

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kajian Teoritis

2.1.1 Tinjauan tentang Febris

Febris dalam istilah umum lebih dikenal dengan nama demam atau sakit panas. Sakit panas merupakan keadaan yang sangat lazim dijumpai dalam masyarakat, khususnya di antara anak-anak, dan penyebabnya acapkali karena infeksi virus, bakteri, parasit dan berbagai macam mikroorganisme lainnya.

Suhu tubuh dalam keadaan sehat dikendalikan dalam batas-batas yang sempit oleh pusat termoregulasi dalam hipotalamus. Pada sebagian besar individu, tanpa peduli iklim maupun rasnya, suhu tubuh bervariasi antara 36 dan 37,5°C. Suhu tubuh mudah sekali naik pada anak-anak akibat suatu sakit yang ringan sekalipun, sementara orang tua mungkin memperlihatkan reaksi sedikit walaupun terhadap infeksi yang bisa membawa kematiannya (Mattingly dan Seward, 1993).

Febris merupakan sindrom klinis yang terjadi akibat reaksi inflamasi sistemis pada manusia yang mengalami infeksi oleh mikroorganisme. Anak-anak mempunyai resiko tinggi terhadap terjadinya infeksi disebabkan belum pahamnya menjaga kebersihan dan sistem imun yang masih rentan. Anak-anak biasanya terlindungi oleh antibodi yang didapatkan dari ibu secara humoral tetapi fagositosis bakteri oleh leukosit merupakan sistem imunitas seluler yang tidak didapatkan dari ibu (Vulliamy, 1987).

Febris (panas) dianggap terjadi kalau ada kenaikan suhu tubuh yang bersifat episodik atau persisten di atas nilai normal. Hipertermia timbul sebagai

akibat stimulasi pusat termoregulasi di dalam hipotalamus oleh pirogen endogen yang ada dalam darah. Protein berbobot molekul rendah ini disintesis oleh leukosit polimorfonuklear, monosit dan sel-sel makrofag jaringan. Zat-zat yang menyebabkan pelepasan pirogen tersebut ke dalam darah adalah toksin bakteri, berbagai hasil pemecahan pada kerusakan jaringan dan kompleks imun. Pirogen ini juga diproduksi oleh sejumlah neoplasma, khususnya limfoma dan karsinoma ginjal.

Ketika mendapatkan rangsangan dengan cara ini, pusat termoregulasi tersebut akan mengirimkan impuls kepada pusat vasomotor yang akan menaikkan suhu tubuh dengan meningkatkan produksi panas dan mengurangi hilangnya panas. Zat-zat neurotransmitter yang terlibat masih belum diketahui, tetapi mungkin senyawa-senyawa prostaglandin. Hal ini dapat menjelaskan efek antipiretik pada aspirin dan zat-zat inhibitor prostaglandin lainnya yang tidak terlihat menghambat produksi pirogen itu sendiri (Mattingly dan Seward, 1993).

Dimulai dengan timbulnya reaksi tubuh saat terpapar mikroorganisme. Pada mekanisme ini, bakteri atau pecahan jaringan akan difagositosis oleh leukosit darah, makrofag jaringan, dan limfosit pembunuh bergranula besar. Seluruh sel ini selanjutnya mencerna hasil pemecahan bakteri dan melepaskan suatu zat ke dalam cairan tubuh, yang disebut juga zat pirogen leukosit atau pirogen endogen. Ketika sampai di hipotalamus zat ini akan merangsang timbulnya demam dengan cara meningkatkan temperatur tubuh (Corwin, 2001).

Febris biasanya disertai dengan gejala non-spesifik seperti rasa lemah, nyeri kepala, sakit-sakit pada otot dan perasaan panas dingin. Febris merupakan gambaran berbagai macam kelainan seperti infark miokard, penyakit jaringan ikat

dan sebagian neoplasma, tetapi paling sering disebabkan oleh infeksi bakteri atau virus (Mattingly dan Seward, 1993).

Pada mekanisme tubuh alamiah, demam yang terjadi dalam diri manusia bermanfaat sebagai proses imun. Pada proses ini, terjadi pelepasan pirogen yang akan mengaktifkan sel T. suhu tinggi (demam) juga berfungsi meningkatkan keaktifan (kerja) sel T dan B terhadap organisme pathogen. Namun demam juga memberikan dampak negatif diantaranya terjadi peningkatan metabolisme tubuh, dehidrasi ringan, ketidakseimbangan elektrolit tubuh dan keadaan yang tidak nyaman. Selain itu, pada keadaan tertentu demam dapat mengaktifkan kejang (Anonim,2010).

