

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. *C-Reactive Protein*

a. Definisi

C-Reactive Protein (CRP) adalah protein yang terlibat dalam fase akut yang muncul dalam serum normal pada konsentrasi yang sangat rendah (1 mg/L). Tingkat CRP dapat meningkat hingga seratus kali lipat dalam keadaan tertentu, seperti respons inflamasi terhadap kerusakan jaringan yang disebabkan oleh virus atau kelainan non-infeksi (Foncesa et al., 2013).

C-Reactive Protein (CRP) adalah penanda penyakit non-spesifik yang diproduksi di hati. C-reactive protein (CRP) adalah biomarker inflamasi fase akut yang sederhana dan murah serta merupakan penanda prediktif inflamasi karena kadarnya meningkat sebagai respons terhadap trauma, inflamasi, dan infeksi bakteri (Chung et al., 2014).

Nilai serum CRP meningkat lebih dari 5 mg/L setelah 6-8 jam dan mencapai puncaknya antara 24 dan 48 jam setelah stimulasi hati. Ketika respons peradangan atau kerusakan jaringan sembuh, kadar CRP turun drastis dan kembali normal dalam 24 hingga 48 jam. Ketika datang ke infeksi bakteri dan virus, trauma, pembedahan, luka bakar, keganasan, kerusakan jaringan, atau penyakit, CRP memiliki kualitas yang konstan selama penyimpanan, waktu paruh yang panjang, tidak terpengaruh oleh perubahan diurnal, dan tidak membedakan berdasarkan usia, jenis kelamin atau autoimunitas. Kadar CRP seringkali melebihi 10 mg/L. Hipertensi, diabetes, dislipidemia, merokok, dan riwayat penyakit kardiovaskular semuanya terkait dengan peningkatan kadar CRP. Ansar dan Ghosh (2013) menemukan bahwa CRP sangat membantu dalam diagnosis peradangan dan penyakit menular.

b. Pemeriksaan Laboratorium

C-Reactive Protein (CRP) dianalisis menggunakan teknik aglutinasi lateks. Aglutinasi lateks digunakan untuk

menguji CRP dengan melarutkan antibodi ke permukaan partikel untuk mendeteksi antigen dalam sampel serum. Dalam pengujian ini, sampel serum dicampur dengan suspensi partikel lateks yang dilapisi dengan anti-human CRP. Peningkatan substansial secara klinis pada CRP ditunjukkan dengan adanya aglutinasi yang terlihat. (Mappewali, 2022).

c. Nilai Rujukan

Menurut (Nehring et al, 2020) *C-Reactive Protein* memiliki nilai standar baku laboratorium bervariasi tetapi dapat distratifikasi sebagai berikut :

- 1) Kurang dari 0.3 mg/dL : Normal (kadar pada kebanyakan orang dewasa sehat)
- 2) 0.3-1.0 mg/dL : Normal atau peningkatan minor (obesitas, kehamilan, depresi, diabetes, flu, merokok)
- 3) 1.0-10.0 mg/dL : Peningkatan moderat (inflamasi sistemik seperti RA, SLE, keganasan, infark miokardium, pankreatitis, bronkhitis)
- 4) Lebih dari 10.0 mg/dL : Peningkatan berat (infeksi bakterial akut, infeksi virus, vaskulitis sistemik, trauma berat)
- 5) Lebih dari 50.0 mg/dL : Peningkatan sangat berat (infeksi bakterial akut)

Kadar CRP juga dipengaruhi beberapa faktor seperti obat-obatan (NSAID, statin), suplementasi magnesium dan usia.

d. Peningkatan CRP

Terdapat banyak penyebab peningkatan CRP termasuk kondisi akut dan kronik, dapat infeksius maupun non infeksius. Tetapi peningkatan CRP lebih sering terkait dengan penyakit infeksi karena berkaitan dengan pengenalan *pathogen-associated molecular pattern* (PAMP). CRP diindikasikan pada inflamasi akut ataupun kronik atau infeksi. Demam menurunkan daya tahan tubuh, yang dapat mempengaruhi variasi jumlah sel leukosit; pada infeksi, proses inflamasi menyebabkan pembentukan sitokin, yang merupakan stimulator utama sintesis protein fase akut seperti *C-reactive protein*. (Darooghegi et al, 2019).

