

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Demam Berdarah Dengue (DBD)**

Demam berdarah dengue (DBD) merupakan penyakit yang umum dijumpai di wilayah tropis dan subtropis. Asia menjadi benua dengan jumlah kasus DBD tertinggi setiap tahunnya. Berdasarkan data World Health Organization (WHO), sejak tahun 1968 hingga 2009, Indonesia tercatat sebagai negara dengan angka kasus DBD tertinggi di kawasan Asia Tenggara. Salah satu faktor penyebab tingginya kasus tersebut adalah kondisi iklim Indonesia yang mendukung penyebaran penyakit ini. (Sinta Prabawati, 2018).

**Penularan virus dengue ke manusia terjadi melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* atau *Aedes albopictus* yang sudah terinfeksi. Penyakit ini disebabkan oleh salah satu dari empat serotipe virus dengue, yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4. Infeksi virus ini dapat menimbulkan gejala yang bervariasi, mulai dari demam akut ringan yang tidak spesifik hingga demam dengue (Dengue Fever). Demam dengue sendiri merupakan penyakit akut yang ditandai dengan gejala seperti nyeri otot, sendi, dan tulang, sakit kepala, ruam kulit, serta penurunan jumlah sel darah putih (leukopenia). Demam berdarah dengue memiliki empat gejala klinis utama, yakni demam tinggi, perdarahan, pembesaran hati (hepatomegali), dan pada kasus berat dapat menyebabkan gangguan sirkulasi darah. Dalam kondisi parah, penderita bisa mengalami syok hipovolemik yang ditandai dengan kebocoran plasma (Baitanu, J. Z, dkk, 2022). Gejala-gejala umumnya mulai muncul pada hari kedua hingga ketujuh setelah terinfeksi. Sementara itu, masa inkubasi virus dalam tubuh nyamuk (disebut masa inkubasi ekstrinsik) berlangsung sekitar 8 hingga 10 hari (Dania I. A, 2016).**

### 2.1.1 Vektor Demam Berdarah

Di Indonesia, terdapat dua jenis vektor utama penyebar virus Demam Berdarah Dengue, yaitu nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Penularan virus dengue berlangsung dalam siklus manusia–nyamuk *Aedes*–manusia. Ketika nyamuk betina mengisap darah dari individu yang terinfeksi, virus dengue akan menjalani masa inkubasi selama 8 hingga 10 hari di dalam tubuh nyamuk. Selama periode ini, virus berkembang biak dan menyebar hingga mencapai kelenjar ludah nyamuk. Setelah itu, nyamuk tersebut menjadi infeksiif dan dapat menularkan virus sepanjang hidupnya.

Nyamuk yang telah terinfeksi virus akan menjadi infeksiif seumur hidup dan mampu menularkan virus ke inang lain saat mengisap darah berikutnya. Selain itu, nyamuk ini juga bisa mewariskan virus kepada keturunannya melalui penularan transovarial (melalui telur), meskipun sejauh ini peran jalur penularan ini dalam melanjutkan transmisi virus ke manusia belum sepenuhnya dipahami. Untuk membedakan jenis larva atau jentik nyamuk, diperlukan penggunaan mikroskop diseksi. Perbedaan yang paling mencolok terlihat pada bentuk sisik sikat dan gigi pekten, serta jumlah rambut pada sikat ventral di mana *Aedes albopictus* memiliki 4 pasang rambut, sedangkan *Aedes aegypti* memiliki 5 pasang.

Nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* berkembang biak di berbagai wadah yang umumnya terdapat di wilayah tropis dan subtropis. Tempat berkembangnya larva *Aedes aegypti* biasanya merupakan wadah yang sering digunakan dalam aktivitas sehari-hari manusia, seperti bak mandi, drum penampung air, kaleng bekas, serta celah-celah atau lubang pada batu. Berdasarkan hasil pengamatan entomologis, *Aedes aegypti* umumnya ditemukan di habitat domestik, khususnya pada tempat penampungan air di dalam rumah. Sementara itu, *Aedes*

albopictus lebih sering berkembang biak di lingkungan luar, seperti lubang pohon, drum, dan ban bekas (Ira. A 2016)

### **2.1.2 Patofisiologi**

Meskipun mekanisme patogenesis dan patofisiologi Demam Berdarah Dengue belum sepenuhnya dimengerti, terdapat dua perubahan patofisiologis yang menonjol, yaitu meningkatnya permeabilitas kapiler yang menyebabkan keluarnya plasma, kondisi hipovolemia, serta berisiko menimbulkan syok. Salah satu ciri khas pada penyakit ini adalah terjadinya kebocoran plasma darah ke dalam rongga pleura dan rongga peritoneum. Peristiwa kebocoran ini berlangsung dalam waktu singkat, sekitar 24 hingga 28 jam.

Gangguan hemostasis yang dipicu oleh kerusakan pembuluh darah (vaskulopati), penurunan jumlah trombosit (trombositopeni), dan gangguan pembekuan darah (koagulopati) biasanya terjadi sebelum munculnya gejala perdarahan. Aktivasi sistem komplemen juga menunjukkan peningkatan yang konsisten, meskipun mekanisme pasti dari proses aktivasi tersebut masih belum diketahui. Keberadaan kompleks imun telah ditemukan pada kasus Demam Berdarah Dengue, namun peran kompleks antigen-antibodi sebagai penyebab aktivasi sistem komplemen dalam penyakit ini masih belum dapat dibuktikan secara meyakinkan. Namun demikian peran kompleks antigen-antibodi sebagai penyebab aktivasi komplemen pada Demam Berdarah Dengue belum terbukti.

Selama ini, tingkat keparahan Demam Berdarah Dengue dibandingkan dengan Demam Dengue diduga berkaitan dengan peningkatan replikasi virus di dalam makrofag yang dipicu oleh antibodi heterotipik dari infeksi dengue sebelumnya. Meski demikian, terdapat bukti bahwa faktor virus itu sendiri serta respons imun yang dimediasi oleh sel (cell-mediated immunity) juga berperan dalam proses patogenesis Demam Berdarah Dengue (Ira. A 2016)

### 2.1.3 Tanda dan Gejala Penyakit Demam Berdarah

Secara umum, penderita demam berdarah menunjukkan gejala seperti demam yang berlangsung selama 2 hingga 7 hari, disertai dengan sakit kepala, nyeri pada otot dan sendi, serta rasa nyeri di belakang mata. Manifestasi perdarahan yang muncul meliputi hasil uji tourniquet positif, munculnya bintik-bintik perdarahan (petekie), mimisan, pendarahan gusi, muntah darah, serta buang air besar berdarah. Pemeriksaan laboratorium juga biasanya menunjukkan penurunan jumlah trombosit hingga mencapai  $100.000/\text{mm}^3$ . Tanda-tanda kebocoran plasma dapat dikenali melalui peningkatan hematokrit lebih dari 20% dibandingkan nilai dasar, adanya efusi pleura, asites, serta kondisi hipoproteinemia atau hipoalbuminemia. (B Subaiki, 2013).

Demam berdarah memiliki empat tingkatan keparahan, yaitu: Derajat I ditandai dengan demam yang disertai gejala tidak spesifik dan hasil uji tourniquet positif. Derajat II memiliki ciri-ciri serupa dengan derajat I, namun disertai perdarahan spontan pada kulit atau perdarahan lainnya. Derajat III ditandai dengan kegagalan sirkulasi, yang meliputi nadi yang cepat dan lemah, penurunan tekanan nadi kurang dari 20 mmHg, tekanan darah sistolik turun di bawah 80 mmHg, sianosis di sekitar mulut, tangan dan kaki dingin, kulit lembap, serta pasien tampak gelisah. Sedangkan derajat IV merupakan kondisi syok berat (profound shock) dengan nadi yang tidak teraba dan tekanan darah yang tidak terukur (Panjaitan. J. S. G, 2021)

