


# Anggun Dwi Nevi Hasaniatul Rohmah

## GAMBARAN C-REACTIVE PROTEIN PADA PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE DI RUMAH SAKIT ISLAM JOMBANG

 Quick Submit

 Quick Submit

 Psychology

---

### Document Details

Submission ID

trn:oid:::1:3004764291

Submission Date

Sep 11, 2024, 3:05 PM GMT+4:30

Download Date

Sep 11, 2024, 3:09 PM GMT+4:30

File Name

TI\_Anggundnhr\_turnit\_new\_-\_Anggun\_Dwi\_Nevi\_Hasaniatul\_Rohmah.pdf

File Size

1.0 MB

47 Pages




8,453 Words

58,098 Characters

# 10% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

## Top Sources

- 10%  Internet sources
- 3%  Publications
- 3%  Submitted works (Student Papers)

---

## Integrity Flags

### 0 Integrity Flags for Review

No suspicious text manipulations found.

Our system's algorithms look deeply at a document for any inconsistencies that would set it apart from a normal submission. If we notice something strange, we flag it for you to review.

A Flag is not necessarily an indicator of a problem. However, we'd recommend you focus your attention there for further review.

## Top Sources

- 10% Internet sources
- 3% Publications
- 3% Submitted works (Student Papers)

## Top Sources

The sources with the highest number of matches within the submission. Overlapping sources will not be displayed.

1	Internet		
		jurnal.fk.unand.ac.id	3%
2	Internet		
		repository.itskesicme.ac.id	2%
3	Internet		
		journal.thamrin.ac.id	1%
4	Internet		
		repo.stikesicme-jbg.ac.id	1%
5	Internet		
		ecampus.poltekkes-medan.ac.id	1%
6	Student papers		
		Badan PPSDM Kesehatan Kementerian Kesehatan	1%
7	Internet		
		www.detik.com	0%
8	Internet		
		journal.universitaspahlawan.ac.id	0%
9	Internet		
		repository.umkla.ac.id	0%
10	Student papers		
		Forum Perpustakaan Perguruan Tinggi Indonesia Jawa Timur	0%
11	Internet		
		text-id.123dok.com	0%

12	Internet	perpusnwu.web.id	0%
13	Internet	vdocuments.pub	0%
14	Internet	digilib.unisayogya.ac.id	0%
15	Internet	eprintslib.ummgl.ac.id	0%
16	Internet	databoks-series.katadata.co.id	0%

5

**KARYA TULIS ILMIAH****GAMBARAN C-REACTIVE PROTEIN PADA PASIEN DEMAM  
BERDARAH DENGUE DI RUMAH SAKIT ISLAM JOMBANG**

**ANGGUN DWI NEVI HASANIATUL ROHMAH**  
**211310034**

2

**PROGRAM STUDI DIII TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS**  
**FAKULTAS VOKASI**  
**INSTITUT TEKNOLOGI SAINS DAN KESEHATAN**  
**INSAN CENDEKIA MEDIKA JOMBANG**  
**2024**

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit yang disebabkan melalui gigitan nyamuk Aedes yang telah terinfeksi virus dengue menggigit mereka dan menularkannya pada host. Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) saat ini menjadi permasalahan kesehatan di Indonesia karena sering menimbulkan Kejadian Luar Biasa (KLB). Perkembangan penyakit ini sangat cepat dan menyebabkan kematian dalam waktu yang singkat (Bedah, Mahmudah, dan Putri 2019). Demam Berdarah Dengue juga dikenal dengan *Dengue Haemorrhagic Fever* (DHF) ini ditandai dengan terjadinya pembesaran plasma yang dapat menuju kepada kondisi berat yang disebut dengan *Dengue Shock Syndrome* (DSS), sehingga dapat menyebabkan kematian atau dapat sembuh jika diterapi dengan cepat dan tepat (Sholihah dkk. 2022).

Berdasarkan studi dari *World Health Organization* (WHO) memperkirakan sekitar 2,5 milyar atau 40% penduduk dunia dinegara tropis dan subtropis beresiko tinggi terinfeksi virus dengue (Mahardika dkk. 2023). Data dari Kementrian Kesehatan RI (Kemenkes RI) tahun 2020, kasus Demam Berdarah Dengue (DBD) di Indonesia yang dilaporkan tercatat sebanyak 108.303 kasus jumlah ini menurun dibandingkan pada tahun 2019 yang sebesar 138.127 kasus dengan *incidence Rate* sebesar 40 per 100.000 penduduk (Sholihah dkk. 2022). Namun, berdasarkan data Dinas Kesehatan Jawa Timur, jumlah kasus Demam Berdarah Dengue (DBD) di Indonesia kembali meningkat pada tahun 2022, mencapai 131.265 kasus. Provinsi Jawa Timur menempati peringkat

kedua dengan jumlah kasus DBD tertinggi di seluruh Indonesia. (Mustafidah and Purnama 2024). Pada akhir tahun 2023 kepala Dinkes Jombang Budi Nugroho menyatakan bahwasannya, kasus DBD pada tahun 2023 di daerah jombang mengalami penurunan drastis dibandingkan tiga tahun belakangan, dimana pada tahun 2020 ada 142 kasus DBD, tahun 2021 dengan 76 kasus dan pada tahun 2022 dengan 117 kasus DBD di Kabupaten Jombang (Fridianto.2024). Plt Kadinkes Jombang Syaiful Anwar mengatakan, sejak awal Januari sampai 6 Maret 2024, warga Jombang yang terjangkit DBD mencapai 146 orang pada tahun 2024. Dari jumlah itu, 9 orang meninggal dunia karena virus dengue (Budianto. 2024).

Penegakan diagnosis Demam Berdarah Dengue (DBD) menurut WHO dapat dilakukan dengan melihat gambaran klinis yang khas untuk Demam Berdarah Dengue. Pengelompokan dilakukan sesuai derajat klinis, sehingga dapat melakukan penanganan yang tepat dan prognosis dapat diketahui. Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan infeksi demam akut yang disebabkan oleh nyamuk *Aedes Aegypti*, dimana infeksi ini dapat menyebabkan inflamasi dalam tubuh (Sholihah dkk. 2022). Pada suatu infeksi, terjadinya proses inflamasi yang menghasilkan sitokin yang merupakan simulator inti dari produksi protein fase akut, termasuk protein C-Reaktif (*C-Reactive Protein = CRP*). Pada respons inflamasi akut, kenaikan konsentrasi komponen akan berbeda-beda sesuai dengan penyebabnya. Dengan demikian pasien demam dapat memiliki kadar CRP yang berbeda pula. Variasi ini menunjukkan bahwa produksi protein fase akut tergantung pada perbedaan sitokin spesifik dan patofisiologi penyebab yang mendasari. Oleh karena itu,

CRP mungkin dapat digunakan sebagai alat bantu diagnostik pada demam akut seperti DBD yang terjangkau, cepat dan murah (Bedah dkk. 2019). Pemeriksaan CRP juga dapat digunakan untuk menentukan peradangan yang ditimbulkan karena adanya infeksi virus seperti Demam Berdarah Dengue (DBD). Hal ini dapat membantu dalam menentukan perkembangan penyakit serta melihat efektivitas pengobatan maupun terapi yang telah diberikan oleh klinisi (Iskandar et al. 2021). Kadar CRP dapat dipengaruhi oleh tingkat keparahan penyakit, kadar CRP akan meningkat dalam waktu yang relatif singkat setelah terjadi reaksi peradangan akut atau kerusakan dan menurun dengan cepat ketika rangsangan sudah hilang, namun akan terus meningkat jika rangsangan terus berlanjut (Salsabila dkk. 2023).

Berdasarkan hasil penelitian Sholihah (2022) terkait kadar *C-Reactive Protein* pada pasien DBD diperoleh persentase jumlah sampel dengan kadar CRP abnormal adalah 63,33%, sedangkan persentase sampel dengan kadar normal yakni 36,67%. Hasil penelitian tersebut berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Bedah dkk (2019) yang hanya memperoleh persentase hasil CRP pada pasien DBD yakni 34%. Seperti yang dijelaskan oleh beberapa jurnal maupun artikel kadar CRP dapat dipengaruhi oleh derajat keparahan penyakit, dimana CRP akan meningkat dalam waktu yang relatif singkat setelah terjadinya reaksi radang akut atau kerusakan, tetapi akan menurun dengan cepat bila stimulus telah hilang. Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Angriany (2021) yang menyatakan bahwa median kadar CRP kasus berat 96,15 (4,9-436,6) sedangkan kasus tidak berat 3,35 (0,02-263,1) dengan luas AUC pada pemeriksaan kadar CRP terhadap



derajat COVID-19 sebesar 87,3%. Data ini dapat digunakan karena masih merupakan infeksi virus, tetapi perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang hubungan kadar CRP dengan derajat keparahan DBD (Sholihah dkk. 2022).

Departemen Kesehatan RI mengerahkan beberapa upaya dalam mencegah penyebaran wabah Demam Berdarah Dengue di Indonesia, salah satunya program 3M Plus yakni menguras, menutup, memanfaatkan kembali. Menguras diartikan sebagai kegiatan membersihkan dan menguras wadah penampungan air. Menutup merupakan aktifitas menutup rapat wadah penampungan air agar tidak menjadi sarang perkembangbiakan nyamuk. Memanfaatkan kembali berarti menggunakan barang bekas yang dapat menjadi sarang nyamuk (Ekawati dkk. 2022). Adapun langkah penting dalam upaya pemberantasan Demam Berdarah Dengue yaitu dengan memberikan penyuluhan kepada masyarakat yang intensif mengenai Pemberantasan Sarang Nyamuk (PSN). Pokok – pokok pesan penyuluhan yang disampaikan meliputi pengenalan tanda-tanda, gejala dan cara pencegahan penularan Demam Berdarah Dengue dirumah serta dilingkungan sekitar agar masyarakat lebih menerapkan pola hidup sehat (Mahardika dkk. 2023).

Berdasarkan uraian latar belakang di atas peneliti ingin melakukan penelitian mengenai gambaran *C-Reactive Protein* pada pasien Demam Berdarah Dengue.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka dapat dirumuskan masalah penelitian yaitu “Bagaimana gambaran *C-Reactive Protein* pada pasien demam berdarah dengue di Rumah Sakit Islam Jombang?”