2. Leukosit

a. Definisi

Sel darah putih, atau leukosit, memainkan peran penting dalam sistem kekebalan tubuh dan memiliki nukleusnya sendiri. Kisaran tipikal jumlah leukosit dalam darah manusia adalah antara 4000 dan 11000 sel per mililiter (mm^3), tingkat yang lebih tinggi dari 11000 sel per mm^3 dianggap leukositosis, sedangkan nilai yang lebih rendah dari 4000 sel per mm^3 dianggap leukopenia. (Sherwood, 2014).

b. Fungsi

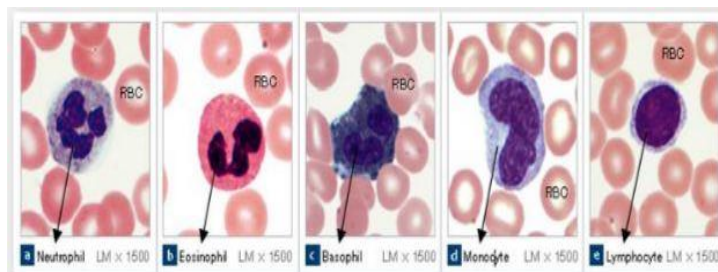
Peran leukosit dan sel terkait adalah untuk

- 1) Gunakan fagositosis untuk menangkis serangan mikroba (bakteri dan virus)
- 2) Sel-sel kanker yang bermanifestasi dalam tubuh dihilangkan, dan puing-puing sel tertelan sebagai produk sampingan dari proses ini.

Saat menjalankan tugasnya, leukosit sering menggunakan pendekatan "mencari dan menyerang", yang melibatkan perjalanan ke lokasi invasi atau jaringan yang rusak. Fungsi utama sel darah putih dalam darah adalah untuk dikirim dengan cepat dari tempat pembuatan atau penyimpanannya ke tempat respons imun. (Sherwood, 2014)

c. Tipe Leukosit

Granulosit (neutrofil, eosinofil, basofil) dan granulosit (monosit, limfosit) adalah dua dari lima jenis leukosit. Yang pertama adalah polimorfonuklear (mengandung inti lebih dari satu lobus), sedangkan yang terakhir adalah mononuklear (memiliki inti hanya satu lobus). (Saadah, 2018).



Gambar 1. Jenis-jenis Leukosit (Martini et al, 2012)

d. Pemeriksaan Laboratorium

1) Hitung Jumlah Leukosit

Ada dua metode pemeriksaan jumlah leukosit secara manual di bilik hitung, atau secara otomatis menggunakan *Hematology analyzer*.

- a) Sampel darah diencerkan dengan larutan Turk, yang mengandung asam ringan (asam asetat glasial), membuatnya lebih mudah untuk menghitung eritrosit dan leukosit hemolitik dengan manual. Larutan Turk's yang terdiri dari 2% larutan asam asetat dan 1% gention violet digunakan sebagai larutan pengencer jumlah sel leukosit. Penggunaan gention violet membantu melabeli nukleus leukosit. Sementara hanya leukosit dan eritrosit berinti yang terlihat setelah terpapar larutan Turk, yang pertama dihancurkan. Pipet atau tabung leukosit digunakan untuk membuat pengenceran 10x atau 20x. (Sudiono *et al*, 2016).



Gambar 2. Pipet Leukosit

(Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, 2012).

- b) Menggunakan dispersi cahaya sebagai dasar penghitungan sel elektronik. Penganalisis hematologi adalah alat yang digunakan untuk mempercepat hasil baterai tes hematologi. Efisiensi waktu dan volume sampel adalah dua area di mana instrumen ini unggul. Pengujian yang lebih cepat dimungkinkan, dan hanya diperlukan sedikit sampel. Karena temuan penganalisis hematologi telah menjalani kontrol kualitas oleh laboratorium internal, temuan tersebut lebih dapat diandalkan. *Hematology analyzer* memiliki berbagai kekurangan, salah satunya adalah tidak dapat menghitung sel

yang menyimpang, artinya jumlah leukosit akan rendah selama pengujian jika terdapat sel abnormal. *Hematology analyzer* memerlukan perawatan khusus, seperti pemeriksaan rutin dan penyimpanan reagen yang aman. (Sciences, 2016).

2) Hitung jenis Leukosit

Penghitungan leukosit diferensial digunakan untuk mendeteksi berapa banyak dari setiap jenis leukosit yang ada dalam sampel darah. Ada lima jenis leukosit, masing-masing dengan perannya sendiri dalam sistem kekebalan tubuh. (Wahid & Aziz, 2015) Sel-sel ini meliputi neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil, dan basofil.

Hematology analyzer menggunakan prinsip impedansi untuk secara otomatis memeriksa jenis jumlah leukosit dalam impedansi, jenis leukosit hanya dibedakan berdasarkan ukurannya akibatnya, alat ini hanya dapat membedakan tiga (tiga) jenis leukosit: sel kecil termasuk dalam kelompok limfosit, sel besar termasuk dalam kelompok granulosit, dan sel berukuran sedang termasuk dalam kelompok sel menengah.