Diagnosa febris diberikan pada pasien yang mengalami gejala demam yang bersifat periodik atau persisten. Pasien dengan diagnosa febris yang datang berobat di unit gawat darurat ataupun poliklinik kemudian disarankan untuk melakukan pemeriksaan paket febris sebagai penunjang diagnosa. Pemeriksaan tersebut diantaranya adalah pemeriksaan Darah Lengkap dan C Reaktif Protein. Jumlah neutrofil merupakan salah satu parameter yang terdapat pada pemeriksaan darah lengkap.

2.1.2 Pengertian Darah

Darah adalah salah satu cairan tubuh yang beredar dalam sistem pembuluh darah yang tertutup yang tersusun atas plasma dan sel darah.

Plasma darah merupakan cairan bening kekuningan yang tersusun atas 91% air dan 9% zat-zat terlarut. Zat-zat terlarut tersebut, yaitu :

- Air : 91%
- Protein : 8,0% (Albumin, Globulin dan Fibrinogen)
- Mineral : 0,9% (Natrium chlorida, Natrium bikarbonat, garam dari kalium, Fosfor, Magnesium, Besi, dan seterusnya)

Sisanya diisi oleh sejumlah bahan organik, yaitu : glukosa, lemak, urea, asam urat, kreatinin, kolesterol, dan asam amino. Plasma juga berisi gas (Oksigen dan Karbondioksida), hormon-hormon dan enzim (Pearce, 2006).

Darah lebih berat dibanding air dan lebih kental, memiliki rasa dan bau yang khas serta mempunyai pH 7,4 (7,35-7,45). Beredar dalam tubuh oleh karena adanya kerja atau pompa jantung.

Pada tubuh yang sehat atau orang dewasa volume darah secara keseluruhan kira-kira merupakan satu perduabelas berat badan atau kira-kira 5 liter. Sekitar 55 persen adalah cairan, sedangkan 45 persen sisanya terdiri atas sel darah. Jumlah tersebut pada tiap-tiap orang tidak sama tergantung pada umur, status kesehatan, ukuran tubuh, derajat aktivitas, lingkungan, keadaan jantung atau pembuluh darah (Pearce, 2006).

Fungsi darah menurut Philips (1976) adalah sebagai alat transportasi yang bekerja dengan cara :

- Bersirkulasi membawa nutrisi dari saluran pencernaan menuju ke jaringan tubuh.
- Mengirim oksigen dari jantung ke jaringan sel dan karbondioksida dari jaringan ke paru-paru.
- Membawa sisa-sisa metabolisme dari jaringan ke sel ginjal untuk diekskresikan.

- Mempertahankan sistem keseimbangan.

Sel darah dibentuk oleh tiga elemen yakni, sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit) dan keping darah (Marieb,1988).

2.1.3 Leukosit

Leukosit merupakan unit aktif dari sistem pertahanan tubuh. Leukosit sebagian dibentuk di sumsum tulang (granulosit dan monosit) sebagian lagi (limfosit dan sel plasma) dibentuk dalam berbagai organ limpogen termasuk kelenjar limfe, limpa, timus dan berbagai kantong kelenjar limfoid di dalam tubuh (Macer, 2003).

Leukosit yang dibentuk dalam sumsum tulang terutama granulosit, disimpan dalam sumsum tulang sampai mereka diperlukan disistem sirkulasi. Limfosit sebagian besar disimpan dalam berbagai area jaringan limfosit, kecuali sedikit limfosit yang secara tempore diangkut dalam darah (Price dan Wilson, 2006).

Leukosit rupanya bening dan tidak berwarna, bentuknya lebih besar dari eritrosit, tetapi jumlahnya lebih kecil. Dalam setiap mm³ darah terdapat 6.000 sampai 10.000 (rata-rata 8.000) leukosit. Granulosit atau sel polimorfonuklear merupakan hampir 75% sedangkan agranulosit atau sel mononuklear membentuk 25% dari seluruh jumlah leukosit (Pearce, 2006).