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran *C-Reactive Protein* pada pasien demam berdarah dengue di Rumah Sakit Islam Jombang.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi mahasiswa dan juga pembaca lainnya mengenai gambaran *C-Reactive Protein* pada pasien demam berdarah dengue serta dapat menambah keterampilan mahasiswa dalam pemeriksaan *C-Reactive Protein*.

### 1.4.2 Manfaat praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan masyarakat agar menerapkan pola hidup sehat serta lebih berhati-hati dalam mengenal tanda-tanda, gejala dan cara pencegahan terjadinya infeksi Demam Berdarah Dengue yang dapat menyebabkan terjadinya inflamasi dalam tubuh.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Konsep Dasar Penyakit DBD

##### 2.1.1 Pengertian DBD

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh virus *dengue* yang merupakan virus RNA untai positif yang berada di gugus *Flavivirus* yang terdiri atas empat serotipe (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4), dimana virus ini ditularkan melalui vector nyamuk *Aedes aegypti* atau *Aedes albopictus* (Renowati dan Sefridana 2020). Virus *dengue* ini menyerang sistem kekebalan tubuh, sehingga dapat menurunkan daya tahan tubuh dalam waktu singkat (Mustafidah dan Purnama 2024).



Gambar 2.1 Nyamuk *Aedes aegypti*

Sumber gambar : <https://images.app.goo.gl/X1r4nbMLvdHDX7Sp8>

Pada gambar 2.1 terdapat ciri-ciri nyamuk *Aedes aegypti* yaitu :

1. Sayap dan badannya belang-belang atau bergaris-garis hitam putih
2. Berkembang biak di air jernih yang tidak beralaskan tanah seperti bak mandi dan barang barang yang menampunya air.

3. Jarak terbang  $\pm$  100 m
4. Tahan terhadap suhu panas dan kelembaban tinggi (Sakinah 2019).

Demam Berdarah Dengue (DBD) menurut (Indriyani and Gustawan 2020) adalah infeksi virus dengan tanda adanya kebocoran plasma darah (*plasma leakage*). Tahap awal demam berdarah dapat menyerupai demam dengue biasa (demam dengan suhu berkisar 39-40°C dan bifasi). Pada DBD diketahui terjadi perubahan pada faal hemostasis dan *plasma leakage*. Tanda dari kelainan tersebut terlihat dari penurunan kadar trombosit darah (trombositopenia) dan peningkatan kadar hematokrit.

Penyakit Demam Berdarah (DBD) dapat dijumpai di hampir setiap belahan dunia di Negara tropic dan subtropik. Kejadian Luar Biasa (KLB) dengue sering terjadi ketika terdapat peningkatan intensitas curah hujan yang menyebabkan peningkatan aktivitas vector dengue. Penyakit ini telah lama menjadi penyakit menular yang menjadi salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia. Beberapa faktor yang mempengaruhi kejadian demam berdarah dengue yaitu status gizi, umur, keberadaan vektor, domisili dan pola hidup lainnya (Podung, dkk 2021).

Demam Berdarah Dengue (DBD) ringan merupakan penyakit yang menunjukkan beberapa gejala seperti, suhu tubuh yang tinggi, nyeri tulang sendi dan otot, sakit kepala, leukopenia dan ruam (Hermania dan Hary Cahyati 2023). Sedangkan penyakit demam berdarah yang parah atau juga dikenal sebagai *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) dapat menyebabkan pendarahan serius, penurunan tekanan darah yang tiba-tiba drastis dan bahkan bisa berujung kematian (Prasetyo, dkk 2023). Hal ini menjadikan

infeksi dengue menjadi sangat penting bagi tenaga kesehatan untuk mampu mengidentifikasi infeksi *dengue* guna memprediksi kemungkinan terjadi kasus dengue yang parah (berat) pada pasien.

### 2.1.2 Etiologi DBD

Penyebab penyakit demam berdarah adalah virus dengue. Sampai saat ini dikenal ada 4 *serotipe* virus yaitu:

1. Dengue 1 (DEN 1) diisolasi oleh Sabin pada tahun 1944
2. Dengue 2 (DEN 2) diisolasi oleh Sabin pada tahun 1944
3. Dengue 3 (DEN 3) diisolasi oleh Sather
4. Dengue 4 (DEN 4) diisolasi oleh Sather

Virus tersebut termasuk dalam grup B Arthropod borne viruses (arboviruses). Keempat tipe virus tersebut telah ditemukan di berbagai daerah di Indonesia dan yang terbanyak adalah tipe 2 dan tipe 3. Penelitian di Indonesia menunjukkan *dengue* tipe 3 merupakan *serotipe* virus yang dominan menyebabkan kasus yang berat (Sukohar 2019). Penyakit ini ditandai dengan 4 manifestasi klinis utama yaitu demam tinggi, fenomena hemorrhagic, sering dengan hepatomegali dan pada kasus berat disertai tanda-tanda kegagalan sirkulasi. Pada penderita DBD dapat mengalami syok hipovolemik akibat kebocoran plasma (Nasution 2022).

### 2.1.3 Patofisiologi DBD

Demam berdarah dengue (DBD) disebabkan oleh etiologi virus yang sama, namun memiliki patofisiologi berbeda sehingga memiliki gejala klinis yang berbeda pula. Dasar DBD yaitu adanya kebocoran plasma (*plasma leakage*) yang disebabkan oleh proses imun (Indriyani dan Gustawan 2020).

Inokulasi virus dengue kedalam dermis, akan menginfeksi terutama sel *Langerhans* dan keratinosit. Infeksi ini akan menyebabkan munculnya respon tubuh berupa humoral maupun selular, yaitu antibodi netralisasi, antibodi hemagglutinin dan antibodi komplemen, antibodi yang muncul pada umumnya adalah immunoglobulin G (IgG) dan immunoglobulin M (IgM), pada infeksi primer antibodi tersebut mulai terbentuk sedangkan pada infeksi sekunder antibodi yang telah ada akan meningkat.

Virus dengue yang masuk kedalam tubuh manusia akan berkembang biak di dalam sel retikuloendotelial kemudian menyebar melalui darah (viremia primer) dan menginfeksi terutama makrofag jaringan di beberapa organ yang berlangsung 5-7 hari (Melly dan Anggraini 2022). Setelah didigesti oleh makrofag, makrofag tersebut secara otomatis menjadi antigen presenting cell (APC) dan mengaktifkan sel T-helper. Sel T-helper yang telah aktif menyebabkan sel makrofag lainnya akan bertemu dan memfagositkan lebih banyak virus *dengue*. Dilanjutkan dengan sel T-helper yang akan mengaktifkan sel T-sitotoksik yang akan menghancurkan (lisis) makrofag (yang memfagositosis virus) dan akhirnya mengaktivasi sel B untuk melepas antibodi. Seluruh



rangkaian proses ini menyebabkan terlepasnya mediator-mediator inflamasi dan menyebabkan beberapa gejala sistemik (Indriyani dan Gustawan 2020).

#### 2.1.4 Karakteristik dan gejala DBD

Karakteristik Demam Berdarah Dengue (DBD) yakni:

##### 1. Demam

Terjadi demam tinggi yang mendadak, terus menerus, berlangsung 2-7 hari. Akhir fase demam setelah hari ke-3 saat demam mulai menurun, pada fase tersebut dapat terjadi syok. Demam hari ke-3 sampai hari ke-6 merupakan fase kritis terjadinya syok (Sukhohar 2019).

##### 2. Tanda Tanda Pendarahan

Penyebab pendarahan pada pasien DBD adalah vaskulopati trombositopenia dan gangguan fungsi trombosit, serta koagulasi intravascular yang menyeluruh. Jenis pendarahan yang terbanyak adalah pendarahan kulit seperti uji tourniquet positif. Ptekie dapat muncul pada hari-hari pertama demam tetapi dapat pula dijumpai pada hari ke-3 demam (Sukhohar 2019).

##### 3. *Hepatomegaly* (pembesaran hati)

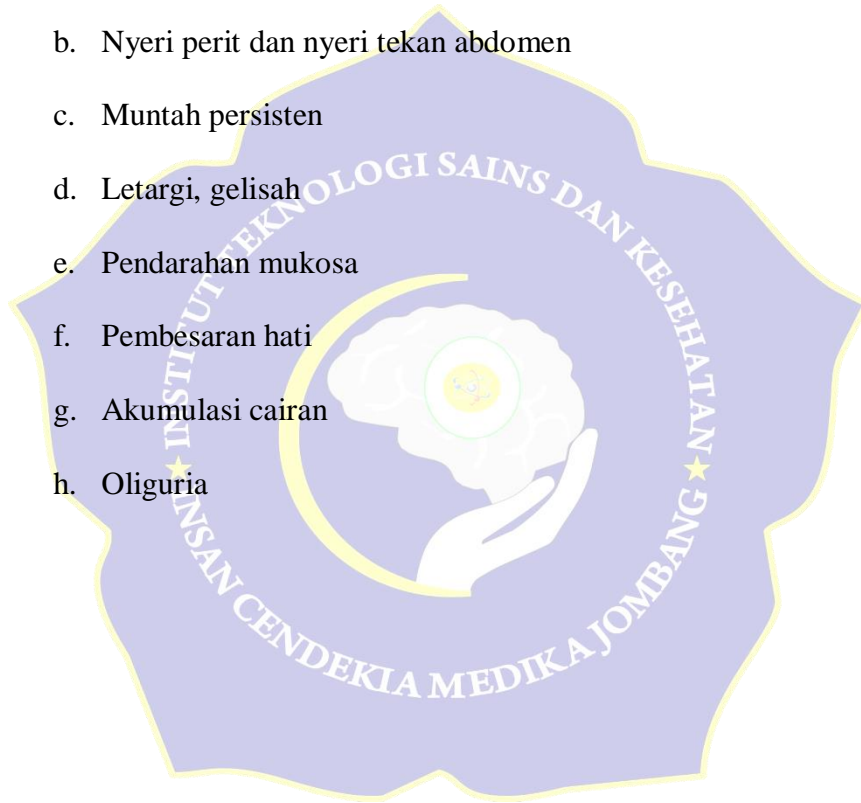
Pembesaran hati pada umumnya dapat ditemukan pada pemulaan penyakit, bervariasi dari hanya sekedar dapat diraba (*just palpable*) sampai 2-4cm dibawah lekungan iga kanan dan dibawah procecus xifoideus. Proses pembesaran hati ini dapat meramalkan perjalanan penyakit DBD. Derajat pembesaran hati tidak sejajar dengan beratnya

penyakit, namun nyeri tekan hipokondrium kanan disebabkan oleh peregangan kapsul hati (Sukhohar 2019).

