebagai mekanisme tubuh untuk melawan infeksi. Inflamasi adalah suatu respon protektif setempat yang ditimbulkan oleh kerusakan pada jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak, atau zat mikrobiologik. Inflamasi berfungsi untuk menghancurkan, mengurangi, atau *melokalisasi (sekuster)* baik agen yang merusak maupun jaringan yang rusak (Ramadhani dkk, 2016). Saat terjadi inflamasi, hati menghasilkan suatu protein yang disebut *C-Reactive Protein* (CRP). Salah satu penyebab meningkatnya kadar *C-Reactive Protein* (CRP) dalam tubuh diakibatkan oleh adanya infeksi virus hepatitis B. Proses ini merupakan termasuk ke dalam respon imun humoral. *C-Reaktif Protein* (CRP) adalah glikoprotein yang diproduksi oleh hati, peradangan akut merangsang hati untuk memproduksinya. Aktivasi dari beberapa komplemen sangat berkontribusi dalam proses fagositosis sel. Ketika proses ini terjadi selanjutnya keluarlah sitokin-sitokin seperti *Interleukin 1* (IL 1), *Interleukin 6* (IL 6), dan *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF α). *Interleukin 6* (IL 6) akan merangsang hati untuk mengeluarkan *Acute Phase Protein* seperti *Mannose Binding Lectin*

(MBL) dan *C-Reaktif Protein* (CRP). *C-Reactive Protein* (CRP) melekat pada permukaan patogen, lalu komplemen C1 akan melekat pada *C-Reactive Protein* (CRP) dan berlanjut dengan komplemen lain terjadilah proses inflamasi (Orsini dkk, 2015). Proses inflamasi merupakan salah satu dari sistem imunitas tubuh yang berproses ketika tubuh mengalami kerusakan dan bertujuan untuk merusak zat asing yang dapat merugikan tubuh. Salah satu bagian dari sistem imun yang dapat membentuk respon inflamasi kronis serta merusak dan memusnahkan zat asing disebut dengan sel *makrofag*. Sel *makrofag* menstimulasi inflamasi dengan pelepasan sitokin. Kadar *C-Reactive Protein* (CRP) berbanding lurus dengan tingkat keparahan infeksi. Penurunan cepat konsentrasi *C-Reactive Protein* (CRP) menunjukkan respon yang baik terhadap terapi pengobatan, sehingga *C-Reactive Protein* (CRP) dapat menjadi biomarker yang berguna untuk *monitoring* respon pengobatan. Kadar *C-Reactive Protein* (CRP) yang tetap tinggi untuk waktu yang lama menandakan proses peradangan / cedera jaringan terus berlanjut (Hadi, 2021).