Tabel 2. Nilai Normal Sel Leukosit

Sel Leukosit	Nilai Normal
Jumlah Leukosit	4.000-10.000 per μ l darah
Basofil	$\leq 1\%$
Eosinofil	2 – 4 %
Neutrofil Stab	2 – 6 %
Neutrofil Segmen	50 – 70 %
Limfosit	20 – 40 %
Monosit	2 – 9 %

(Sumber : Kiswari R, 2014)

c) Peningkatan Dan Penurunan Jumlah Leukosit

(1).Leukositosis, atau peningkatan sel darah putih, merupakan gejala peradangan akut atau proses infeksi seperti pneumonia, meningitis, radang usus buntu, TBC, dan radang amandel. Infark miokard, sirosis hati, luka bakar, kanker, leukemia, penyakit parasit, dan stres pasca operasi atau mental juga dapat menyebabkannya.

- (2). Pasien dengan penyakit tertentu, seperti virus, malaria, alkoholisme, rheumatoid arthritis, dan gangguan hemopoetik (anemia aplastik, anemia pernisiiosa), dapat mengalami penurunan jumlah leukosit, yang sering disebut leukopenia (AY.Sutedjo, 2008).

3. Demam

a. Definisi

Kelainan di otak atau obat-obatan berbahaya yang menargetkan pusat kendali suhu otak dapat menyebabkan peningkatan "titik setel" suhu tubuh, yang mengakibatkan demam lebih dari 38 derajat Celcius. (Adianti, 2018).

Peningkatan suhu inti tubuh, atau demam, mungkin berasal dari otak atau sistem saraf pusat, yang mengontrol suhu. Yang paling umum adalah infeksi yang disebabkan oleh kuman, tumor di otak, dan penumpukan panas tubuh internal yang dapat menyebabkan "serangan panas" (Guyton, 2014).

Suhu tinggi, atau demam, menunjukkan bahwa sistem kekebalan Anda bekerja untuk melawan penyakit. Anak-anak mungkin mengalami tekanan akibat demam (American Academy of Pediatrics, 2014), meskipun demam mengaktifkan mekanisme pertahanan tubuh, seperti sel darah putih yang melawan dan menghilangkan patogen yang menyerang.

Dalam kebanyakan kasus, demam pada anak merupakan konsekuensi dari disfungsi pusat panas hipotalamus (termoregulasi). Infeksi di dalam tubuh dapat menyebabkan demam. Telah terbukti bahwa demam dapat meningkatkan kekebalan baik spesifik maupun non spesifik, yang dapat membantu penyembuhan dan perlindungan terhadap infeksi (Sodikin, 2012).

b. Penyebab Demam

Penyebab demam ada yang menular dan tidak menular. Infeksi bakteri, virus, jamur, atau parasit adalah akar penyebab demam yang paling khas. Sebagian besar kasus demam pada anak-anak disebabkan oleh virus seperti flu biasa atau flu, atau bakteri seperti infeksi telinga, demam tifoid, pneumonia, dan demam berdarah. Suhu

lingkungan eksternal tinggi, penyakit autoimun, kanker, dan penggunaan obat adalah beberapa dari banyak penyebab demam yang tidak menular. Pendarahan otak, status epileptikus, koma, kerusakan hipotalamus, dan penyakit sistem saraf pusat lainnya dapat berkontribusi pada perkembangan demam non-infeksi. (Saadah, 2018).

Batuk, radang paru-paru, infeksi telinga, flu, pilek parah, dan sakit tenggorokan hanyalah beberapa penyakit pernapasan yang sering terjadi bersamaan dengan demam. Ini sering terjadi bersamaan dengan penyakit virus lainnya, seperti saluran pencernaan atau saluran kemih (American Academy of Pediatrics, 2014).

c. Pengukuran Demam

Menurut beberapa sumber, rata-rata suhu tubuh manusia berada di antara parameter berikut:

Tabel 3. Suhu Tubuh Normal Berdasarkan Tempat Pengukurannya yang Berbeda.

Tempat Pengukuran	Jenis Termometer	Rentang Suhu Normal (°C)	Demam (°C)
Aksila	Air raksa, elektronik	36,5 – 37,5	37,6
Sublingual	Air raksa, elektronik	35,5 – 37,5	37,6
Rektal	Air raksa, elektronik	36,6 – 38,0	38,1
Telinga	Emisi infra merah	35,8 – 38,0	38,1

(Sumber : American Academy of Pediatrics, 2014)

Lokasi untuk mengukur suhu tubuh internal dan eksternal banyak. Tempat paling umum untuk melakukan pembacaan suhu juga mengganggu tetapi dapat dilakukan sesuai kebutuhan. Membran timpani, rongga mulut, rektum, dan aksila semuanya termasuk dalam kategori ini (Potter & Perry, 2016).