#### 4. Syok

Tanda bahaya (*warning sign*) untuk mengantisipasi kemungkinan terjadinya syok pada penderita DBD dapat dilihat dari tanda-tanda dan gejalanya, seperti:

- a. Demam menurun namun keadaan penderita memburuk
- b. Nyeri perit dan nyeri tekan abdomen
- c. Muntah persisten
- d. Letargi, gelisah
- e. Pendarahan mukosa
- f. Pembesaran hati
- g. Akumulasi cairan
- h. Oliguria





### 2.1.5 Klasifikasi DBD

Klasifikasi dengue menurut WHO tahun 2011, yaitu *dengue fever* (DF) dan derajat DHF I-IV (Marvianto dkk. 2023)

Gambar 2.2 Klasifikasi infeksi *dengue* dan pembagian derajat keparahan DHF menurut WHO.

DF/DHF	Derajat	Tanda dan Gejala	Pemeriksaan Penunjang
DF		Demam disertai dua dari gejala berikut : Nyeri kepala Nyeri retro-orbita Mialgia Arthralgia Ruam Manifestasi pendarahan Tanpa bukti kebocoran plasma.	Leukopenia (leukosit $\leq 5000$ sel/mm <sup>3</sup> ). Trombositopenia (platelet $< 150.000$ sel/mm <sup>3</sup> ). Peningkatan hematokrit (5%-10%). Tanpa bukti kehilangan plasma.
DHF	I	Demam dan manifestasi pendarahan ( <i>test tourniquet positif</i> ) dan terdapat bukti kebocoran plasma.	Trombositopenia $< 100.000$ sel/mm <sup>3</sup> , peningkatan hematokrit $\geq 20\%$ .
DHF	II	Sama seperti pada derajat I ditambah pendarahan spontan.	Trombositopenia $< 100.000$ sel/mm <sup>3</sup> , peningkatan hematokrit $\geq 20\%$ .
DHF*	III	Sama seperti pada derajat I dan II ditambah kegagalan sirkulasi (nadi lemah, tekanan nadi rendah [ $\leq 20$ mmHg], hipotensi, gelisah).	Trombositopenia $< 100.000$ sel/mm <sup>3</sup> , peningkatan hematokrit $\geq 20\%$ .
DHF*	IV	Sama seperti pada derajat III ditambah tanda syok dengan tekanan darah dan nadi yang tidak terdeteksi.	Trombositopenia $< 100.000$ sel/mm <sup>3</sup> , peningkatan hematokrit $\geq 20\%$ .

\* : DHF derajat III dan IV termasuk *Dengue Shock Syndrome* (DSS)

Sumber : (Marvianto dkk. 2023)

## 2.2 *C-Reactive Protein*

### 2.2.1 Definisi *C- Reactive Protein*

*C-Reactive Protein* (CRP) adalah penanda inflamasi dan salah satu protein fase akut yang disintesis di hati untuk memantau secara non-spesifik penyakit lokal maupun sistemik. Kadar CRP meningkat setelah adanya trauma, infeksi bakteri, dan inflamasi. Sebagai biomarker, CRP dianggap sebagai respon peradangan fase akut yang mudah dan murah untuk diukur dibandingkan dengan penanda inflamasi lainnya. CRP juga dijadikan sebagai penanda prognostik untuk inflamasi. Pemeriksaan CRP dapat membantu klinisi dalam memutuskan pemberian antibiotik (Siti Nuraeni dkk. 2022).

CRP pertama kali di deskripsikan oleh Tilled dan Francis pada tahun 1930. Mereka menyebutkan bahwa sera penderita infeksi akut akan membentuk presipitat dengan ekstra non-protein dari *Pneumococcus* yang dikenal sebagai C-Polysaccharide yang mengandung ion kalsium. Protein yang ini menyebabkan reaksi presipitasi dinamakan (CRP) *C-Reactive Protein* (Sembiring 2021).

Peningkatan kadar CRP terjadi pada sekitar 70 keadaan penyakit, termasuk septicemia dan meningitis pada neonatus, hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia, obesitas, infeksi pada pasien immunosupresi, luka bakar, dengan komplikasi infeksi, infeksi pasca operasi yang serius, infark miokard, tumor ganas, penyakit ginjal dan penyakit reumatik. Pengukuran CRP juga digunakan sebagai prosedur diagnostik tambahan dalam kasus

tertentu, misalnya membedakan antara infeksi bakteri dan virus (Sipatuhar 2020).

Kadar CRP yang sangat tinggi menunjukkan kemungkinan terjadinya infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Kadar CRP berguna dalam memantau efek pengobatan dan deteksi dini komplikasi pasca operasi. Setelah operasi, kadar CRP akan meningkat tajam dan biasanya memuncak antara 48 dan 72 jam. Kadarnya akan menurun setelah hari ketiga pasca operasi dan kembali mendekati normal antara hari kelima dan ketujuh pasca operasi. Pada pasien dengan rheumatoid arthritis, peningkatan CRP dapat digunakan sebagai indikator stadium aktif penyakit dan dapat digunakan untuk menilai efek obat anti inflamasi. Kadar CRP maupun kadar *low density lipoprotein* (LDL) meningkat pada orang beresiko penyakit kardiovaskular, namun kadar CRP merupakan prediktor yang lebih kuat dibanding kolesterol LDL pada penyakit kardiovaskular (Puspita. 2021).

### 2.2.2 Sintesis dan struktur *C-Reactive Protein*

CRP merupakan bagian anggota keluarga dari protein Pentaksin, yaitu suatu protein pengikat kalsium dengan sifat perubahan imunologi. Gen yang menyanding CRP terletak di kromosom 1. Molekul CRP terdiri dari 5-6 subunit polipeptida non glikosilat yang identik, terdiri dari 206 residu asam amino, dan berkaitan satu sama lain secara non kovalen membentuk suatu molekul berbentuk cakram (disk) dengan berat molekul 110-140 kDa, setiap unit memiliki berat molekul 23 kDa. Selain itu CRP juga merupakan suatu glikoprotein serum abnormal yang diproduksi oleh

hati setelah di modulasi oleh sitokin pada keadaan inflamasi akut, baik oleh karena infeksi maupun penyebab non infeksi dan beberapa proses keganasan (Sembiring 2021).

*C-Reactive Protein* (CRP) disebut juga protein fase akut yang disintesa oleh sel hati dan produksinya diatur oleh IL-1, IL-6, serta tumor necrosis faktor-alfa (TNF  $\alpha$ ) yang disekresi ke dalam darah. CRP terdapat dalam serum normal dengan konsentrasi yang rendah. Sintesa CRP di hati berlangsung cepat setelah adanya sedikit rangsangan, konsentrasi serum meningkat diatas 5 g/dl dalam 6-8 jam dan mencapai puncaknya dalam 24-48 jam (Siti Nuraeni dkk. 2022).

### 2.1.1 Indikasi pemeriksaan *C-Reactive Protein*

Penentuan CRP dipakai untuk membantu menegakkan diagnosis dari keadaan penyakit yang bersangkutan dengan proses peradangan dan nekrosis jaringan, juga memantau hasil pengobatan (*effectiveness of therapy*) dari beberapa penyakit dengan radang akut atau kerusakan jaringan, selain itu juga sebagai penanda inflamasi pada penyakit kardiovaskular untuk melihat kemungkinan adanya serangan penyakit jantung coroner dan menambah informasi mengenai faktor resiko tradisional (Sembiring 2021).

### 2.2.3 Fungsi biologis *C-Reactive Protein*

Fungsi dan peranan CRP di dalam tubuh belum diketahui seluruhnya, banyak hal yang masih merupakan hipotesis. Meskipun CRP bukan suatu antibodi, tetapi CRP memiliki berbagai fungsi biologis yang menunjukkan peranannya pada proses peradangan, dan mekanisme daya

tahan tubuh terhadap infeksi. Beberapa hal yang diketahui tentang fungsi biologis CRP antara lain:

- a. CRP dapat mengikat C-Polisakarida (CPS) dari berbagai bakteri.
- b. CRP dapat meningkatkan aktivitas, dan motilitas sel fagosit seperti granulosit, dan monosit/makrofag.
- c. CRP dapat mengaktifkan komplemen, baik jalur klasik maupun jalur alternatif.
- d. CRP dapat menghambat agregasi trombosit, baik yang ditimbulkan adrenalin, ADP maupun kolagen.
- e. CRP mempunyai daya ikat selektif terhadap limfosit T. Dalam hal ini diduga CRP memegang peranan dalam mengatur beberapa fungsi tertentu selama proses peradangan
- f. CRP mengenal residu fosforilkolin dari fosfolipid, lipoprotein membran sel rusak, kromatin inti, dan kompleks DNA-histon.
- g. CRP dapat mengikat, dan mendetoksikasi bahan toksin endogen yang terbentuk sebagai hasil kerusakan jaringan (Puspitasari 2021).

#### **2.2.4 Prinsip pemeriksaan *C-Reactive Protein***

Pada penentuan CRP, CRP dianggap sebagai antigen yang akan ditentukan dengan menggunakan suatu antibodi spesifik yang diketahui (antibodi anti-CRP). Prinsip pemeriksaan CRP adalah reaksi antigen antibodi antara CRP dalam serum dengan anti-CRP pada reagent latex yang akan menimbulkan reaksi aglutinasi.