Granulosit mengandung sebuah nukleus dan organel-organel sel. Mereka menunjukkan gerakan amuboid terbatas. Sedangkan sel non granuler limfosit tidak memiliki kemampuan bergerak seperti amuba. Lekosit dalam pembuluh darah tampak tidak aktif dan fungsinya belum begitu dipahami. Diluar pembuluh

darah, leukosit bergerak secara amuboid. Leukosit selalu berpindah-pindah dari pembuluh ke jaringan. Hal ini terutama terlihat pada tempat terjadinya luka atau infeksi dimana granulosit itu berpindah, sebagian direspons oleh rangsangan kemotaksis. Kemudian monosit juga berakumulasi di daerah-daerah ini. Diantara granulosit, hanya neutrofil yang menunjukkan fagositosis. Banyak jenis kuman atau bakteri dimakan pada proses ini. Setelah fagositosis, granula spesifik dari sel itu hancur dan menghilang. Netrofil juga membebaskan enzim-enzim dalam jaringan sekitarnya. Hal ini berakibat dalam penumpasan bakteri intraseluler. Sel netrofil yang mati membentuk nanah (Price, 2006).

Dalam dasawarsa terakhir ini, leukosit mendapat perhatian yang luar biasa dari para ahli. Hal ini terkait adanya dugaan bahwa adanya peran penting dalam pemeloporan respon-respon imunitas oleh sel limfo kecil. Limfosit kecil terdiri dari dua populasi. Differensiasi ini didasarkan pada organ pembentuknya, lama hidup dan reaksi obat-obat tertentu. Sedangkan fungsi leukosit pada intinya adalah defensif dan reparatif, yaitu mempertahankan tubuh terhadap benda asing penyebab infeksi serta perbaikan pada proses penyembuhan (Guyton, 2007).

Masa hidup leukosit lebih pendek dibanding dengan masa hidup eritrosit. Penelitian dengan menggunakan isotop tracer (alat penelusur isotop) menunjukkan eritrosit hidup selama hampir 120 hari, sedangkan leukosit diduga berada dalam aliran darah selama 4-8 jam dalam sirkulasi darah dan 4-5 hari berikutnya dalam jaringan. Pada keadaan infeksi jaringan yang berat masa hidup keseluruhan seringkali berkurang hingga beberapa jam. Karena granulosit dengan cepat menuju daerah infeksi, melakukan fungsinya, dan dalam proses di mana sel-sel itu sendiri dimusnahkan (Metcalf, 2006).

Penghitungan jumlah leukosit bertujuan untuk diagnosa leukopenia (penurunan jumlah leukosit) dan leukositosis (peningkatan jumlah leukosit). Leukopenia dapat disebabkan berbagai kondisi termasuk stress berkepanjangan, infeksi virus, kerusakan sumsum tulang, radiasi atau kemoterapi. Penyakit sistemik yang parah misalnya, lupus eritematosus, penyakit tiroid dan sindrom cushing. Leukopenia dapat menyebabkan individu rentan terhadap infeksi. Sedangkan leukositosis merupakan respon normal terhadap infeksi atau proses peradangan. Keadaan ini dapat dijumpai setelah gangguan emosi, setelah anestesi, atau berolahraga dan selama kehamilan. Leukositosis abnormal dijumpai pada keganasan tertentu misalnya, gangguan sumsum tulang. Biasanya hanya salah satu jenis sel leukosit yang terganggu. Sebagai contoh, respon alergi dan asma secara spesifik berkaitan dengan peningkatan jumlah eosinofil (Corwin, 2001).

Granulosit dan monosit melindungi tubuh terhadap organisme penyerang secara fagositosis. Ada lima macam leukosit yang sudah teridentifikasi dalam darah. Kelima sel tersebut adalah neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, limfosit. Persentase normal dari lima jenis leukosit yang sudah diidentifikasi dalam darah adalah : Neutrofil 60%, Eosinofil 2%, Basofil 0,5-1%, Monosit 6%, dan limfosit 35% dari total jumlah leukosit.

2.1.4 Neutrofil

Neutrofil menurut Heil et al (2004), merupakan komponen leukosit granulosit terbesar yang jumlahnya berkisar antara 35-75% untuk dewasa dan 25-60% untuk anak-anak.