Menurut Tasya dkk (2022), gambaran klinis pada penderita dengue terbagi menjadi tiga tahap, yaitu fase demam, fase kritis, dan fase pemulihan. Pada fase demam, biasanya pasien mengalami demam tinggi secara tiba-tiba selama 2 hingga 7 hari, kemudian dilanjutkan dengan memasuki fase kritis. Fase kritis merupakan proses kompleks yang melibatkan kebocoran plasma dan reaksi autoimun pada tingkat pembuluh darah dan sel endotel. Biasanya fase ini muncul 3 hingga 7 hari setelah demam mulai, diawali dengan tanda-tanda peringatan seperti nyeri perut,

muntah yang terus-menerus, penumpukan cairan, perdarahan pada mukosa, kelelahan, pembesaran hati (hepatomegali), serta peningkatan kadar hematokrit. Fase terakhir adalah fase pemulihan, yang ditandai dengan meningkatnya produksi urine (diuresis) dan nafsu makan, serta menjadi waktu yang tepat untuk menghentikan terapi cairan. Pada fase kritis, perubahan terjadi sangat cepat, biasanya hanya berlangsung 24 hingga 48 jam, sehingga penting untuk dapat memprediksi fase ini. Kebocoran plasma yang terjadi di akhir fase demam umumnya menjadi ciri khas fase kritis pada demam berdarah dengue (Tasya dkk, 2022).

#### **2.1.4 Pengendalian dan Pencegahan Penyakit Demam Berdarah**

Mengingat demam berdarah dengue masih menjadi masalah di Indonesia, pemerintah telah merancang berbagai program pencegahan dengan memberdayakan masyarakat melalui inisiatif Pengendalian Penyakit Demam Berdarah (P2DBD). Salah satu upaya yang dijalankan adalah Program Pemberantasan Sarang Nyamuk (PSN). Untuk mendukung program ini, pemerintah mengenalkan metode komunikasi dan penyuluhan yang fokus pada perubahan perilaku berbasis kearifan lokal, yaitu Communication for Behavioral Impact (COMBI) atau Komunikasi Perubahan Perilaku (KPP). Metode ini merupakan sebuah proses yang melibatkan penggerakan dan pemberdayaan masyarakat, yang dilakukan oleh, untuk, dan bersama masyarakat melalui komunikasi yang disesuaikan dengan kondisi sosial dan budaya setempat, sehingga dapat memberikan pengaruh terhadap lingkungan. Peserta dalam metode ini adalah petugas dari dinas kesehatan di tingkat provinsi serta kabupaten/kota. Mereka mendapatkan pelatihan mengenai pentingnya peran serta masyarakat sebagai kunci utama dalam pengendalian bahaya nyamuk, selain berbagai upaya pengendalian vektor nyamuk itu sendiri. Pada intinya, metode ini berupa pendidikan dan pelatihan yang bertujuan mendorong perubahan perilaku masyarakat. Para peserta diharapkan dapat mengajak masyarakat untuk aktif dalam merumuskan dan mencari solusi

masalah serta melaksanakan pemberdayaan Program Pemberantasan Sarang Nyamuk (PSN) agar dapat berjalan secara maksimal di lingkungan masyarakat (Cakranegara J.J.S, 2021).

Upaya pengendalian demam berdarah dengue sangat bergantung pada surveilans (pemantauan) serta pengendalian vektor penyakit. Di Indonesia, masyarakat umum mengenal metode ini melalui penggunaan larvasida dan fogging (pengasapan). Menurut Paul Reiter, kedua metode tersebut merupakan bagian dari dua pendekatan berbeda dalam mengendalikan vektor demam berdarah, yaitu pengendalian larva menggunakan larvasida dan pengendalian nyamuk dewasa melalui fogging. Dalam pengendalian larva, berbagai cara telah dikembangkan, seperti penggunaan bubuk abate dan ekstrak tanaman herbal. Sementara itu, fogging menjadi metode populer karena efektif memberantas nyamuk dewasa yang terbang di udara dengan partikel asap yang cukup menyebar (Cakranegara J. J. S, 2021).