### 2.2.5 Metode pemeriksaan *C-Reactive Protein*

#### A. Aglutinasi Lateks

Tes aglutinasi dilakukan dengan partikel lateks yang dilapisi antibody anti-CRP pada serum atau plasma penderita sehingga terjadi aglutinasi. Untuk menentukan titer CRP, serum atau plasma penderita diencerkan dengan buffer glisin dengan pengenceran bertingkat ( $1/2$ ,  $1/4$ ,  $1/8$ ,  $1/16$ ,  $1/32$  dan seterusnya) lalu direaksikan dengan lateks. Titer CRP adalah pengenceran tertinggi yang masih terjadi aglutinasi. Metode ini bersifat kualitatif dan semi kuantitatif. Batas deteksi metode aglutinasi terhadap *C-Reactive Protein* yaitu 6 mg/L (Sipatuhar 2020)

#### B. Sandwich ELISA

Tes sandwich ELISA untuk pemeriksaan *C-Reactive Protein* dilakukan dengan mengukur intensitas warna menggunakan Nycocard Reader. Berturut-turut sampel (serum, plasma, *whole blood*) dan konjugat di teteskan pada membrane tes yang dilapisi antibody monoclonal spesifik CRP. CRP dalam sampel ditangkap oleh antibody yang terikat pada konjugat gold colloidal particle. Konjugat bebas dicuci dengan larutan pencuci (*washing solution*). Jika terdapat 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 (Sipatuhar 2020).



### C. Imunoturbidimetri

Imunoturbidimetri merupakan cara penentuan yang kualitatif. *C-Reactive Protein* (CRP) dalam serum akan mengikat antibody spesifik terhadap *C-Reactive Protein* (CRP) membentuk suatu kompleks imun. Kekeruhan (*turbidity*) yang terjadi sebagai akibat ikatan tersebut diukur secara fotometri. Konsentrasi dari *C-Reactive Protein* (CRP) ditentukan secara kuantitatif dengan pengukuran turbidimetri (Reza 2023).

### 2.3 Pengaruh Demam Berdarah Dengue Terhadap *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*). Tahap awal demam berdarah dapat menyerupai demam dengue biasa (demam dengan suhu berkisar 39-40°C dan bifasi). Pada DBD diketahui terjadi perubahan pada faal hemostasis dan *plasma leakage*. Adanya kebocoran plasma darah dalam tubuh dapat menyebabkan inflamasi. Tanda dari kelainan tersebut terlihat dari penurunan kadar trombosit darah (trombositopenia) dan peningkatan kadar hematokrit (Indriyani dan Gustawan 2020).

Pemeriksaan CRP digunakan untuk menentukan peradangan yang ditimbulkan karena adanya infeksi virus seperti Demam Berdarah Dengue, serta membantu dalam menentukan perkembangan penyakit dan melihat efektivitas pengobatan/terapi yang telah diberikan oleh klinisi. Pada suatu infeksi, terjadi proses inflamasi yang menghasilkan sitokin yang

merupakan stimulator inti dari produksi protein fase akut, termasuk *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, CRP mungkin dapat digunakan sebagai marker penanda inflamasi dan membantu dalam menilai aktivitas penyakit inflamasi pada infeksi demam akut seperti DBD yang terjangkau, cepat dan murah (Bedah dkk. 2019).

Proses inflamasi diawali dengan infeksi virus *dengue* berikatan yang masuk kedalam sel host melalui proses endositosis seperti sel dendritic dan melibatkan limfosit T helper (*cluster diferensiasi 4*), T sitotoksik (*cluster diferensiasi 8*), makrofag, monosit, sitokin serta aktivasi komplemen. Terjadinya infeksi makrofag, monosit atau sel dendritic oleh virus dengue melalui proses endositosis yang di mediasi oleh reseptor atau melalui ikatan kompleks virus antibodi dengan reseptor Fc. Infeksi ini secara langsung mengaktifasi sel T helper (*cluster diferensiasi 4*) dan sel T sitotoksik (*cluster diferensiasi 8*) yang menghasilkan limfokin dan interferon  $\gamma$ . Selanjutnya interferon  $\gamma$  akan mengaktifasi makrofag yang menyebabkan sekresi berbagai mediator inflamasi seperti TNF  $\alpha$ , IL-1, IL-6, PAF (*platelet activating factor*) dan histamine (Permatasari 2011)

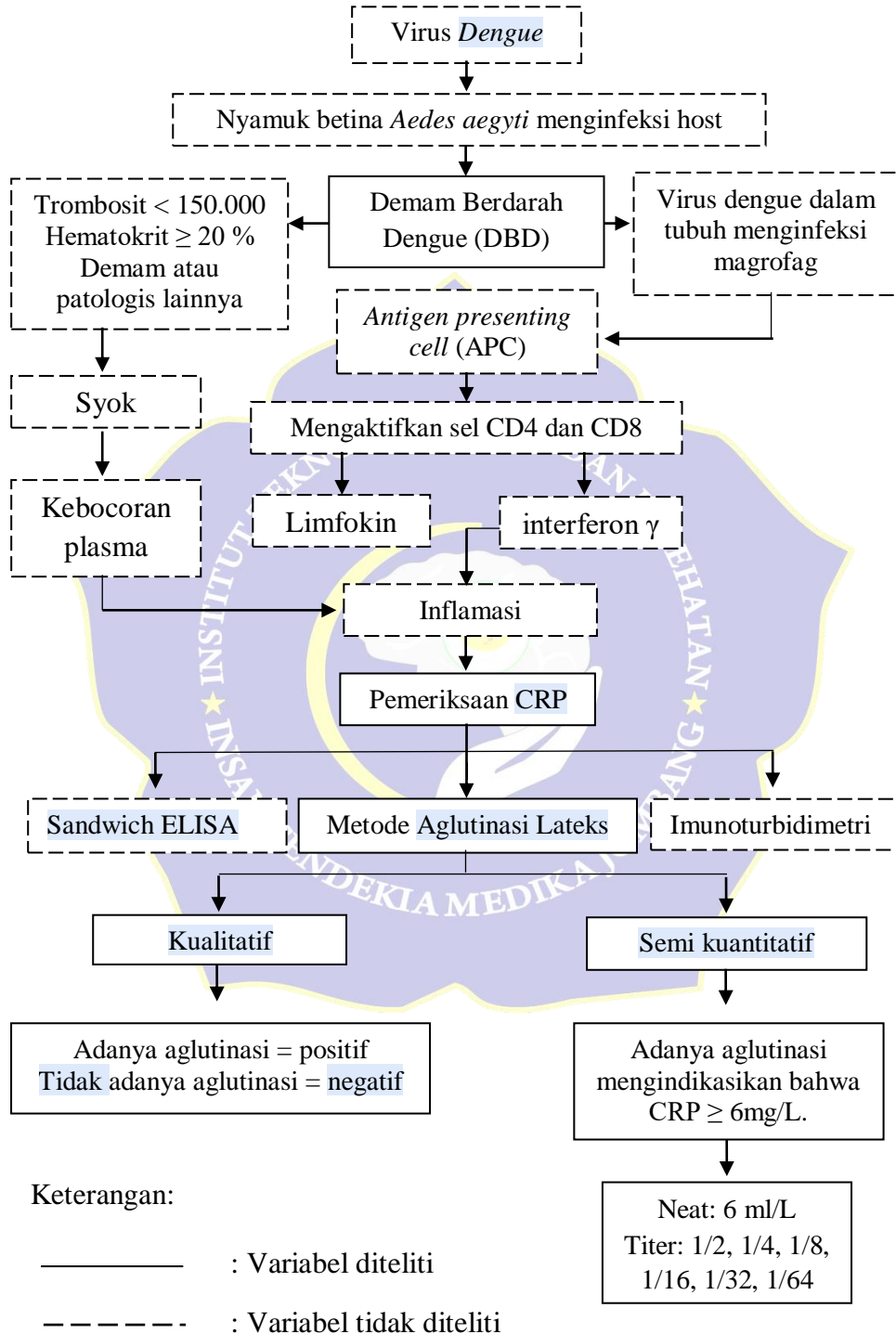


2

**BAB 3**

**KERANGKA KONSEPTUAL**

**3.1 Kerangka Konseptual**



Gambar 3.1 Kerangka konseptual gambaran *C-Reactive Protein* pada pasien Demam Berdarah Dengue.

2

### 3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Dari kerangka konsep tersebut dapat dijelaskan bahwa demam berdarah dengue (DBD) disebabkan oleh nyamuk betina *Aedes aegypti* yang telah terinfeksi virus dengue, menggigit (menginfeksi) host sehingga terpapar virus tersebut. Virus dengue yang masuk ke dalam tubuh manusia menginfeksi makrofag. Setelah didigesti oleh makrofag, makrofag tersebut secara otomatis menjadi *antigen presenting cell* (APC) yang akan mengaktifkan limfosit T helper (*cluster diferensiasi 4*), T sitotoksik (*cluster diferensiasi 8*), dan menghasilkan limfokin dan interferon  $\gamma$ . Selanjutnya interferon  $\gamma$  akan mengaktifkan makrofag yang menyebabkan terlepasnya mediator-mediator inflamasi (peradangan).

Ciri-ciri Demam Berdarah Dengue yakni Trombosit darah terus menurun pada masa demam dengan suhu yang tinggi, mencapai nilai terendah pada masa syok dapat menyebabkan kebocoran plasma yang memicu terjadinya inflamasi. Adanya inflamasi ini memicu sel hepar lebih sedikit dan lemah untuk memproduksi *C-Reactive Protein*. Hal ini menyebabkan kadar CRP pada pasien DBD dapat berubah, tergantung dari patofisiologi dan perbedaan sitokon yang spesifik (Sholihah dkk. 2022). Pemeriksaan CRP ini menggunakan metode aglutinasi latek dengan serum pasien, dimana adanya aglutinasi mengindikasikan bahwa kadar CRP  $\geq 6$  mg/l. besarnya pengenceran /titer CRP adalah pada pengenceran tertinggi yang menunjukkan adanya aglutinasi secara makroskopis konsentrasi CRP dalam sampel ditentukan dengan mengalikan dengan batas sensitivitas yaitu 6 mg/l.

4

## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah deskriptif. Peneliti menggunakan penelitian deskriptif dikarenakan peneliti ingin mengetahui gambaran *C-Reactive Protein* pada pasien Demam Berdarah Dengue di Rumah Sakit Islam Jombang.

4

#### 4.2 Waktu Dan Tempat Penelitian

##### 4.2.1 Waktu penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dari perencanaan (penyusunan proposal) sampai dengan susunan laporan akhir sejak bulan April sampai Juni 2024.