Neutrofil merupakan komponen sel yang sifatnya netral sehingga mengikat warna merah dan biru sama banyak. Neutrofil memiliki nukleus yang terdiri dari dua sampai lima lobus (ruang). Sel-sel ini berbentuk bulat dengan ukuran 10-12 μm . Neutrofil bersifat fagosit dengan cara masuk ke jaringan yang terinfeksi. Saat mendekati suatu partikel untuk difagositosis, sel-sel neutrofil mula-mula melekat pada reseptor yang terdapat pada partikel, kemudian membuat ruangan tertutup yang berisi partikel-partikel yang sudah difagositosis. Setelah itu, ruangan ini akan melekok ke dalam rongga sitoplasma dan melepaskan diri dari bagian luar membran sel membentuk gelembung fagositosis yang mengapung dengan bebas. Sebuah sel neutrofil dapat memfagositosis lima sampai dua puluh bakteri, sebelum sel neutrofil menjadi inaktif dan mati. Neutrofil hanya aktif sekitar 6-20 jam (Widmann, 1991).

Hipersegmentasi inti terjadi pada segmen neutrofil dengan jumlah segmen inti lebih dari lima, sedangkan band neutrofil adalah neutrofil muda dengan inti berbentuk tapal kuda.

Fungsi utama neutrofil adalah fagositosis dan mikrobiosidal. Neutrofil merupakan salah satu tipe dari sel darah putih yang berperan penting dalam melindungi tubuh dengan melawan penyakit dan infeksi lewat proses fagositosis (Guyton, 1997).

Menurut Dellmann dan Brown (1989), Neutrofil merupakan garis pertahanan pertama yang mampu keluar dari sirkulasi darah menuju jaringan tempat terjadinya peradangan akibat infeksi bakteri atau agen penyakit lain.

Fungsi neutrofil terjadi secara efisien dalam jaringan dan efektivitasnya dipengaruhi oleh defisiensi beberapa komponen seluler atau humoral, obat-

obatan dan produk toksik bakterial. Neutrofil di dalam sirkulasi akan bertahan hidup selama 4-10 jam, sedangkan di dalam jaringan akan bertahan hidup selama 1-2 hari (Metcalf, 2006).

Jumlah neutrofil dipengaruhi oleh keseimbangan permintaan jaringan ekstrasvaskular, tingkat granulopoiesis, laju pelepasan darah dari sumsum tulang, pertukaran antara sel di dalam sirkulasi, masa hidup di dalam sirkulasi darah, laju aliran sirkulasi darah dan tingkat aktivitas sumsum tulang (Jain, 1993).

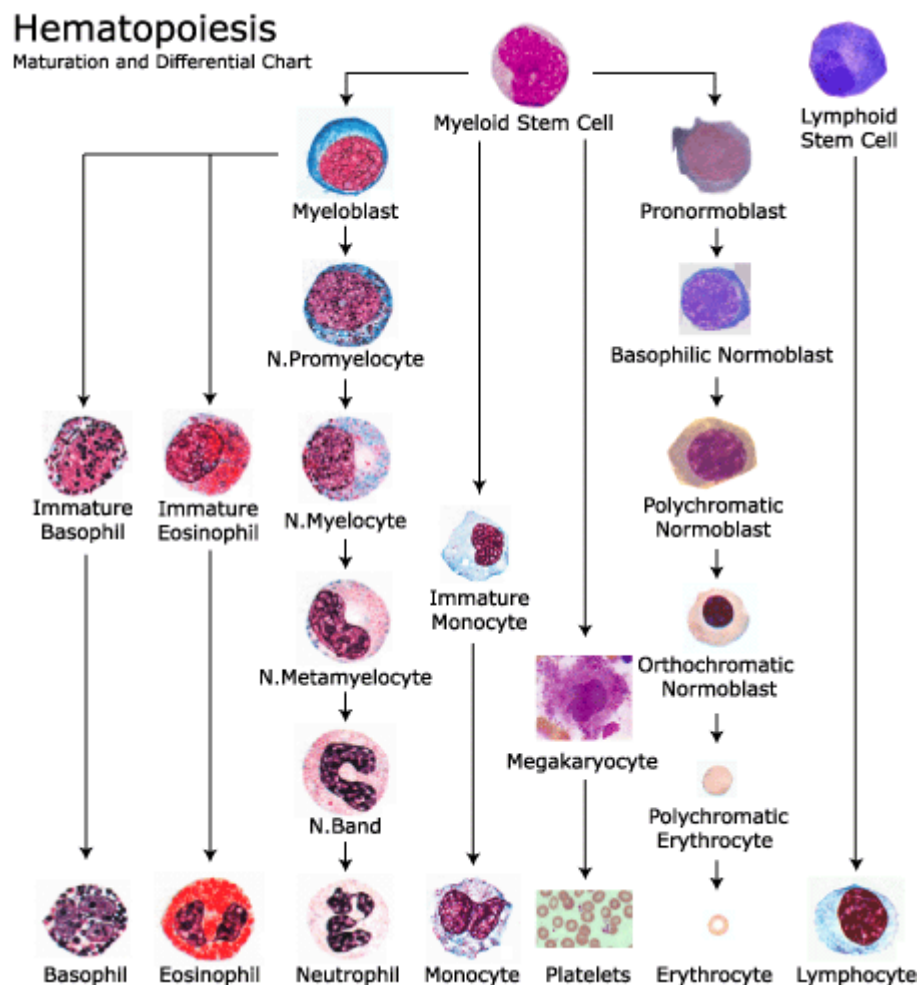
Reaksi peradangan menimbulkan respon sistemik berupa leukositosis di mana jumlah leukosit total dalam sirkulasi darah meningkat akibat dari meningkatnya jumlah total neutrofil yang bersirkulasi. Kondisi adanya peningkatan jumlah neutrofil lebih dari normal di sebut juga dengan neutrofilia, sedangkan kondisi yang menunjukkan penurunan jumlah neutrofil di sebut juga neutropenia.

