

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Sistem Imun**

Sistem imun adalah sistem pertahanan tubuh yaitu semua mekanisme yang digunakan tubuh untuk mencegah terjadinya suatu penyakit. Sistem imun merupakan sistem didalam tubuh yang bertanggung jawab dalam kekebalan tubuh manusia. Didalam sistem imun terdapat imunitas yaitu perlindungan dari penyakit khususnya pada penyakit infeksi, sistem imun dibagi menjadi 2 macam yaitu sistem imun spesifik dan sistem imun non spesifik (SN dan Anasagi, 2020).

Imunitas merupakan reaksi tubuh terhadap benda asing secara molekuler maupun seluler. Imunitas berasal dari bahasa latin yaitu *immunitas*, secara umum artinya reaksi atau respon dari molekul atau seluler yang mekanismenya dibagi menjadi *innate immunity* dan *adaptive immunity* (Rantam, 2003).

##### **2.1.1 Sistem Imun Spesifik**

Sistem imun spesifik merupakan sistem imun yang membutuhkan satu peristiwa untuk mengenal terlebih dahulu jenis mikroba. Sistem imun spesifik bekerja secara spesifik dikarenakan setiap respon dari jenis mikroba itu berbeda, sehingga sistem ini membutuhkan waktu yang cukup lama untuk menimbulkan respon imun (Huldani, 2018).

Sistem imun spesifik memiliki 2 jenis sistem yaitu sistem humoral dan sistem selular. Pada sistem humoral sel B melepaskan antibodi untuk menyingkirkan mikroba ekstraselular, lalu pada sistem selular sel T mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan mikroba dengan cara mengaktifkan sel CTC/Tc.

## 1. Sistem Imun Spesifik Humoral

Sistem imun spesifik humoral merupakan sel B atau limfosit B arti humor sendiri ialah cairan tubuh. Sel limfosit b berasal dari multipoten di sumsum tulang. Proses sistem ini adalah yaitu Sel B atau Limfosit B dirangsang oleh benda asing lalu akan berproliferasi, berdiferensiasi dan berkembang menjadi sel plasma yang akan memproduksi antibodi, lalu antibodi yang dilepaskan ditemukan dalam serum (Marliana and Widhyasih, 2018).

## 2. Sistem Imun Spesifik Seluler

Sistem imun spesifik seluler merupakan sel T atau limfosit T sel ini juga sama berasal dari sumsum tulang. Namun Sel T dalam proses poliferasi dan diferensiasinya terjadi di kelenjar timus. Sel T terdiri atas sub set yaitu  $CD4^+$  (Th1, Th2),  $CD8^+$  atau Tc dan Ts atau Th3. Fungsi dari sistem imun spesifik seluler ini adalah yaitu perlindungan dari bakteri yang hidup di intraseluler, jamur, virus, dan parasit. Yaitu dengan proses sel  $CD4^+$  mengaktifkan sel Th1 kemudian mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan mikroba yang ada, lalu Sel  $CD8^+$  memusnahkan sel yang terinfeksi (Marliana and Widhyasih, 2018).

### 2.1.2 Sistem Imun Non-Spesifik

Sistem imun non spesifik merupakan sistem imun yang dapat melawan penyakit dengan cara yang sama dengan semua jenis penyakit. Sistem kekebalan ini sudah dimiliki oleh seseorang sejak lahir, pada sistem imun ini tidak membedakan responnya kepada setiap jenis penyakit sehingga disebut non spesifik (Huldani, 2018). Sistem imun non spesifik mempunyai 4 jenis pertahanan yaitu sebagai berikut :

### 1. Pertahanan Fisik

Pertahanan ini berupa kulit, lapisan mukosa, silia atau rambut pada saluran pernafasan, kemudian mekanisme batuk dan bersin. Pertahanan tersebut merupakan pelindung pertama pada tubuh manusia.

### 2. Pertahanan Biokimia

Pada pertahanan biokimia yaitu berupa pertahanan dari zat-zat kimia yang akan menangani mikroba yang lolos dari pertahanan fisik. Pertahanan biokimia ini dapat berupa pH asam yang dikeluarkan dari kelenjar keringat, asam lambung yang diproduksi oleh lambung, air susu dan juga saliva.