## **2.2 Definisi Sel Limfosit**

Sel limfosit merupakan komponen dari respons imun adaptif. Kelompok sel ini berasal dari sel progenitor limfoid. Sel limfosit berperan dalam mengenali zat asing dan memediasi respons terhadap molekul tersebut untuk menghadapi serangan di masa depan (Prakoeswa Flora Ramona Sigit, 2020).

Sel limfosit dapat ditemukan di dalam darah dan kelenjar getah bening (limfonodi). Selain sel T dan sel B, terdapat berbagai jenis sel limfosit lainnya, yang masing-masing memiliki peran penting dalam respons imun adaptif tubuh. Sel B memiliki peran utama dalam respons imun dan dikenal sebagai prekursor sel plasma, yaitu sel penghasil antibodi. Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa fungsi sel B lebih luas daripada sekadar menghasilkan antibodi. Ada berbagai sub tipe sel B yang memiliki peran berbeda dalam respons imun bawaan (innate) maupun adaptif, termasuk dalam pengenalan antigen, pemrosesan dan penyajian antigen kepada sel T, serta

produksi sitokin yang memengaruhi dan mengatur respons tubuh terhadap patogen (Prakoeswa Flora Ramona Sigit, 2020).

Sel limfosit memiliki peran penting dalam sistem kekebalan tubuh karena pengaruhnya terhadap respons imun terhadap mikroorganisme penyebab infeksi dan benda asing lainnya. Sistem imun bawaan dan adaptif bekerja bersama untuk melawan organisme yang masuk dan berkembang biak dalam tubuh. Ketika antigen memasuki tubuh, antigen tersebut akan ditangkap oleh sel penyaji antigen (Antigen Presenting Cell/APC), kemudian dicerna di dalam lisosom, dan akhirnya fragmen antigen tersebut akan dipresentasikan pada permukaan sel dengan molekul Major Histocompatibility Complex kelas II (MHC II). Sel limfosit berfungsi dalam sistem kekebalan spesifik untuk melindungi tubuh dari mikroorganisme tertentu dan tumor, seperti myeloma multipel, serta berperan dalam penolakan jaringan (graft rejection) setelah transplantasi organ. Sel limfosit ditemukan dalam darah dan cairan limfa, yaitu cairan bening yang mengalir melalui pembuluh limfatik dan menghubungkan kelenjar getah bening di seluruh tubuh. Selain itu, sel limfosit juga terdapat di organ limfoid seperti timus, kelenjar getah bening, limfa, dan apendiks pada manusia (Prakoeswa Flora Ramona Sigit, 2020).

Ukuran sel limfosit berkisar antara 7 hingga 20 mikrometer. Secara mikroskopis, sel limfosit normal terlihat dengan inti sel yang besar berwarna ungu tua atau biru saat menggunakan pewarnaan Wright, serta memiliki sedikit atau bahkan tidak ada sitoplasma eosinofilik. Namun, ada juga bentuk sel limfosit yang lebih besar dengan sitoplasma yang lebih banyak dan mengandung partikel berwarna kemerahan atau keunguan. Beberapa limfosit menunjukkan zona perinuklear yang jelas di sekitar inti dan memiliki area bening kecil di salah satu sisi inti. Sel limfosit sebagai bagian dari sistem imun adaptif akan berinteraksi dengan antigen yang dipresentasikan oleh molekul MHC II dan berkembang menjadi sel imun fungsional. Sistem imun

adaptif terutama melibatkan dua jenis sel limfosit, yaitu sel B dan sel T. Secara tradisional, sel B dikenal berperan dalam imun humoral dengan memproduksi antibodi, sementara sel T berfungsi dalam imun seluler, termasuk penolakan transplantasi dan pengendalian infeksi virus (Prakoeswa Flora Ramona Sigit, 2020).