##### 4.2.2 Tempat penelitian

Penelitian ini dilakukan di instalasi rawat inap Rumah Sakit Islam Jombang yang berada Jl. Brigjen Kretarto No.22A, Sambong Dukuh, Kec. Jombang, Kabupaten Jombang, Jawa Timur. Pemeriksaan CRP dilakukan di Laboratorium imunoserologi ITSkes ICMe Jombang yang berada di Jl. Halmahera No.33, Kabupaten Jombang, Jawa Timur.

2

#### 4.3 Populasi Penelitian, Sampel dan Sampling

##### 4.3.1 Populasi

Populasi adalah seluruh subjek penelitian, termasuk hewan, orang, benda, tumbuhan, kondisi, hasil pengujian atau kejadian, yang merupakan

sumber data yang mewakili karakteristik tertentu dari populasi penelitian (Pranyoto 2021). Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien DBD di instalsi rawat inap Rumah Sakit Islam Jombang yang berjumlah 31 orang.

#### 4.3.2 Sampling

Sampling adalah teknik (prosedur atau perangkat) yang digunakan oleh peneliti secara sistematis memilih sejumlah item atau individu yang relatif lebih kecil dari populasi yang telah ditentukan sebelumnya untuk dijadikan subjek sumber data pada penelitian (Firmansyah 2022). Teknik sampling penelitian ini yaitu *purposive sampling*. *Purposive sampling* adalah teknik pengambilan sampel sumber data dengan pertimbangan tertentu didalam pengambilan sampel yang disesuaikan pada kriteria yang telah ditentukan oleh peneliti agar memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan (Reza 2023).

#### 4.3.3 Sampel

Sampel adalah bagian dari populasi yang memiliki karakteristik mirip dengan populasi itu sendiri (Pranyoto 2021). Sampel penelitian ini adalah sebagian pasien Demam Berdarah Dengue di instalasi ruang rawat inap Rumah Sakit Islam Jombang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklus.

6

### A. Kriteria inklusi

Kriteria inklusi adalah karakteristik umum subjek penelitian dari suatu populasi target yang terjangkau dan telah diteliti.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pasien dengan Trombositopenia  $<150.000$  sel/ $\text{mm}^3$
2. Pasien dengan peningkatan hematokrit  $\geq 20\%$
3. Pasien yang terdiagnosis pasti Demam Berdarah Dengue

6

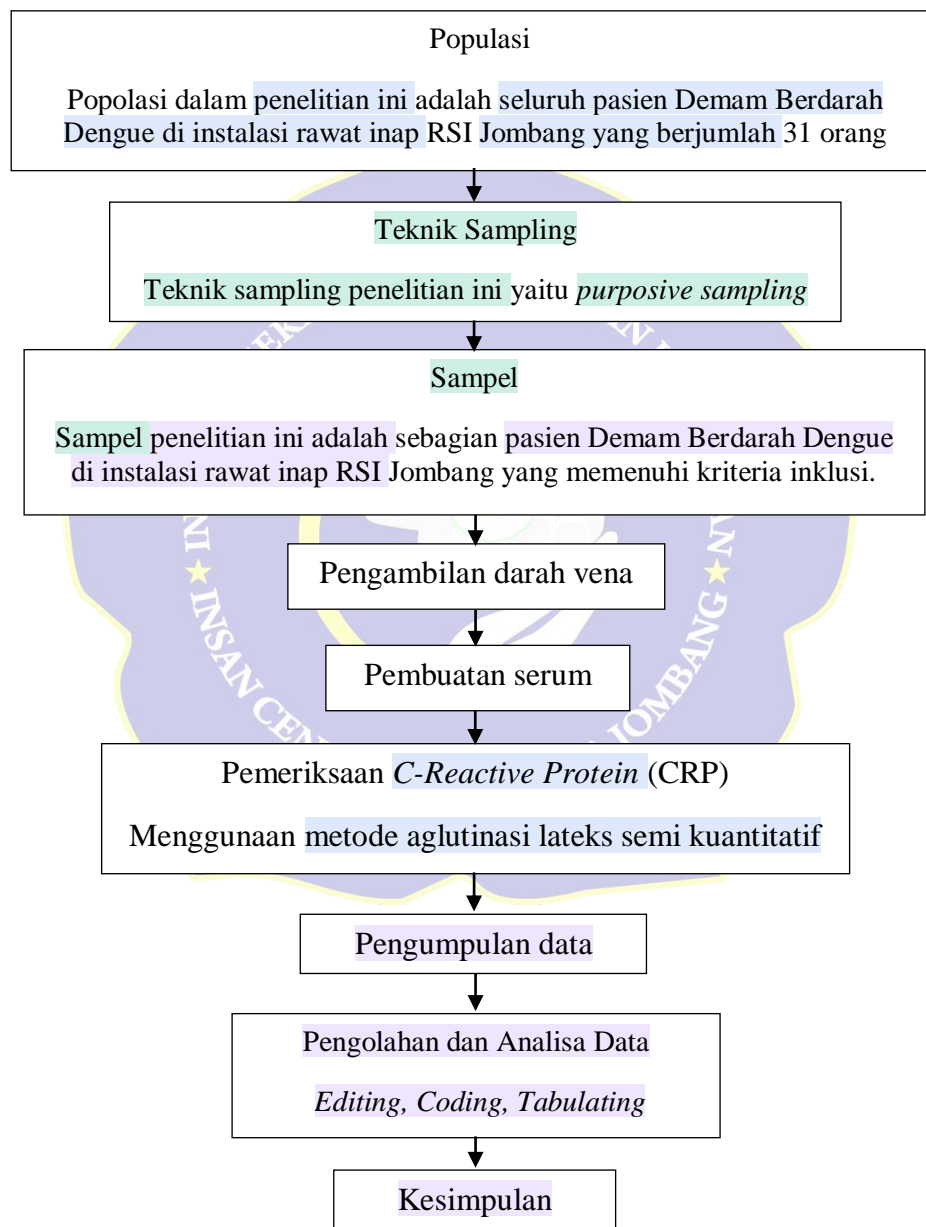
### B. Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi adalah menghilangkan atau mengeluarkan subjek yang tidak memenuhi kriteria inklusi karena berbagai sebab. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Responden yang menderita penyakit autoimun
2. Responden mengalami obesitas
3. Menderita penyakit hipertensi
4. Menderita penyakit keganasan (kanker)
5. Responden yang memiliki riwayat penyakit infeksi berat
6. Responden yang memiliki riwayat penyakit diabetes melitus dengan komplikasi
7. Responden yang memiliki riwayat penyakit jantung koroner
8. Responden yang menderita penyakit ginjal (Farida 2022).

#### 4.4 Kerangka Kerja (*Frame Work*)

Kerangka kerja merupakan langkah-langkah yang akan dilakukan dalam penyelesaian masalah yang akan dibahas. Kerangka kerja tentang gambaran *C-Reactive Protein* pada pasien demam berdarah dengue dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:



Gambar 4.1 Kerangka kerja gambaran *C-Reactive Protein* pada pasien demam berdarah dengue (DBD).

## 4.5 Variabel dan Definisi Operasional variabel

### 4.5.1 Variabel

Variabel penelitian adalah segala sesuatu yang berbentuk apa saja yang ditetapkan oleh peneliti untuk di pelajari sehingga diperoleh informasi tentang hal tersebut, kemudian ditarik kesimpulan (Pranyoto 2021). Variabel dalam penelitian ini adalah *C-Reactive Protein* pada pasien demam berdarah dengue.

### 4.5.2 Definisi operasional variabel

Definisi operasional variabel adalah suatu definisi yang diberikan kepada suatu variabel dengan cara memberikan arti, atau menspesifikan kegiatan, ataupun memberikan suatu operasional yang diperlukan untuk mengukur variabel tersebut. Tujuan peneliti menggunakan definisi operasional variabel agar menjadi petunjuk dalam penelitian ini (Pranyoto 2021). Variabel operasional pada penelitian ini adalah:

1. *C-Reactive Protein* (CRP) adalah protein fase akut yang dibentuk di hati (oleh sel hepatosis) akibat adanya proses peradangan sebagai penanda inflamasi pada seseorang yang mengalami suatu infeksi virus dengue yang diukur menggunakan metode aglutinasi lateks dengan satuan mg/l (Sembiring 2021).
2. Demam Berdarah Dengue merupakan infeksi yang disebabkan oleh virus dengue dari golongan flavovirus (family flavividae yang ditandai dengan manifestasi klinis utama yaitu demam tinggi, fenomena hemorrhagic, sering dengan hepatomegali dan pada kasus berat disertai tanda-tanda kegagalan sirkulasi, trombositopenia (trombosit



$\leq 150.000 \text{ sel/mm}^3$ ), terjadi peningkatan nilai hematokrit  $\geq 20\%$  dari nilai normal (Nasution 2022).

## 4.6 Jenis dan Pengumpulan Data

Jenis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder, yakni data sekunder yang diperoleh dari data rekam medis pasien Demam Berdarah Dengur di RSI Jombang yang berhubungan dan relevan dengan kebutuhan (Djohan dkk. 2023).

### 4.6.1 Alat dan bahan

#### A. Alat

1. Spuit
2. Tabung vacutainer
3. Mikropipet
4. *Yellow tip/ Blue tip*
5. *Slide*
6. Rotator

#### B. Bahan

1. Serum
2. NaCl 0,9% (PZ)
3. *Reagent CRP latex* (Nurisani dkk. 2022).

### 4.6.2 Prosedur penelitian

#### A. Pengambilan darah vena:

1. Membersihkan daerah vena dengan menggunakan alcohol 70% dan biarkan sampai kering



2. Memasang ikatan pembendung (*tourniquet*) pada lengan atas dan meminta pasien untuk mengepalkan tangan
3. Menusuk kulit dengan jarum dan spuit dalam tangan kanan sampai ujung jarum masuk kedalam lumen vena
4. Melepaskan gengaman dan secara perlahan tarik spuit sampai volume darah yang dikehendaki.
5. Melepaskan pembendugan (*tourniquet*)
6. Menaruh kapas diatas tusukan jarum dan cabut jarum serta spuitnya
7. Meminta pasien menekan daerah tusukan selama 5 menit untuk menghindari terjadinya pendarahan (Ginting 2019)

B. Pembuatan sampel serum:

1. Membiarkan darah dalam tabung hingga beku
2. Mengsentrifuge dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit
3. Memisahkan serum dari bekuan darah
4. Serum siap digunakan (Sipatuhar 2020)

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

1 Kualitatif

- 1) Memipet serum sebanyak 50 ul, kemudian meletakkan pada permukaan slide
- 2) Menambahkan 50 ul latex reagen CRP dan menghomogenkannya
- 3) Meletakkan slide pada rotator dalam waktu 2-3 menit
- 4) Mengamati ada tidaknya aglutinasi (Sipatuhar 2020).