### 3. Pertahanan Selular

Pertahanan selular melibatkan sel-sel sistem imun untuk melawan mikroba. Sel-sel tersebut di temukan di sirkulasi darah dan ada juga di jaringan. Sel neutrofil, basofil, eosinofil, monosit dan sel NK merupakan sistem imun non spesifik yang ditemukan pada sirkulasi darah, sedangkan sel yang di temukan pada jaringan adalah sel makrofag dan sel mast.

### 4. Pertahanan Humoral

Pertahanan humoral disebut humoral dikarenakan melibatkan molekul-molekul yang larut untuk melawan mikroba. Molekul yang berperan adalah molekul yang berada di daerah yang sering dialui mikroba contohnya adalah molekul larut interferon (IFN), kateksidin, defensin dan sistem komplemen (Marliana dan Widhyasih, 2018).

## 2.2 Antigen

Antigen merupakan substansi dari suatu zat yang dapat merangsang munculnya suatu respon imun yang dapat dideteksi, berupa respon imun seluler dan respon imun humoral. Antigen juga dapat didefinisikan sebagai bahan bila dimasukkan ke dalam tubuh dapat membangkitkan respon imun baik secara respon imun seluler ataupun humoral. Antigen dapat masuk ke dalam tubuh melalui makanan, minuman, kotoran, debu atau polusi. Antigen dapat membuat reaksi alergi seperti asma atau eksim (Agustina, 2019).

Sistem imun mengenali suatu antigen dengan membedakan komponen imunogenik dari antigen tersebut yang jumlahnya terbatas. Imunogen dapat menginduksi sel B atau sel T ataupun keduanya. Antigen dapat diklasifikasikan berdasarkan etiologi, spesifitas, ketergantungan terhadap sel T dan sifat biokimiawi (Mus Rosdiana, 2023).

## 2.3 Antibodi

Imunitas dapat disebut dengan antibodi, antibodi ialah suatu senyawa glikoprotein yang mempunyai struktur tertentu yang diekskresikan oleh sel B yang sudah teraktivasi menjadi sel plasma berupa respon dari antigen dan reaktif antigen itu sendiri. Antibodi dapat juga disebut sebagai protein yang menempel pada sel limfosit B sehingga dapat mengenali antigen spesifik. Antibodi juga dapat disebut sebagai Immunoglobulin (Ig) karena antibodi mengandung protein  $\gamma$ -globulin, immunoglobulin dibentuk oleh sel plasma atau proliferasi sel B akibat rangsangan antigen (Agustina, 2019).

Imunoglobulin adalah substansi yang diidentifikasi sebagai molekul di dalam serum yang dapat menetralkan mikroorganisme penyebab infeksi. Molekul ini disintesis oleh sel B kemudian dibentuk 2 macam yaitu sebagai reseptor permukaan untuk mengikat antigen dan sebagai antibodi yang mengsekresikan ke dalam aciran ekstraseluler (Kresno Boedina Siti, 2010).

Saat ini imunoglobulin dikenal terdiri dari 5 kelas utama yaitu IgG, IgM, IgA, IgD, dan IgE, setiap kelas memiliki rantai berat yang spesifik. IgG memiliki rantai  $\gamma$  (G) sedangkan pada rantai berat IgM ialah rantai  $\mu$  (M) lalu pada IgA memiliki rantai berat  $\alpha$  (A), pada IgD memiliki rantai berat  $\delta$  (D) dan pada IgE memiliki rantai berat  $\epsilon$  (E). Sehingga imunoglobulin ini diberi nama sesuai dengan H-chain yang menyusunnya.

### **2.3.1 Imunoglobulin G (IgG)**

Di dalam serum orang dewasa normal IgG ialah 75% dari imunoglobulin total dan dijumpai dalam bentuk monomer. IgG ialah imunoglobulin utama yang terbentuk atas rangsangan antigen (Kresno Boedina Siti, 2010). Imunoglobulin G merupakan tulang punggung sistem kebal humoral yang timbul setelah IgM dan lebih kecil daripada IgM. Imunoglobulin G diproduksi lebih besar dari pada Imunoglobulin M (Marliana and Widhyasih, 2018).

IgG dibentuk 2-3 bulan setelah terinfeksi kemudian meninggi dalam waktu 1 bulan dan kemudian menurun secara perlahan-lahan, dan terdapat selama bertahun-tahun didalam tubuh dengan kadar yang rendah. IgG di dalam tubuh beredar didalam darah, sistem getah bening dan juga usus (Sakinah, 2019).