Sel B merupakan bagian dari imunitas adaptif humoral yang berperan dalam produksi antibodi, berfungsi sebagai sel penyaji antigen (APC), serta menghasilkan sitokin. Selain itu, terdapat antibodi alami, terutama dari kelas IgM, yang ditemukan di ruang peritoneal dan pleura, dengan kemampuan untuk berkembang biak. Antibodi ini dihasilkan oleh sel B1, yang terbagi menjadi sub tipe B-1a dan B-1b. Sub tipe B-1a bertugas memproduksi antibodi alami dan merespons antigen tanpa memerlukan bantuan T-cell, serta terutama berada di rongga peritoneum dan pleura, berperan sebagai garis pertahanan pertama terhadap mikroba (Prakoeswa Flora Ramona Sigit, 2020).

## 1. Sel Limfosit B1

### a. Pembentukan Sel Limfosit B1

Sel B1 merupakan produsen utama antibodi alami dan berperan penting dalam menjaga keseimbangan jaringan serta melindungi mukosa dari patogen. Sel ini memiliki reseptor yang sangat polispesifik (crossreactive), sehingga mampu mengenali antigen tubuh sendiri maupun antigen mikroba. Sel B1 mulai terbentuk sejak masa janin hingga beberapa minggu setelah kelahiran. Selain itu, sel B1 cenderung menghambat pembentukan antibodi baru melalui mekanisme penghambatan (inhibisi) (Prakoeswa Flora Ramona Sigit, 2020).

### b. Peranan Sel Limfosit B1

Sel B1 menghasilkan antibodi yang spesifik terhadap antigen tubuh sendiri, seperti lipid yang telah teroksidasi, serta antigen yang dilepaskan oleh sel yang mengalami apoptosis,

termasuk annexin IV dan phosphatidylcholine. Antibodi dari sel B1 juga dapat mengenali molekul yang terdapat pada patogen, seperti phosphorylcholine dari bakteri gram positif, LPS dari bakteri gram negatif, serta beberapa antigen yang berasal dari infeksi virus dan parasit. (Prakoeswa Flora Ramona Sigit, 2020).

## 2. Sel Limfosit B2

### a. Pembentukan dan Peran Sel B2

Sel limfosit B2, yang juga dikenal sebagai sel B folikuler, merupakan jenis sel B yang paling banyak ditemukan, terutama di folikel limfoid organ limfoid sekunder. Sel B2 berperan dalam menghasilkan antibodi dengan afinitas tinggi saat terjadi infeksi. Sel ini sering disebut sebagai sel B konvensional atau sel limfosit B saja. Meskipun memiliki beberapa kesamaan dengan sel limfosit B1, fungsi mereka berbeda sehingga berperan secara berbeda dalam respon imun. Selain memproduksi antibodi, sel B juga berfungsi mengaktivasi sel T dengan mempresentasikan peptida antigen ke reseptor sel T. Sel B juga dapat memengaruhi sel imun yang memiliki reseptor Fc, seperti granulosit dan sel NK. Dalam kondisi autoimun, sel B bahkan dapat berperan sebagai penghambat respon imun (imunosupresif) (Prakoeswa Flora Ramona Sigit, 2020).

Limfosit T memiliki peran utama dalam sistem imun seluler. Sel T berkembang dan matang di dalam timus dari prekursor yang disebut timosit. Kehadiran reseptor sel T di permukaan sel digunakan untuk membedakan sel T dari sel B dan sel natural killer. Proses pembentukan sel T di timus melibatkan beberapa tahap, yaitu pemilihan beta yang mencakup pembentukan rantai beta dan alfa fungsional untuk menghasilkan reseptor sel T  $\alpha\beta$  yang aktif, seleksi positif di mana prekursor dengan reseptor yang mengenali molekul MHC kelas I atau II menghasilkan sinyal, serta seleksi negatif yang bertujuan

menghilangkan timosit yang berpotensi menyebabkan autoimunitas (Prakoeswa Flora Ramona Sigit, 2020).