## 2 Semi Kuantitatif

- 1) Memipet 50 ul salin, lalu masukkan pada slide lingkaran 2,3,4 dan 5
- 2) Menambahkan 50 ul serum pada lingkaran 1 dan 2
- 3) Menghomogenkan saline dan serum pada lingkaran 2, selanjutnya pipet campuran tersebut sebanyak 50 ul dan memasukkan pada lingkaran 3
- 4) Menghomogenkan campuran pada lingkaran ke 3, kemudian ambil sebanyak 50 ul dan masukkan pada lingkaran 4
- 5) Melakukan hal yang sama pada sampai pada lingkaran 5, selanjutnya pada lingkaran 5 diambil 50 ul dan di buang.
- 6) Menambahkan 1 tetes reagen CRP latex kesemua lingkaran (1 sampai 5)
- 7) Memutar pada rotator dengan kecepatan 1000 rpm selama 2 menit
- 8) Mengamati adanya aglutinasi (Reza 2023).

## 3 Interpretasi Hasil

1. Terjadinya aglutinasi menandakan hasil positif
2. Tidak terjadinya aglutinasi menandakan hasil negatif

Pada pemeriksaan semi kuantitatif ditentukan titer (pengenceran) dan konsentrasi. Adanya aglutinasi mengindikasikan bahwa kadar CRP  $\geq 6$  mg/l, namun tidak terjadinya aglutinasi mengindikasikan bahwa kadar CRP  $< 6$  mg/l. Konsentrasi CRP dalam sampel ditentukan dengan mengalikan titer dengan batas sensitivitas yaitu 6 mg/l. Penentuan titer dan konsentrasi CRP pada tabel 4.1 sebagai berikut :



## B. Jenis Kelamin

1. Laki-laki Kode L
2. Perempuan Kode P

### 3. *Tabulating*

Tabulasi merupakan kegiatan menggambarkan jawaban responden dengan cara tertentu. Tabulasi juga dapat digunakan untuk menciptakan statistik deskriptif variabel-variabel yang diteliti atau variabel yang akan di tabulasi silang (Sukma Senjaya, dkk. 2022).

#### 4.7.2 Analisa data

Analisa data adalah upaya mencari dan menata secara sistematis catatan hasil observasi, wawancara, dan lainnya untuk meningkatkan pemahaman peneliti tentang kasus yang diteliti dan menyajikannya sebagai temuan bagi orang lain. Sedangkan untuk meningkatkan pemahaman tersebut analisis perlu dilanjutkan dengan berupaya mencari makna.

$$P = \frac{F}{N} \times 100\%$$

Keterangan:

P = Persentase

F = Jumlah sampel yang memiliki *C-Reactive Protein* lebih dari normal

N = Jumlah sampel yang diteliti

Penafsiran persentase dilakukan perhitungan dengan kategori sebagai berikut:

- 100 % : Seluruh responden
- 76 % - 99 % : Hampir seluruh responden
- 51 % - 75 % : Sebagian besar responden
- 50 % : Setengah responden
- 26 % - 49 % : Hampir setengah responden
- 1% - 25 % : Sebagian kecil responden
- 0 % : Tidak ada responden

#### 4.8 Etika penelitian

Dalam penelitian ini mengajukan persetujuan pada instansi terkait untuk mendapatkan persetujuan, setelah mendapat persetujuan dilakukan pengambilan data dengan menggunakan etika sebagai berikut:

##### 4.8.1 *Informed consent* (Lembar persetujuan)

*Informed consent* merupakan proses dimana seorang subjek penelitian secara sukarela memberikan atau menyatakan keinginannya untuk berpartisipasi dalam penelitian, setelah dijelaskan keseluruhan ruang lingkup, manfaat, serta resiko dari penelitian.

##### 4.8.2 *Confidentiality* (Kerahasiaan)

Kerahasiaan merupakan tindakan dalam menjaga semua informasi yang di dapat dari subjek penelitian. Kerahasiaan informasi dari responden dijamin kerahasiaannya oleh peneliti, penyajian hasil penelitian hanya dipaparkan didalam akademik.

### 4.8.3 Anonimity (Tanpa nama)

Tanpa nama merupakan tindakan dalam menjaga kerahasiaan subjek penelitian dengan tidak mencantumkan nama pada *informed consent*, cukup dengan memberikan nomer atau kode pada masing-masing lembar.



**BAB 5**

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**5.1 Hasil**

Berdasarkan penelitian **Gambaran C-Reactive Protein** pada Pasien Demam Berdarah Dengue di Rumah Sakit Islam Jombang diperoleh hasil data umum dan data khusus. Data umum terdiri dari usia, jenis kelamin dan klasifikasi demam berdarah dengue. Data khusus adalah berupa hasil pemeriksaan CRP (*C-Reactive Protein*) pada pasien Demam Berdarah Dengue di instalasi rawat inap RSI Jombang.

**5.1.1 Data umum**

Karakteristik pada pasien Demam Berdarah Dengue terdiri dari usia, jenis kelamin, kadar trombosit dan kadar hematokrit

1. Karakteristik pasien Demam Berdarah Dengue berdasarkan usia di instalasi rawat inap RSI Jombang. Hasil penelitian berdasarkan usia yang dilakukan oleh peneliti pada pasien Demam Berdarah Dengue diperoleh data berdasarkan usia pada tabel 5.1 sebagai berikut:

Tabel 5. 1 Distribusi frekuensi pasien DBD berdasarkan usia

No.	Usia	Frekuensi	Persentase (%)
1.	Balita (0-5 tahun)	1	5,3
2.	Anak-anak (6-11 tahun)	5	26,3
3.	Remaja (12-25tahun)	7	36,8
4.	Dewasa (26-45 tahun)	6	31,6
6.	Lansia (46-65 tahun)	0	0
7.	Manula (>65 tahun)	0	0
Total :		19	100

(sumber:data sekunder, 2024)

Berdasarkan tabel 5.1 didapatkan bahwa pasien Demam Berdarah Dengue di instalasi rawat inap RSI Jombang sebagian kecil merupakan



balita (0-5 tahun) dengan frekuensi 1 pasien (5,3%), hampir setengah pasien pada anak-anak (6-11 tahun) dengan frekuensi 5 pasien (26,3%), hampir setengah pasien pada remaja (12-25 tahun) dengan frekuensi 7 pasien (36,8%) hampir setengah pasien pada anak-anak (26-45 tahun) dengan frekuensi 6 pasien (31,6%) dan tidak ada pasien DBD pada lansia dan manula.

2. Karakteristik pasien Demam Berdarah Dengue berdasarkan jenis kelamin di Rumah Sakit Islam Jombang. Hasil penelitian berdasarkan jenis kelamin yang dilakukan oleh peneliti pada pasien Demam Berdarah Dengue diperoleh data berdasarkan jenis kelamin pada tabel 5.2 sebagai berikut:

Tabel 5. 2 Distribusi frekuensi pasien DBD berdasarkan jenis kelamin

No.	Jenis kelamin	Frekuensi	Persentase (%)
1.	Perempuan	12	63,2
2.	Laki-laki	7	36,8
Total :		19	100

(sumber: Data sekunder, 2024)

Berdasarkan tabel 5.2 didapatkan bahwa pasien DBD di Rumah Sakit Islam Jombang sebagian besar pasien berjenis kelamin perempuan dengan frekuensi 12 pasien (63,2%), dan hampir setengah pasien berjenis kelamin laki-laki dengan frekuensi 7 pasien (36,8%).



### 5.1.2 Data khusus

Data hasil penelitian terhadap 19 sampel pada pemeriksaan *C-Reactive Protein* pada pasien Demam Berdarah Dengue di instalasi rawat inap RSI Jombang diperoleh hasil pada tabel 5.3 sebagai berikut:

Tabel 5. 3 Distribusi pasien DBD berdasarkan hasil C-Reactive Protein pada pasien Demam Berdarah Dengue di instalasi rawat inap RSI Jombang

No.	Hasil CRP	Konsentrasi (mg/l)	Frekuensi	Persentase (%)
1.	Negatif	<6	11	57,9
2.	Neat	6	2	10,5
3.	$\frac{1}{2}$	12	4	21
4.	$\frac{1}{4}$	24	1	5,3
6.	$\frac{1}{8}$	48	0	0
7.	$\frac{1}{16}$	96	1	5,3
Total:			19	100

(sumber: Data primer, 2024)

Berdasarkan tabel 5.3 diatas dapat diketahui bahwa sebagian besar pasien DBD memiliki hasil CRP negatif dengan frekuensi 11 pasien (57,9%) 3 laki-laki dan 8 perempuan dengan konsentrasi <6 mg/l, sebagian kecil pasien DBD juga memiliki hasil CRP positif sebanyak 2 pasien perempuan (10,5%) dengan konsentrasi 6 mg/l, sebagian kecil pasien juga memiliki konsentrasi 12 mg/l yaitu sebanyak 4 pasien laki-laki (21%), sebagian kecil pasien juga memiliki konsentrasi 24 mg/l yaitu sebanyak 1 pasien perempuan (5,3%), tidak ada pasien dengan konsentrasi 48 mg/l, dan sebagian kecil pasien juga memiliki konsentrasi 96 mg/l yaitu sebanyak 1 pasien perempuan (5,3%).

Distribusi frekuensi CRP positif pada pasien Demam Berdarah Dengue berdasarkan jenis kelaminnya.

Tabel 5.4 Distribusi frekuensi CRP positif pada pasien DBD berdasarkan jenis kelamin

No	Jenis kelamin	CRP					Frekuensi	Persentase (%)
		6	12	24	48	96		
1.	Perempuan	2	0	1	0	1	4	50%
2.	Laki-laki	0	4	0	0	0	4	50%
Total :							8	100%.