### 2.3.2 Imunoglobulin M (IgM)

Imunoglobulin M memiliki bentuk pentamer dan berukuran paling besar. IgM terdapat di intravaskular dan 10% dari total imunoglobulin di dalam serum. IgM merupakan imunoglobulin yang dibentuk pertama kali saat antigen masuk ke dalam tubuh, namun IgM memiliki respon yang pendek yaitu hanya beberapa hari lalu kemudian kembali menurun. Berbeda dengan IgG pada IgM tidak mampu menembus plasenta sehingga jika pada darah bayi terdapat IgM pertanda adanya infeksi pada bayi tersebut (Aliviamaita and Puspitasari, 2020).

### 2.4 Teknik Deteksi Antigen-Antibodi Prinsip Imunokromatografi (ICT)

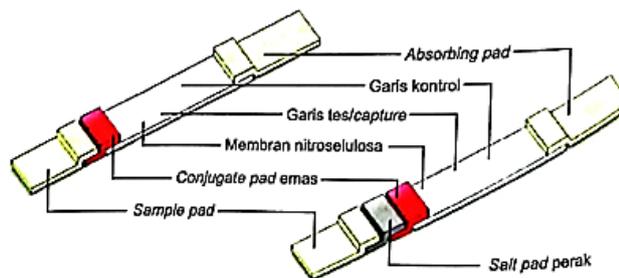
Imunokromatografi berasal dari kata imunologi dan kromatografi. Imunologi merupakan cabang ilmu kesehatan yang mencakup tentang semua aspek sistem kekebalan tubuh terutama dalam identifikasi antigen atau antibodi. Sedangkan kromatografi ialah teknik dalam memisahkan molekul berdasarkan perbedaan pola pergerakan antara fase gerak dan fase diam untuk memisahkan molekul yang berada di larutan. Molekul terlarut dalam fase gerak akan melewati membran nitroselulosa/kolom sebagai fase diam. Sehingga imunokromatografi merupakan teknik pemisahan dan identifikasi antigen atau antibodi yang terlarut dalam sebuah sampel.

Metode ini didasari dengan dasar *Enzyme Immunoassay* dan tidak berbeda jauh dengan metode ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*). Perbedaan yang terlihat ialah Imunokromatografi (ICT) dilakukan pada kertas kromatografi/nitroselulosa, sedangkan pada ELISA dilakukan pada tabung/plate mikrotiter. Kertas kromatografi biasa disebut dengan *test strip* karena bentuknya seperti stri, baik dalam kaset maupun tanpa kaset (Alfian, 2023).

### 2.4.1 Komponen Imunokromatografi (ICT)

Komponen imunokromatografi terdiri dari :

1. *Sample Pad* sebagai spons, tempat sampel meresap dan menyimpan kelebihan cairan sampel. Membran *fiber glass* biasanya digunakan sebagai penyusun *sample pad*.
2. *Conjugate (detector) pad* biasanya tersusun dari membran nitroselulosa yang berperan sebagai area pengendapan antibodi deteksi (monoklonal) yang dikonjugasikan partikel koloid emas atau mikropartikel berwarna.
3. Garis tes yakni area pengikat antibodi *capture* (monoklonal) yang berikatan dengan kompleks santigen-antibodi.
4. Garis kontrol yakni area antibodi poliklonal yang berperan dalam mengikat kompleks antigen-antibodi bebas yang tidak berikatan pada garis test atau antibodi konjugat bebas.
5. *Absorbing pad* yakni sebagai penyerap sisa cairan (Alfian, 2023)