Pembentukan utama neutrofil di dalam stem sel dalam sumsum tulang merah, terdiri dari :

1. Stem sel
2. Pool proliferasi
3. Pool maturasi

Proses pembentukan neutrofil diawali dengan bentuk : *Myeloid stem cell*, *Myeloblast*, *Promyelocyte*, *Myelocyte*, *Metamyelocyte*, Neutrofil muda (*Band Neutrophil*) dan terakhir adalah Neutrofil matang (*Segmented Neutrophil*).

Gambar 2.1 Skema Pembentukan Sel Darah Putih



2.1.5 Sifat Pertahanan Neutrofil dan Makrofag terhadap Infeksi

Sel-sel yang pertama kali timbul dalam jumlah besar pada jam-jam pertama peradangan adalah neutrofil. Inti sel ini memiliki lobus yang tidak teratur atau polimorf. Oleh karena itu sel ini disebut neutrofil polimorfonuklear (*Poly Morphonuclear Neutrophil*). Fungsi neutrofil yang terpenting adalah fagositosis, yang berarti pencernaan seluler terhadap agen yang mengganggu. Sel fagosit

harus memilih bahan-bahan yang akan difagositosis, kalau tidak demikian, sel normal dan struktur tubuh akan dicerna pula (Price,2006).

Neutrofil sewaktu memasuki jaringan merupakan sel-sel matur yang dapat segera memulai fagositosis. Sewaktu mendekati suatu partikel untuk difagositosis, mula-mula neutrofil melekatkan diri pada partikel kemudian menonjolkan pseudopodia ke semua jurusan disekeliling partikel. Pseudopodia bertemu satu sama lain pada sisi yang berlawanan dan bergabung. Hal ini menciptakan ruangan tertutup yang berisi partikel yang sudah difagositosis. Kemudian ruang ini berinvaginasi ke dalam rongga sitoplasma dan melepaskan diri dari membran sel bagian luar untuk membentuk gelembung fagositik yang mengapung dengan bebas (juga disebut fagosom) di dalam sitoplasma. Sebuah sel neutrofil biasanya dapat memfagositosis 3 sampai 20 bakteri sebelum sel neutrofil itu sendiri menjadi inaktif dan mati (Corwin,2001).

Makrofag merupakan produk tahap akhir monosit yang memasuki jaringan dari dalam darah. Makrofag merupakan sel fagosit yang jauh lebih kuat daripada neutrofil, sering kali mampu memfagositosis sampai 100 bakteri. Makrofag juga mempunyai kemampuan untuk menelan partikel yang jauh lebih besar, bahkan eritrosit utuh atau kadang-kadang parasit malaria, sedangkan neutrofil tidak mampu memfagositosis partikel yang jauh lebih besar dari pada bakteri. Makrofag setelah memakan partikel, juga dapat bertahan hidup serta berfungsi sampai berbulan-bulan kemudian (Guyton, 1997).