(sumber: Data sekunder, 2024).

Berdasarkan tabel 5.4 didapatkan bahwa pasien DBD dengan kadar CRP positif berdasarkan jenis kelamin di Rumah Sakit Islam Jombang setengah responden berjenis kelamin perempuan (50%), dan setengahnya lagi berjenis kelamin laki-laki (50%).

## 5.2 Pembahasan

Hasil penelitian pada tabel 5.1 menunjukkan bahwa responden pada penelitian ini hampir setengahnya terjadi pada usia remaja yaitu usia 12-25 tahun sebanyak 7 pasien (36,8%) dari 19 pasien. Menurut peneliti kasus DBD cenderung meningkat pada kelompok usia remaja disebabkan oleh banyaknya aktivitas di luar rumah sehingga usia muda seperti remaja mempunyai peluang untuk terinfeksi virus dengue seperti di lingkungan sekolah dan tempat kerja serta kurangnya kewaspadaan dalam perlindungan diri dari gigitan agent (nyamuk) penyebab penyakit DBD. WHO menyatakan bahwa virus dengue dapat menyerang semua orang dari berbagai umur namun, semakin muda usia akan semakin besar resiko terjadinya demam dengue (Renowati dan Sefridana 2020). Kerentanan terhadap penyakit DBD dapat dipengaruhi oleh sistem imunitas dalam

14 pertahanan tubuh melawan penyakit yang berhubungan dengan faktor usia namun tidak dengan jenis kelamin, kejadian DBD yang sering terjadi pada usia muda dikarenakan daya tahan tubuh yang belum sempurna dan masih dalam tahap perkembangan dibandingkan pada tubuh orang dewasa. (Tule 2020).

Sebagian besar hasil penelitian pada tabel 5.2 menunjukkan bahwa pasien demam berdarah dengue terbanyak berjenis kelamin perempuan dengan frekuensi 12 pasien (63,2%). Menurut peneliti kasus DBD cenderung meningkat pada wanita dikarenakan karakteristik masyarakat Indonesia dimana perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki. Jenis kelamin perempuan lebih banyak menderita DHF dibandingkan dengan jenis kelamin laki-laki dikarenakan sistem imun perempuan lebih lemah dibandingkan anak laki-laki sehingga anak perempuan lebih mudah terkena virus salah satunya DHF (Amelia Idris dan Zulaikha 2021).

Hasil penelitian pada tabel 5.3 menunjukkan bahwa sebagian besar pasien Demam Berdarah Dengue memiliki hasil CRP negatif sebanyak 57,9%. Menurut peneliti, kadar CRP negatif dapat dipengaruhi oleh lama demam pasien dan efektifitas, dimana kadar CRP meningkat pada hari ke1-3, sedangkan pada penelitian ini sebanyak 63,1% pasien yang diteliti mengalami demam di hari ke 4-6. Seperti dijelaskan sebelumnya bahwa kadar CRP akan meningkat dalam waktu yang relatif singkat setelah terjadinya reaksi radang akut atau kerusakan, tetapi akan menurun dengan cepat bila stimulus telah hilang, namun akan terus meningkat bila stimulus tetap berlanjut. Peningkatan CRP dapat meningkat sejak awal hari ke 1-3,

dimana penderita akan merasakan demam yang cukup tinggi hingga 40°C (Vuong dkk. 2020). Nilai CRP yang rendah biasanya menunjukkan kemungkinan terjadinya infeksi ringan dengan prognosis yang baik setelah menerima pengobatan, seperti pemberian antibiotik dan obat-obatan lainnya (Iskandar dkk. 2021). Positivitas dan kadar CRP tertinggi pada hari-hari awal sakit penurunan positivitas pemeriksaan CRP mulai terlihat pada demam hari ke-4. Hal tersebut karena virus dengue yang beredar dalam darah mulai menghilang. *C-Reactive Protein* terbentuk pada fase replikasi virus, sehingga terjadinya penurunan kadar *C-Reactive Protein* berkaitan dengan fase viremia yang merupakan fase replikasi virus. Kadar *C-Reactive Protein* juga tergantung pada karakteristik intrinsik dari strain virus yang menginfeksi dan status imunitas dari penderita sendiri (Sai dkk. 2020). Nilai CRP yang rendah biasanya menunjukkan kemungkinan terjadinya infeksi ringan dengan prognosis yang baik setelah menerima pengobatan, seperti pemberian antibiotik, anti-inflamasi dan obat-obatan lainnya. Antibiotik merupakan obat untuk menghentikan atau menekan pertumbuhan kuman atau bakteri. Antibiotik bisa bersifat bakterisid (membunuh bakteri) atau bakteristatis (mencegah berkembangnya bakteri). Mengklasifikasikan pasien menjadi kelompok yang akan dan tidak akan mendapat manfaat dari antibiotik pada kasus, terlepas dari tingkat endemisitas awal. patogen yang berbeda. Penggunaan uji POC CRP telah terbukti mengurangi persepan antibiotik ketika menerapkan ambang batas signifikansi 20 mg/L dan 40 mg/L. Namun, hasil kami menyoroti risiko peningkatan persepan antibiotik yang tidak tepat jika

demam berdarah tidak dipertimbangkan terlebih dahulu pada pasien dengan CRP > 20 mg/L selama musim dengan insiden tinggi. Namun demikian, semakin besarnya kepercayaan terhadap nilai diagnostik CRP menjadikan POC CRP sebagai komponen strategi pengelolaan antimikroba yang semakin relevan di era resistensi antimikroba yang semakin meningkat saat ini (Iskandar dkk. 2021).

Hasil penelitian pada tabel 5.3 didapatkan hampir setengah pasien memiliki hasil CRP positif 42,1%. Hasil positif *C-Reactive Protein* diperoleh beberapa konsentrasi yang terdiri dari 6 mg/l sebanyak 10,5%, positif dengan konsentrasi 12 mg/l sebanyak 21%, positif dengan konsentrasi 24 mg/l sebanyak 5,3%, dan positif dengan konsentrasi 96 mg/l sebanyak 5,3%. Penelitian ini sejalan dengan penelitian (Bedah dkk, 2019) yang melakukan penelitian di Rs Hermina Kemayoran ,yaitu terdapat hasil *C-Reactive Protein* pada pasien DBD kategori positif sebesar 34% dan kategori negatif sebesar 66% dari 27 pasien. Menurut peneliti, kadar CRP positif dapat dipengaruhi oleh derajat keparahan penyakit yang dapat dilihat dari kadar trombosit dan hematokritnya, hal ini menyebabkan kadar CRP pada pasien DBD dapat berbeda-beda. Responden penelitian ini diketahui responden dengan kadar CRP tertinggi (96 mg/l) memiliki kadar trombosit yang sangat rendah dengan kadar hematokrit tertinggi dibandingkan responden lainnya. Penurunan kadar trombosit darah (trombositopenia) dengan peningkatan kadar hematokrit akan memicu terjadi kerusakan vaskular yang disebabkan menurunnya integritas vaskular. Akibatnya dapat menimbulkan manifestasi perdarahan

yang juga dapat memperberat tingkat keparahan penyakit pada pasien DBD (Indriyani dan Gustawan 2020). Kebocoran plasma dapat memicu terjadinya inflamasi, dimana adanya inflamasi ini memicu sel hepar lebih sedikit dan lemah untuk memproduksi *C-Reactive Protein*. Hal ini menyebabkan kadar CRP pada pasien DBD dapat berubah, tergantung dari patofisiologi dan perbedaan sitokin yang spesifik (Sholihah dkk. 2022).

Pada tabel 5.4 didapatkan hasil Positif CRP pada pasien DBD terjadi pada setengah responden berjenis kelamin perempuan dan setengahnya lagi pada responden berjenis kelamin laki-laki. Nilai CRP tertinggi pada responden perempuan dengan titer 96 mg/l dan terendah juga terjadi pada perempuan dengan titer 6 mg/l. Menurut peneliti hal ini terjadi karena daya tahan tubuh perempuan lebih berpeluang untuk terkena dampak yang lebih berat atau mendapat komplikasi dari demam berdarah dengue. Salah satu teori yang menunjukkan hal tersebut adalah ketika virus dengue masuk kedalam sel-sel hati maka hormon estrogen pada wanita akan bekerja lebih berat karena menangani dua hal sekaligus (Djohan dkk. 2023)



2

## BAB 6

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan pada pasien Demam Berdarah Dengue di Rumah Sakit Islam Jombang dapat disimpulkan bahwa sebagian besar pasien Demam Berdarah Dengue memiliki hasil *C-Reactive Protein* negatif sebanyak 57,9%.

#### 6.2 Saran

##### 6.2.1 Bagi masyarakat

Bagi masyarakat agar menerapkan pola hidup sehat, 3M, serta lebih berhati-hati dalam mengenal tanda-tanda, gejala, penularannya baik di lingkungan rumah, sekolah, kantor dan tempat kerja dan cara pencegahan terjadinya infeksi Demam Berdarah Dengue yang dapat menyerang sistem kekebalan imun tubuh menurun.

##### 6.2.2 Bagi peneliti selanjutnya

Penelitian selanjutnya disarankan mencari korelasi kadar trombosit dan kadar hematokrit dengan kadar hasil *C-Reactive Protein* pada pasien Demam Berdarah Dengue.