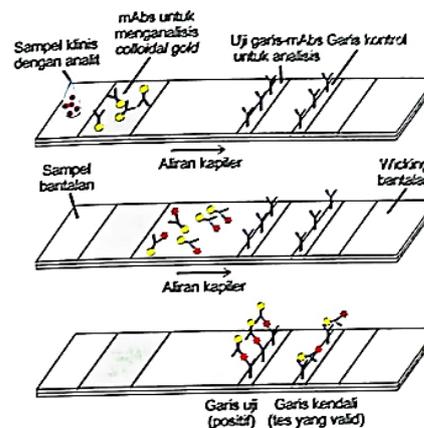


**Gambar 2.1** Komponen Imunokromatografi (Alfian, 2023)

### 2.4.2 Prinsip Kerja Alat Imunokromatografi

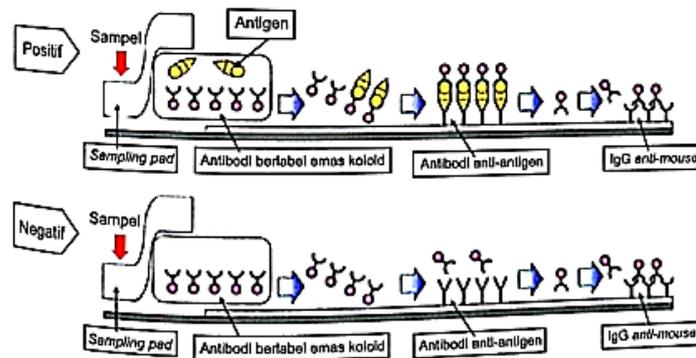
Prinsip kerja alat imunokromatografi ialah untuk penentuan antigen. Berikut adalah langkah-langkahnya :

1. Sampel cair diteteskan pada *sampel pad* kemudian antigen dalam sampel akan bergerak membentuk imunokompleks dengan antibodi berlabel emas koloid (*colloidal gold-labeled antibody*).



**Gambar 2.2** Skema *strip test* imunokromatografi (M Rosdiana, 2023)

2. Senyawa kompleks tersebut bergerak bersama dengan cairan sampel ketika terjadi kontak dengan antibodi yang menempel pada membran yang akan terbentuk senyawa imunokompleks dengan antibodi bergerak yang menghasilkan garis berwarna ungu merah.
3. Pemeriksaan dikatakan valid apabila muncul garis pada daerah kontrol, baik dengan garis test berwarna (positif) atau garis test tidak timbul warna (negatif) apabila tidak muncul garis pada kontrol, pemeriksaan dikatakan invalid dan harus diulang, terbentuknya garis ungu pada area test menunjukkan hasil positif.



**Gambar 2.3** Proses Reaksi Immunokromatografi (M.Rosdiana, 2023)

## 2.5 Demam Berdarah Dengue

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus dengue yang banyak di temukan di wilayah tropis dan subtropis terutama di daerah Asia Tenggara (Candra, 2010). DBD ialah suatu penyakit akut dengan manifestasi pendarahan yang dapat menimbulkan syok, penyakit ini salah satu jenis penyakit menular yang sangat berbahaya dan dapat menimbulkan kematian dalam waktu singkat dan juga sering menimbulkan wabah (Asep, 2014).

DBD pertama kali ditemukan pada abad ke-18 dan memengaruhi Asia, Afrika, dan Amerika Utara. Sekitar 50 juta infeksi dengue terjadi di seluruh dunia setiap tahun. Indonesia yang memiliki iklim tropis yang cocok untuk pertumbuhan nyamuk seperti *Aedes aegypti*. Penularan virus ini terjadi selama musim hujan karena penampungan air hujan akan menjadi tempat perkembangbiakan nyamuk (sitasi).

Demam berdarah dengue menyerang semua golongan umur yang sampai saat ini penyakit tersebut lebih menyerang anak-anak namun beberapa dekade terakhir

ini timbul kecenderungan kenaikan proporsi penderita penyakit demam berdarah dengue pada orang dewasa (Pradana *et al.*, 2021).

### 2.5.1 Virus Dengue

Penyebab penyakit yang sering disebut DBD atau Demam Berdarah Dengue adalah Virus Dengue. Virus Dengue merupakan RNA virus nukleokapsid ikosahedral yang dibungkus oleh kapsul lipid (Asep, 2014). Virus dengue termasuk dalam *family Flaviviridae* dan mempunyai 4 serotipe yang berbeda yakni DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4 (Studi *et al.*, 2022). Penyebaran virus dengue dipengaruhi oleh faktor iklim seperti curah hujan, suhu dan kelembaban. Kelangsungan hidup nyamuk lebih lama jika tingkat kelembaban tinggi contohnya pada musim hujan, tingginya kejadian DBD juga dapat dipengaruhi oleh kepadatan penduduk yang meningkat (Pradana *et al.*, 2021).