Selain mencerna bakteri yang dicerna dalam fagosom, neutrofil dan makrofag juga mengandung bahan bakterisidal yang membunuh sebagian besar bakteri, bahkan bila enzim lisosomal gagal mencerna bakteri tersebut. Hal ini

demikian penting sebab beberapa bakteri mempunyai selubung pelindung atau faktor lain yang mencegah penghancurannya oleh enzim pencernaan. Banyak efek pembunuhan merupakan hasil dari beberapa bahan pengoksidasi kuat yang dibentuk oleh enzim dalam membran fagosom, atau oleh organel khusus yang disebut peroksisom.

Namun, beberapa bakteri, khususnya basil tuberkulosis, mempunyai selubung yang bersifat resisten terhadap pencernaan oleh lisosom dan juga menyekresikan zat-zat yang memiliki ketahanan parsial terhadap efek pembunuhan dari netrofil dan makrofag. Bakteri seperti ini berperan pada banyak penyakit kronik, dan salah satu contohnya adalah tuberkulosis (Guyton, 1997).

2.1.6 Respon Netrofil dan Makrofag selama Peradangan

Peradangan menurut Guyton (1997) adalah respon tubuh terhadap kerusakan yang sering diakibatkan oleh infeksi parasit dan bakteri.

Proses peradangan ditandai dengan adanya :

1. Peningkatan aliran darah secara berlebih akibat dari vasodilatasi pembuluh darah.
2. Peningkatan cairan ke dalam ruang interstitial akibat meningkatnya permeabilitas kapiler.
3. Migrasi sejumlah besar granulosit dan monosit ke dalam jaringan.
4. Pembengkakkan jaringan.
5. Peningkatan temperatur.
6. Adanya rasa sakit.

Segera setelah peradangan dimulai, area yang meradang diinvasi oleh neutrofil dan makrofag. Sel tersebut segera memulai fungsi skavengernya yaitu membersihkan jaringan dari agen infeksi atau toksik. Respon neutrofil dan makrofag timbul dalam beberapa stadium berbeda (Guyton, 1997).

Makrofag jaringan merupakan garis pertahanan pertama. Makrofag yang telah ada dalam jaringan, apakah mereka histiosit di dalam jaringan subkutis, makrofag alveolar di dalam paru, mikroglia di dalam otak segera memulai kerja fagositiknya. Sehingga mereka merupakan garis pertahanan pertama selama jam-jam pertama. Tetapi sering jumlahnya tidak sangat besar.

Neutrofilia pada area yang meradang merupakan garis pertahanan kedua. Istilah neutrofilia berarti peningkatan di atas normal jumlah neutrofil dalam darah. Jumlahnya berkisar antara 35-75% untuk dewasa dan 25-60% untuk anak-anak (Heil et al, 2004).

Istilah leukositosis sering juga digunakan untuk arti yang serupa seperti neutrofilia, walaupun istilah ini sebenarnya berarti kelebihan jumlah sel darah putih, apapun jenisnya.

Dalam beberapa jam setelah mulainya peradangan akut, jumlah neutrofil di dalam darah kadang-kadang meningkat sebanyak empat sampai lima kali lipat. Hal ini akibat kombinasi senyawa kimia yang dilepaskan dari jaringan yang meradang yang sering disebut sebagai faktor penginduksi leukositosis. Faktor ini berdifusi dari jaringan yang meradang ke dalam darah dan dibawa ke sumsum tulang, kemudian mendilatasi sinusoid vena sumsum tulang yang menyebabkan banyak leukosit terutama neutrofil terlepas. Dengan cara ini banyak neutrofil

hampir seketika dipindahkan dari sumsum tulang ke dalam sirkulasi darah (Guyton, 1997).

Produk dari jaringan yang meradang juga menyebabkan berpindahnya neutrofil dalam sirkulasi darah ke daerah yang meradang. Perpindahan ini terjadi dalam beberapa fase, yaitu :

1. Fase Marginasi

Rusaknya dinding kapiler menyebabkan neutrofil melekat, proses ini dinamakan marginasi.

2. Fase Diapedesis

Terjadi peningkatan permeabilitas kapiler dan venula kecil yang memungkinkan neutrofil lewat ke dalam ruang jaringan.