### **2.2.1 Hubungan Penyakit Demam Berdarah Dengue dengan jumlah sel limfosit**

Virus dengue termasuk dalam kelompok virus arthropoda tipe B (Arbovirosis), yang saat ini diklasifikasikan dalam genus flavivirus, keluarga flaviviridae. Salah satu faktor utama dalam penularan virus dengue adalah melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Seluruh kelompok arbovirus yang menginfeksi manusia diyakini bersifat zoonotik, di mana manusia hanya menjadi inang sementara tanpa berperan penting dalam siklus penularan atau pemeliharaan virus. Patogenesis infeksi dengue masih menjadi perdebatan. Salah satu kunci keberhasilan dalam menangani pasien dengue adalah dengan melakukan pemeriksaan darah lengkap, termasuk jumlah leukosit, trombosit, dan hematokrit, yang sangat berperan dalam perkembangan klinis penyakit. Leukosit sendiri terdiri dari lima jenis, yaitu neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, dan limfosit. Pada fase akhir demam dengue, jumlah limfosit biasanya mengalami peningkatan (Nusa Karla. C dkk, 2015).

Sel limfosit berfungsi sebagai bagian dari sistem imun spesifik yang hanya menargetkan antigen tertentu sebagai ligan. Respons imun spesifik ini juga menghasilkan memori imunologis, sehingga tubuh dapat merespons lebih cepat jika terpapar antigen yang sama di masa depan. Dalam imunitas yang diperoleh, terbentuk antibodi dan limfosit efektor yang spesifik terhadap antigen penyebab rangsangan, yang kemudian membantu mengeliminasi antigen tersebut. Sel-sel yang terlibat dalam proses ini meliputi sel penyaji antigen (APC, seperti makrofag), limfosit T, dan limfosit B. Limfosit T berperan dalam imunitas seluler, sedangkan limfosit B berfungsi dalam imunitas humoral (Nusa Karla. C, dkk, 2015).

Imunitas atau kekebalan tubuh manusia merupakan kemampuan untuk melawan berbagai jenis agen penyakit seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit. Infeksi oleh agen-agen tersebut atau racun yang dihasilkan dapat menyebabkan perubahan patologis dan gejala klinis yang muncul seiring dengan jalannya infeksi. Kekebalan khusus atau adaptif akan terbentuk saat tubuh diserang oleh organisme patogen, melalui aktivasi limfosit dan produksi antibodi. Proses pertahanan tubuh menentukan bagaimana reaksi antara agen penyebab penyakit dan tubuh manusia sebagai inang berlangsung (dipengaruhi oleh virulensi dan patogenisitas). Faktor-faktor yang memengaruhi mekanisme pertahanan tubuh meliputi usia, jenis kelamin, etnis, genetika, dan status imun. Kekebalan pada tubuh berfungsi sebagai perlindungan untuk mencegah infeksi mikroba patogen, seperti virus dengue yang menjadi penyebab demam berdarah dengue (DBD). Virus dengue (DENV) merupakan salah satu patogen penyebab penyakit DBD. Orang yang terinfeksi virus DENV bisa mengalami gejala tanpa tanda (asimtomatik) atau dengan tanda (simptomatik). Kasus Demam Berdarah Dengue (DBD) dibagi menjadi tiga kategori, yaitu Demam Dengue (DF), Demam Berdarah Dengue (DHF), dan Sindrom Syok Dengue (DSS). Virus DENV menyerang sel tubuh dan memicu respons imun (Sukendra, 2015). Respons imun, baik seluler maupun humoral, ditandai dengan peningkatan aktivitas sel limfosit, yang menyebabkan produksi sitokin berlebihan sehingga memicu kebocoran plasma. Jumlah dan aktivitas sel limfosit memiliki peran penting dalam mekanisme imunopatogenesis infeksi virus dengue. (Prakoeswa. F. R. S, 2022).

Berbagai aspek infeksi virus dengue telah dipelajari guna mengidentifikasi faktor-faktor yang berkontribusi dalam infeksi tersebut. Penelitian dimulai dengan pengamatan parameter dasar, seperti pemeriksaan klinis dan tes laboratorium rutin. Pemeriksaan yang biasanya dilakukan meliputi kadar hemoglobin, eritrosit, hematokrit, leukosit (termasuk limfosit), dan trombosit (Patandianan Restiayuh, 2013).