### 2.5.2 Vektor

Vektor utama dengue di Indonesia ialah *Aedes aegypti* betina dan juga *Aedes albopictus* betina. Dari kedua jenis nyamuk ini yang paling dominan ialah jenis *Aedes aegypti* betina. Setelah selesai menghisap darah manusia, nyamuk ini akan membawa virus dengue dari penderita didalam kelenjar ludah nyamuk tersebut, sehingga virus ini dapat ditularkan saat nyamuk tersebut menghisap darah manusia lainnya (Wowor, 2013). Ciri-ciri nyamuk *Aedes aegypti* yang dapat menyebabkan penyakit demam berdarah dengue ialah :

- 1) Ukuran badan kecil, berwarna hitam dengan bintik-bintik putih di tubuhnya.
- 2) Hidup di dalam dan di luar lingkungan rumah.
- 3) Menghisap darah pada siang hari.

- 4) Hinggap di pakaian yang bergantung di dalam rumah.
- 5) Bertelur di genangan air jernih di dalam rumah seperti bak mandi, tempayan, vas bunga, dan di sekitar lingkungan luar rumah.



**Gambar 2.4** Nyamuk *Aedes aegypti* betina.

(Sumber : Isna dan Sjamsul, 2021)

### 2.5.3 Cara Penularan

Virus dengue ditularkan pada manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* dan juga beberapa spesies lain. Nyamuk jenis *Aedes* ini didalam tubuhnya mengandung virus dengue ketika menggigit manusia yang sedang mengalami viremia yaitu 2 hari sebelum mengalami demam sampai 5 hari setelah demam muncul, virus yang berada di dalam kelenjar liur mulai berkembang biak dalam rentang waktu 8-10 hari atau disebut *extrinsic incubation period* sebelum virus itu dapat ditularkan kepada manusia lain pada gigitan selanjutnya. Sehingga didalam tubuh manusia yang terinfeksi memerlukan waktu *intrinsic incubation period* selama 4-6 hari sebelum menimbulkan penyakit demam berdarah dengue (Asep, 2014).

#### 2.5.4 Gambaran Klinis

##### 1. Fase Demam

Mengalami demam mendadak tinggi ialah gejala yang sering terjadi, demam ini berlangsung selama 2-7 hari disertai facial flushing, eritema kulit, nyeri diseluruh tubuh, mialgia, artalgia, dan sakit kepala, anoreksia, mual dan muntah. Pada fase viremia dengan suhu tinggi sering terjadi pada hari ketiga sampai empat hari pertama. Manifestasi yang sering terjadi ialah seperti epistaksis, pendarahan gusi.

##### 2. Fase kritis

Pada fase kritis umumnya terjadi penurunan suhu tubuh hingga  $37,5 - 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  dan umumnya terjadi saat hari ke 3 -7 perjalanan penyakit. Pada fase ini biasanya terjadi kebocoran plasma berlangsung selama 24-48 jam, saat demam mereda resiko terjadinya manifestasi berat akibat kebocoran plasma meningkat.

##### 3. Fase kovalensens (reabsorpsi)

Fase kritis telah terlewati maka berhentinya kebocoran plasma dan mulai terjadi pengambilan cairan dari ekstrasvaskular ke intravaskular lalu memasuki fase kovalensens yaitu dengan ciri penderita merasa sudah membaik, tanda vital mulai stabil kadar hematokrit kembali normal dan munculnya ruam kovalensen dengue. Ruam ini muncul sekitar 2-3 hari setelah defervesens, ruam ini ditandai dengan bercak petekie yang tidak memucat saat ditekan (Kementrian Kesehatan RI, 2020).

### 2.5.5 Diagnosis

Berdasarkan kriteria *World Health Organization* (WHO) tahun 2011 diagnosis demam berdarah dengue di tegakkan bila terjadi :

1. Demam mendadak dengan suhu tinggi selama 2-7 hari
2. Terjadi manifestasi pendarahan yang dapat berupa petekie, tes uji tourniquet positif, ekimosis, pendarahan dari mukosa seperti pendarahan gusi, saluran pencernaan, tempat injeksi atau pendarahan dari lainnya.
3. Jumlah kadar trombosit kurang dari  $100.000 \text{ sel/mm}^3$
4. Dan satu tanda-tanda kebocoran plasma yaitu :
  - a. Penigkatan hematokrit lebih dari sama dengan 20% dibandingkan standart sesuai dengan jenis kelamin dan umur.
  - b. Terjadi penurunan hematokrit lebih dari 20% setelah mendapatkan terapi dibandingkan dengan hasil hematokrit sebelumnya.
  - c. Kebocoran plasma seperti efusi pleura, hipoproteinemia atau hipoalbuminemia (Kementrian Kesehatan RI, 2020).