3. Fase kemotaksis

Fenomena kemotaksis ini menyebabkan neutrofil bermigrasi ke arah jaringan yang cedera.

Menurut Jain (1993), peningkatan migrasi neutrofil ke dalam jaringan sebagai respon akibat adanya jaringan yang rusak, reaksi radang atau kemungkinan adanya infeksi mikroorganisme, sehingga akan merangsang peningkatan aktivitas jaringan myeloid dan limfoid untuk memproduksi neutrofil lebih banyak lagi dan melepaskannya ke dalam sirkulasi.

Peradangan akut akan mengakibatkan peningkatan marginasi dan migrasi neutrofil ke daerah radang sehingga terjadi penurunan tiba-tiba dari neutrofil yang bersirkulasi yang akan menstimulasi sumsum tulang untuk produksi dan pelepasan *band neutrophil* ke sirkulasi darah beberapa jam kemudian (Meyer et al, 1992).

Jadi, dalam beberapa jam setelah terjadi kerusakan jaringan, area ini dipenuhi dengan neutrofil. Karena neutrofil merupakan sel yang telah matang, mereka siap memulai fungsi skavengernya segera untuk membersihkan benda asing dari jaringan yang meradang.

Proliferasi makrofag dan respon monosit merupakan garis pertahanan ketiga. Merupakan peningkatan lambat tetapi lama berlanjut dalam jumlah makrofag. Sebagian ini akibat reproduksi makrofag jaringan yang telah ada tetapi juga dari migrasi banyak monosit ke dalam area yang meradang. Walaupun monosit masih merupakan sel tak matang dan tidak sanggup melakukan fagositosis saat pertama memasuki jaringan, selama 8 – 12 jam sel monosit ini membesar, membentuk peningkatan besar dalam jumlah lisosom sitoplasma, yang meningkatkan gerakan amuboid dan berpindah kemotaktik ke arah jaringan yang rusak (Guyton, 2007).

Kemudian, kecepatan produksi monosit oleh sumsum tulang juga meningkat. Pada infeksi menahun jangka panjang, terdapat peningkatan produksi monosit progresif, yang meningkatkan rasio makrofag terhadap neutrofil di dalam jaringan. Sehingga pertahanan menahun jangka panjang terhadap infeksi terutama respon makrofag daripada neutrofil. Makrofag dapat memfagositosis jauh lebih banyak bakteri daripada neutrofil dan mereka juga dapat memakan banyak jaringan nekrotik.

Menurut Doxey (1971), neutrofil memiliki enzim lisosom sehingga mampu menghancurkan jaringan yang rusak di dalam tubuh. Secara patologis, peningkatan *band neutrophil* menunjukkan adanya respon aktif neutrofil dalam melawan infeksi tubuh.

2.1.7 C Reaktif Protein

C Reactive Protein (CRP) adalah suatu globulin yang disintesis oleh sel hepatosit dan disekresi ke dalam darah. Mempunyai Berat molekul sebesar 118.000 dalton. Istilah CRP dikenalkan oleh Fillet dan Francil pada tahun 1930. Karena senyawa ini dapat bereaksi dengan polisakarida C somatik dari *Streptococcus* (Anonim, 2004).

Didapatkan kadar CRP dalam jumlah yang sangat kecil pada keadaan normal. Kadar normal CRP adalah kurang dari 5 mg/l. Kadar CRP akan meningkat bila terjadi respons inflamasi lokal atau sistemis, dan lebih spesifik pada penyakit infeksi neonatal seperti sepsis neonatorum dan meningitis (Heil et al, 2004).

Banyak protein plasma mengikat secara akut sebagai respon terhadap penyakit, infeksi dan nekrosis jaringan. Protein-protein ini mencakup glikoprotein α -1-asam, α -1-anti tripsin, serum plasma haptoglobin, fibrinogen dan Protein C-Reaktif (CRP). Yang paling bermanfaat dari zat-zat tersebut adalah CRP karena berdasarkan cepatnya peningkatan sebagai respon terhadap penyakit akut dan cepatnya pembersihan setelah stimulus mereda (Kee, 1990).