### **2.2.2 Metode dalam Pemeriksaan jumlah sel limfosit**

Pengukuran jumlah sel limfosit CD4, baik secara absolut maupun relatif, merupakan indikator penting dalam memantau perkembangan penyakit pada individu yang terinfeksi human immunodeficiency virus (HIV). Sel CD4 digunakan untuk menilai tingkat kerusakan sistem kekebalan tubuh, kecepatan progresi penyakit menuju acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), serta menentukan waktu yang tepat untuk melakukan tindakan pencegahan. Terdapat dua metode yang digunakan untuk menghitung jumlah sel limfosit T CD4, yaitu metode single platform dan dual platform. Metode single platform menghitung jumlah sel secara langsung berdasarkan volume darah tertentu (menggunakan prinsip volumetrik), dengan menambahkan partikel khusus seperti fluorospheres atau microbeads dalam jumlah tertentu.

Teknologi dual platform dalam perhitungan sel limfosit menggunakan dua peralatan, yaitu hematology analyzer (HA) untuk memperoleh jumlah absolut limfosit, dan flow cytometer (FCM) untuk mengukur persentase sel T CD4 dalam populasi limfosit berdasarkan denominator standar

Namun, metode dual platform memiliki keterbatasan dibandingkan dengan metode single platform. Hal ini terutama disebabkan oleh perbedaan prinsip kerja antara alat hematologi otomatis yang menghasilkan data jumlah limfosit berdasarkan analisis hematologis, dan flow cytometry yang hasilnya bisa kurang akurat, tergantung pada sistem yang digunakan (Intansari Umi S, dkk, 2013).

## **2.3 Definisi Hs C–Raective Protein**

Hs-C Reactive Protein (Hs-CRP) adalah indikator peradangan sekaligus salah satu protein fase akut yang diproduksi oleh hati, berfungsi untuk memantau kondisi penyakit secara nonspesifik, baik yang bersifat lokal maupun sistemik. Kadar Hs-CRP akan meningkat sebagai respons terhadap trauma, infeksi bakteri, atau proses peradangan. Protein ini merupakan salah satu dari sejumlah protein fase akut yang sering digunakan untuk mengamati dinamika perubahan pada fase peradangan akut yang berkaitan dengan berbagai jenis penyakit infeksi (Amalia. S, 2024). Hs-C Reactive Protein merupakan salah satu protein yang dihasilkan tubuh sebagai respons terhadap proses peradangan, dan dapat digunakan sebagai indikator tingkat keparahan dari kondisi inflamasi sistemik. Kadar Hs-CRP biasanya mulai meningkat dalam rentang waktu 6 hingga 10 jam setelah terjadinya kerusakan jaringan, yang umumnya dipicu oleh reaksi peradangan (Amalia. S, 2024). Hs C-Reaktif Protein merupakan anggota keluarga dari protein pentraksin, yaitu suatu protein pengikat kalsium dengan sifat perubahan imunologis. Hs C-Reaktif Protein juga berperan pada innate system immune seperti immunoglobulin G (IgG) Hs C-Reaktif Protein mengaktifkan komplemen, berikatan pada Fc reseptor, berperan penting pada pembentukan sitokin proinflammatory yang meningkatkan reaksi inflamasi (Sembiring. B. D, 2021).

### **2.3.1 Pengaruh Demam Berdarah Dengue Terhadap Hs C–Reactive Protein**

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah salah satu infeksi akut yang disebabkan oleh virus dengue dengan tanda adanya kebocoran plasma darah (plasma leakage). Manifestasi klinis yang muncul pada demam berdarah dengue berupa demam tinggi selama 2 sampai 7 hari tanpa adanya penyebab yang pasti, adanya ekimosis, petekie, dan purpura yang tersebar diseluruh tubuh. Adanya kebocoran plasma darah dalam tubuh dapat menyebabkan inflamasi. Tanda dari kelainan tersebut terlihat dari penurunan kadar trombosi darah (trombositopenia) dan peningkatan kadar hematokrit (Safitri. A. N, dkk 2023). Demam berdarah dengue merupakan penyakit menular yang disebabkan