4



## DAFTAR PUSTAKA

- Amelia Idris, Erika, dan Fatmah Zulaikha. 2021. "Hubungan Jenis Kelamin Terhadap Kejadian DHF Pada Anak Di TK RA AL Kamal 4 Di Wilayah Bukuan Kota Samarinda." *Borneo Student Research* 2(3):2021.
- Bedah, Sumiati, Mahmudah Mahmudah, dan Utami Putri. 2019. "Gambaran Titer CRP Pada Demam Akut Pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) Dan Demam Tifoid Pada Usia 3 Tahun Periode Januari 2017-Juni 2018 Di Rumah Sakit Hermina Kemayoran." *Anakes: Jurnal Ilmiah Analisis Kesehatan* 5(2):175–82. doi: 10.37012/anakes.v5i2.345.
- Djohan, Herlinda, Deara Zanika Intan Pristanty, Sri Tumpuk, Imma Fatayati, dan Hendra Budi Sungkawa. 2023. "Gambaran Nilai C-Reactive Protein (Crp) Pada Pasien Demam Tifoid." *SENTRI: Jurnal Riset Ilmiah* 2(9):3942–59. doi: 10.55681/sentri.v2i9.1533.
- Ekawati, Dhian, Dian Rachma Wijayanti, and Ahmad Fitra Ritonga Ritonga. 2022. "Hubungan Nlr Dengan Kadar Hs-Crp Pada Kasus Demam Dengueperiode Tahun 2019-2021 Di Prodia Depok." *Binawan Student Journal* 4(3):37–43. doi: 10.54771/bsj.v4i3.677.
- Farida, Lulu. 2022. "Perbedaan Rerata Kadar C-Reactive Protein (Crp) Pada Perokok Aktif Dan Perokok Pasif Di Kecamatan Tumijajar Kabupaten Tulang Bawang Barat." *Universitas Lampung* 1–60.
- Firmansyah, Deri. 2022. "Teknik Pengambilan Sampel Umum Dalam Metodologi Penelitian: Literature Review General Sampling Techniques in Research Methodology: Literature Review." 1(2):85–114.
- Ginting, Mei Riska. 2019. "Gambaran C-Reactive Protein Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Yang Berkunjung Ke Puskesmas Padang Bulan." *Politeknik Kesehatan Kemenkes RI Medan*.
- Hermania, Chindy, and Widya Hary Cahyati. 2023. "Kejadian DBD Di Kota Semarang Tahun 2019-2021." *HIGEIA (Journal of Public Health Research and Development)* 7(3):376–85.
- Indriyani, Desak Putu Rendang, and I. Wayan Gustawan. 2020. "Manifestasi Klinis Dan Penanganan Demam Berdarah Dengue Grade 1: Sebuah Tinjauan Pustaka." *Intisari Sains Medis* 11(3):1015–19. doi: 10.15562/ism.v11i3.847.
- Iskandar, Agustin, Yuyun Norwahyuni, Aryati Aryati, and Andrea Aprilia. 2021. "Correlation Analysis between Ratio of C-Reactive Protein/Albumin and Severity of Dengue Hemorrhagic Fever in Children." *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease* 9(3):136. doi: 10.20473/ijtid.v9i3.29108.
- Mahardika, I. Gede Willy Karya, Made Rismawan, I. Nengah Adiana, and Dkk. 2023. "Hubungan Pengetahuan Ibu Dengan Perilaku Pencegahan Dbd Pada Anak Usia Sekolah Di Desa Tegallinglah." *Jurnal Riset Kesehatan Nasional*

7(1):51–57. doi: 10.37294/jrkn.v7i1.473.

Marvianto, Denni, Oktaviani Dewi Ratih, and Katarina Frenka Nadya Wijaya. 2023. “Infeksi Dengue Sekunder: Patofisiologi, Diagnosis, Dan Implikasi Klinis.” *Cermin Dunia Kedokteran* 50(2):70–74. doi: 10.55175/cdk.v50i2.518.

Melly, Ariyanti, and Debie Anggraini. 2022. “Aspek Klinis Dan Pemeriksaan Laboratorium Untuk Diagnosis Demam Berdarah Dengue.” *Scientific Journal* 1(1):68–76. doi: 10.56260/sciena.v1i1.13.

Mustafidah, Mutia, and Mohammad Purnama. 2024. “Pengelompokan Kabupaten /Kota Di Jawa Timur Berdasarkan Indikator Kasus DBD Menggunakan Complete Linkage Dan Average Linkage.” *MATH Unesa* 12(02):337–43.

Nasution, Fany. 2022. “Gambaran Jumlah Trombosit Dan Kadar Hematokrit Pada Penderita Demam Berdarah Dengue Systematic Review.” *Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Medan*.

Nurisani, Astari, Mamay, Meti Rizki Utari, Zahara Farhan, and Wisnu Arya Pratama. 2022. “Pemeriksaan C-Reactive Protein ( CRP ) Kualitatif Dan Semi Kuantitatif Pada Penderita Tuberkulosis.” *Health Journal “Love That Renewed”* 10(2):172–79.

Payumi, and Bayu Imanuddin. 2021. “Hubungan Penerapan Sistem Informasi Terhadap Keberhasilan Program Perilaku Hidup Bersih Dan Sehat Di Wilayah Kerja Puskesmas Sepatan Tahun 2020.” *Jurnal Health Sains* 2(1):102–11. doi: 10.46799/jhs.v2i1.79.

Permatasari, Adinda Pramitra. 2011. “Pengaruh Status Gizi Terhadap Rawat Inap Anak Rsud Tangerang.” *Studi, Program Dokter, Pendidikan Kedokteran, Fakultas Ilmu, D A N Negeri, Universitas Islam Hidayatullah, Syarif*.

Podung, Gerald C. D., Suryadi N. N. Tatura, and Max F. J. Mantik. 2021. “Faktor Risiko Terjadinya Sindroma Syok Dengue Pada Demam Berdarah Dengue.” *Jurnal Biomedik (Jbm)* 13(2):161. doi: 10.35790/jbm.13.2.2021.31816.

Pranyoto, RIiski Ariesta Prabowo. 2021. “Observasi Pra-Research Penggunaan Aplikasi e-Commerce Kepada Mahasiswa STKIP PGRI Pacitan.” *Journal STKIP PGRI Pacitan Tahun 2020-2021* 1–23.

Prasetyo, Enggar, Arie Wahyudi, and Nani Murni. 2023. “Analisis Faktor Determinan Yang Berhubungan Dengan Kejadian Demam Berdarah Dengue Di Wilayah Kerja Dinas Kesehatan.” *Jurnal 'Aisyiyah Palembang* 8(1):36–40.

Renowati, Renowati, and Rizki Sefridana. 2020. “Korelasi C-Reactive Protein Dengan Trombosit Pada Penderita Demam Berdarah Dengue.” *Prosiding Seminar Kesehatan Perintis* 3(1):8–11.

Reza, Elva Dwi Syntaya Marga. 2023. *Gambaran C-Reactive Protein Pada*

*Obesitas Di Desa Dungus Kecamatan Kunjang Kabupaten Kediri.*

- Sakinah, Nur. 2019. "Overview of Serological Results of IgG and IgM Examinations in Patients with Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) at Padang Bulan Health Center, Medan." *Politeknik Kesehatan Kemenkes RI Medan* 40.
- Salsabila, Yaumi Tasu'a, Pancawati Ariami, Ida Bagus Rai Wiadnya, and Thomas Tandi Manu. 2023. "Correlation Of Positive IgM or IgG RDT (Rapid Diagnostic Test) Results with CRP (C-Reactive Protein) Levels in Dengue Hemorrhagic Fever Patients." *Jurnal Analis Medika Biosains (JAMBS)* 10(2):93. doi: 10.32807/jambs.v10i2.319.
- Sari, Riski N., Diana Natalia, and Joni T. Parinding. 2020. "Hubungan Lama Demam Dengan Hasil Pemeriksaan Antigen Nonstruktural 1 Dengue Pada Pasien Demam Berdarah Dengue Di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Tahun 2018." *Jurnal Biomedik:JBM* 12(3):153. doi: 10.35790/jbm.12.3.2020.31186.
- Sembiring, Budi Darmanta. 2021. "C-Reactive Protein." *Majalah Ilmiah METHODODA* 11(1):35–39. doi: 10.46880/methoda.vol11no1.pp35-39.
- Sholihah, Ayu Safitri, I. Gusti Ayu Nyoman Danuyanti, Siti Zaetun, Pancawati Ariam, and Ersandhi Resnhaleksmana. 2022. "Korelasi Temuan Limfosit Plasma Biru Dengan Kadar C-Reaktif Protein Sebagai Penunjang Dalam Diagnosis Demam Berdarah Dengue." *Jurnal Kesehatan Andalas* 11(2):111. doi: 10.25077/jka.v11i2.2032.
- Sipatuhar, RIika Ritami. 2020. "Karya Tulis Ilmiah Gambaran C- Reactive Protein ( Crp ) Pada Perokok Aktif Rika Ritami Sipahutar Politeknik Kesehatan Kemenkes Medan Jurusan Teknologi Laboratorium Medis Tahun 2020."
- Siti Nuraeni, Hanny, Muhammad Arief Fadillah, and Tomy Saputra. 2022. "Gambaran C-Reaktif Protein (CRP) Pada Pasien Demam Tifoid Di Laboratorium Klinik Pinang Sari 2 Description of C-Reactive Protein (CRP) in Tyfoid Fever Patients in Clinic Laboratory of Pinang Sari 2." *Journal of Medical Laboratory Research* 1(1):13–18.
- Sukhochar, A. 2019. "Konsep Demam Berdarah Dengue." *Paper Knowledge . Toward a Media History of Documents* 7–17.
- Sukma Senjaya, Aat Sriati, Indra Maulana, and Kurniawan Kurniawan. 2022. "Dukungan Keluarga Pada Odha Yang Sudah Open Status Di Kabupaten Garut." *Jurnal Cakrawala Ilmiah* 2(3):1003–10. doi: 10.53625/jcjournalcakrawalailmiah.v2i3.4037.
- Sukohar. 2019. "Demam Berdarah Dengue ( DBD )." *Medula* d:1–15.
- Tule, Nur Rahmasari S. 2020. "Systematic Review: Identifikasi Faktor Jenis Kelamin Dan Kelompok Usia Pada Pasien Demam Berdarah Dengue Dengan Pendekatan Kasus Trombositopenia." *Universitas 'Aisyiyah* 1–11.

Vuong, Nguyen Lam, Huynh Thi Le Duyen, Phung Khanh Lam, Dong Thi Hoai Tam, Nguyen Van Vinh Chau, Nguyen Van Kinh, Ngoun Chanpheaktra, Lucy Chai See Lum, Ernesto Pleités, Nick Keith Jones, Cameron Paul Simmons, Kerstin Rosenberger, Thomas Jaenisch, Christine Halleux, Piero Luigi Olliaro, Bridget Wills, and Sophie Yacoub. 2020. "C-Reactive Protein as a Potential Biomarker for Disease Progression in Dengue: A Multi-Country Observational Study." *BMC Medicine* 18(1):1–13. doi: 10.1186/s12916-020-1496-1.