CRP meningkat setelah invasi zat asing. Berperan pada imunitas non-spesifik yang dengan bantuan ion Ca^{2+} dapat mengikat berbagai molekul, antara lain fosforoklorin. Kemudian menggerakkan sistem komplemen dan membantu merusak organisme patogen dengan cara opsonisasi dengan meningkatkan fagositosis. Dalam waktu yang relatif singkat setelah terjadinya reaksi radang akut atau kerusakan jaringan. Sintesa dan sekresi dari CRP meningkat dengan tajam

dan hanya dalam waktu 12-48 jam setelah mencapai nilai puncaknya. Kadar CRP akan menurun dengan tajam bila proses peradangan atau kerusakan jaringan mereda dan kembali normal (Kee, 1990).

Kadar normal C Reaktif Protein dalam darah dapat berbeda antara beberapa laboratorium tergantung pada metode pemeriksaan yang dipakai. Pemeriksaan C Reaktif Protein pada awal penentuan diagnosa pasien diperlukan untuk mengetahui derajat infeksi pasien. Sementara pemeriksaan kadar C Reaktif Protein yang diperiksa pada saat pengobatan diperlukan untuk mengevaluasi dan menentukan apakah pengobatan yang dilakukan efektif, karena itu tes C Reaktif Protein ini bisa dilakukan berulang-ulang (Marita, 1995).

Menurut Elaine (2007), Fungsi dan peranan CRP dalam tubuh belum diketahui seluruhnya. Banyak hal yang masih merupakan hipotesa-hipotesa meskipun CRP mempunyai fungsi biologik yang menunjukkan peranannya pada proses peradangan dan metabolisme daya tahan tubuh terhadap infeksi.

Beberapa hal yang diketahui mengenai fungsi biologiknya adalah sebagai berikut :

- Dapat mengikat C-polisakarida dan berbagai laktat melalui reaksi aglutinasi atau presipitasi.
- CRP dapat meningkatkan aktivasi dan motalitas sel-sel fagosit seperti granulosit, monosit dan makrofag.
- CRP dapat mengaktifkan komplemen.
- CRP dapat menghambat agregasi trombosit, baik yang ditimbulkan oleh adrenalin, ADP ataupun kolagen.

- CRP mempunyai daya ikat selektif terhadap limfosit T. Dalam hal ini CRP diduga memegang peranan dalam peraturan fungsi tertentu selama proses peradangan.

Menurut Afriyani (2008), Kadar CRP merupakan pemeriksaan yang baik untuk membedakan penyakit infeksi bakteri dan non bakteri dan untuk mengukur luas dan derajat kerusakan jaringan dalam beberapa kondisi, termasuk infark miokard. Akhir-akhir ini pemeriksaan CRP sering digunakan untuk memperkirakan prognosis pasien-pasien dengan unstable angina yang berat. Dalam diagnosa klinik, penentuan CRP sering digunakan untuk :

- Screening test pada penyakit genetik.

Peningkatan kadar CRP menunjukkan adanya proses peradangan atau kerusakan jaringan yang aktif. Jadi, dapat digunakan sebagai kriteria untuk menentukan adanya penyakit genetik.

- Penentuan aktivitas penyakit pada proses peradangan.

Akseleritas dan linearitas yang tajam dari kadar CRP pada penyakit-penyakit radang atau kerusakan jaringan merupakan kriteria yang sensitif untuk menentukan aktifitas dari penyakit dan untuk menilai hasil pengobatan.

- Membantu diagnosa dan evaluasi hasil pengobatan pada penyakit infeksi.

Penentuan kadar CRP amat bermanfaat sebagai parameter untuk pengelolaan penderita sepsis dan meningitis pada masa neonatus dimana pemeriksaan mikrobiologi sukar dikerjakan.

- Diagnosa banding beberapa penyakit.

Membantu diagnosa banding beberapa penyakit seperti SLE dan Rheumatoid Arthritis, Arthritis yang lain, infeksi oleh bakteri, infeksi oleh virus dan penyakit lain.

CRP tidak dapat dipergunakan untuk mendiagnosis secara pasti suatu penyakit dan tidak dapat di jadikan sebagai patokan utama dalam pengobatan. Interpretasi CRP disesuaikan dengan kecurigaan klinis seorang dokter terhadap penyakit tertentu dan pemeriksaan laboratorium atau penunjang lainnya.

2.2 Hipotesis

Berdasarkan tinjauan pustaka di atas maka hipotesis pada penelitian ini adalah : Ada hubungan jumlah neutrofil dengan kadar C Reaktif Protein pada penderita febris.