### 2.5.6 Sistem Respon Imun

Patogenesis dari infeksi virus dengue melibatkan limfosit T baik T helper atau CD4 dan T-sitotoksin yaitu CD8 berperan dalam respon imun seluler pada virus dengue. T-helper yaitu TH 1 akan memproduksi interferon  $\gamma$ , IL-2 dan limfokin, sedangkan TH 2 memproduksi IL-3, IL-5, IL-6, dan IL-10 (Wowor, 2013).

Respon imunitas humoral dimediasi oleh sel B dimana kompleks imun IgM ditemukan pada dinding pembuluh darah pada pasien DBD, terdapat 2 macam antibodi sel yaitu IgM dan IgG. Kompleks imun yang menempel akan

meningkatkan penghancuran platelet melalui retikuloendotelial yang dapat menyebabkan terjadinya trombositopenia pada fase syok oleh sebab itu level IgM terutama pada IgM alami spesifik sangat berpengaruh terhadap prognosis dari infeksi demam berdarah dengue. IgM ialah antibodi yang terbentuk setelah stimulasi antigen dan IgG merupakan respon awal terhadap antigen. Sehingga hal tersebut menyebabkan IgM lebih tinggi pada paparan pertama dari pada IgG pada paparan kedua (Manuaba, Sutirtayasa dan Dewi, 2013).

### **2.5.7 Pemeriksaan Laboratorium**

**Pemeriksaan Laboratorium** diperlukan untuk mengetahui apakah tubuh terkena Demam Berdarah Dengue atau tidak. Pemeriksaan yang sering dilakukan adalah Tes Darah Lengkap, serologi dan Identifikasi virus. Pemeriksaan tes darah lengkap dilakukan untuk menskrining penderita Demam berdarah dengue yaitu dengan pemeriksaan kadar hemoglobin, kadar hematokrit, jumlah trombosit dan hapusan darah tepi (HDT) (Sakinah, 2019).

Pemeriksaan serologi yaitu berupa NS1 dan imunoglobulin G dan M ditujukan untuk mendeteksi antibodi spesifik pada virus dengue secara cepat. Untuk saat ini pemeriksaan serologis menggunakan metode prinsip imunokromatografi sehingga pemeriksaan lebih cepat kurang lebih 15 menit hasil pun sudah didapatkan. Identifikasi virus yakni identifikasi virus menggunakan teknik *fluorescence antibody* secara tidak langsung dengan menggunakan antibodi monoclonal.

### 2.5.8 Pencegahan

Pencegahan penyakit demam berdarah dengue tergantung pada pengendalian vektornya, berikut beberapa metode pengendalian penyakit demam berdarah dengue :

1. Pengendalian lingkungan merupakan upaya pengelolaan lingkungan untuk mengurangi atau menghilangkan habitat perkembangan nyamuk vektor. Metode tersebut antara lain dengan pemberantasan sarang nyamuk, pengelolaan sampah padat, modifikasi tempat perkembangbiakan nyamuk hasil samping kegiatan manusia, dan perbaikan desain rumah. Pencegahan yang dapat dilakukan masyarakat yaitu dengan melakukan gerakan 3M (menguras, menutup, dan menimbun) contohnya menguras bak mandi, menutup penampungan air, dan menimbun kaleng-kaleng bekas.
2. Pengendalian biologis yakni upaya pemanfaatan agent biologi untuk pengendalian vektor demam berdarah dengue. Anget yang digunakan yakni mengendalikan larva vektor demam berdarah dengue contohnya kelompok bakteri, predator ikan pemakan jentik dan cyclops.
3. Pengendalian kimiawi merupakan upaya dilakukan pengasapan/*fogging* dengan menggunakan *malathion* dan *fenthion*, berguna untuk mengurangi kemungkinan penularan sampai batas waktu tertentu memberikan bubuk abate (*temephos*), kemudian memasang obat nyamuk (Pradana *et al.*, 2021)