oleh infeksi virus dengue. Infeksi ini dimulai ketika nyamuk vektor mengisap darah manusia sebagai inang, lalu virus masuk ke dalam tubuh melalui proses endositosis ke dalam sel-sel seperti sel dendritik. Proses infeksi ini juga melibatkan berbagai komponen sistem imun, termasuk sel T helper, sel T sitotoksik, makrofag, monosit, serta pelepasan sitokin dan aktivasi sistem komplemen. Protein C-reaktif merupakan protein fase akut, serta termasuk kelompok protein yang kadar darahnya meningkat (Renowati. R, dkk, 2020)

Pemeriksaan Hs-CRP dilakukan untuk mendeteksi adanya peradangan akibat infeksi virus, seperti pada kasus Demam Berdarah Dengue. Selain itu, pemeriksaan ini juga berperan dalam memantau perkembangan penyakit serta mengevaluasi efektivitas pengobatan atau terapi yang diberikan oleh tenaga medis. Pada suatu infeksi, terjadi proses inflamasi yang menghasilkan sitokin yang merupakan stimulator inti dari produksi protein fase akut, termasuk Hs C-Reactive Protein. Pada respon inflamasi akut, kenaikan konsentrasi komponen akan berbeda-beda sesuai dengan penyebabnya.

Variasi ini menunjukkan bahwa produksi protein fase akut tergantung pada perbedaan sitokin spesifik dan patofisiologi penyebab yang mendasari (Ekawati dkk, 2022). Oleh karena itu, Hs CRP mungkin dapat digunakan menilai aktivitas penyakit inflamasi pada infeksi demam akut seperti DBD yang terjangkau, cepat dan murah (idhayu. A. T, dkk, 2016).

### **2.3.2 Metode Pemeriksaan C-Reactive Protein**

#### **1. Aglutinasi Lateks**

Tes aglutinasi dilakukan menggunakan partikel lateks yang dilapisi dengan antibodi anti-Hs CRP pada serum atau plasma pasien, sehingga terjadi aglutinasi. Untuk menentukan titer Hs CRP, serum atau plasma pasien diencerkan secara bertingkat menggunakan buffer glisin dengan pengenceran seperti 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, dan seterusnya, kemudian direaksikan

dengan lateks. Titer Hs CRP adalah tingkat pengenceran tertinggi yang masih menunjukkan adanya aglutinasi. Metode ini bersifat kualitatif dan semi-kuantitatif, dengan batas deteksi terhadap Hs C-Reactive Protein sebesar 6 mg/L (Sipahutar 2020).

## 2. Sandwich Elisa

Tes sandwich ELISA untuk mengukur kadar Hs C-Reactive Protein dilakukan dengan cara mengukur intensitas warna menggunakan alat nycocard reader r. Sampel berupa serum, plasma, atau darah utuh serta konjugat ditetaskan pada membran tes yang telah dilapisi antibodi monoklonal khusus untuk Hs CRP. Hs CRP dalam sampel akan terikat oleh antibodi yang terdapat pada partikel konjugat gold colloidal. Konjugat yang tidak terikat kemudian dibersihkan dengan larutan pencuci. Jika kadar Hs CRP dalam sampel berada pada level patologis, akan muncul warna merah coklat pada area tes dengan intensitas yang sebanding dengan kadar protein tersebut. Intensitas warna ini kemudian diukur secara kuantitatif menggunakan nycocard reader II. (Sipahutar 2020).

## 3. Imunoturbidimetri

Immunoturbidimetri adalah metode penentuan secara kualitatif. Hs C-Reactive Protein (CRP) yang terdapat dalam serum akan berikatan dengan antibodi spesifik terhadap CRP, membentuk kompleks imun. Kekeruhan (turbiditas) yang muncul akibat pembentukan kompleks ini diukur menggunakan fotometri. Konsentrasi Hs CRP kemudian ditentukan secara kuantitatif melalui pengukuran turbidimetri (Sembiring. B. D, 2021)