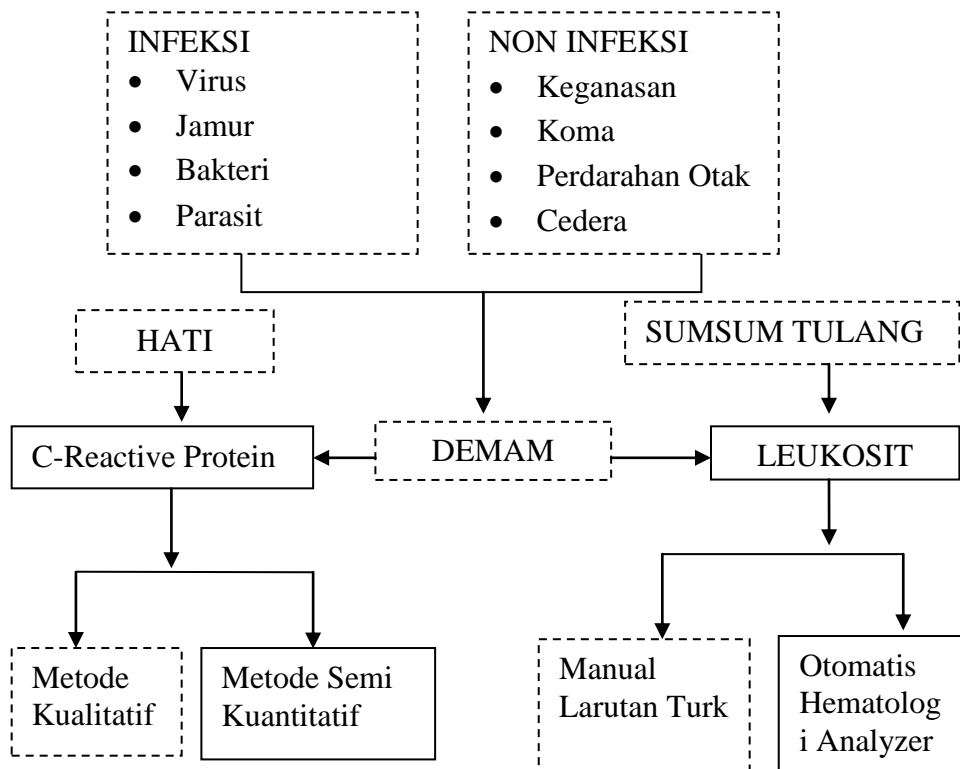
Langkah selanjutnya setelah memutuskan di mana dan bagaimana mengukur suhu adalah memilih instrumen yang akan digunakan. Alat tersebut dikenal dengan termometer. Menurut Potter & Perry (2016), termometer kaca merkuri, termometer elektronik, dan termometer sekali pakai adalah tiga metode yang paling banyak digunakan untuk mengukur suhu inti tubuh. Namun, American Academy of Pediatrics (2014) menyatakan bahwa mengukur suhu anak menggunakan termometer berbentuk

pita bukanlah metode yang dapat diandalkan, terutama jika anak menggigil.

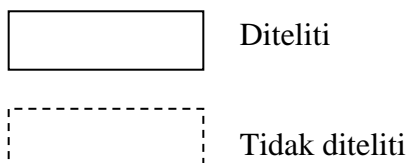
4. *C-Reactive Protein* dan Leukosit

Saat zat berbahaya masuk ke dalam tubuh, tubuh bereaksi dengan peradangan. Untuk melakukan ini, sel mengeluarkan sitokin inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), yang selanjutnya memberi sinyal ke sel hati untuk memproduksi protein fase aktif termasuk *C-reaktif Protein* (CRP) dan fibrinogen. Peradangan dapat dipantau dengan pengukuran sitokin dan protein fase akut. Jika Anda mengalami peradangan, kadar CRP Anda akan meningkat (Agustin M., 2016). Leukosit adalah salah satu jenis sel darah putih yang membantu tubuh melawan infeksi. Virus, bakteri, dan bahkan proses metabolisme yang berbahaya semuanya dapat menyebabkan penyakit ini. Peningkatan sel darah putih (leukositosis) telah dikaitkan dengan infeksi bakteri (Dicky & Ahmad, 2019). Demam mengurangi daya tahan tubuh, yang pada gilirannya dapat mempengaruhi variasi jumlah sel leukosit, dan infeksi memicu respons peradangan, yang pada gilirannya menciptakan sitokin, yang merupakan stimulator sentral sintesis protein fase akut, termasuk protein C-reaktif. (Megawati & Aliviameita, 2021).

B. Kerangka Pikir



Gambar 3. Kerangka pikir



C. Hipotesis

Adanya korelasi positif antara pemeriksaan *C-Reactive Protein* dengan jumlah Leukosit pada pasien demam.