

BAB II

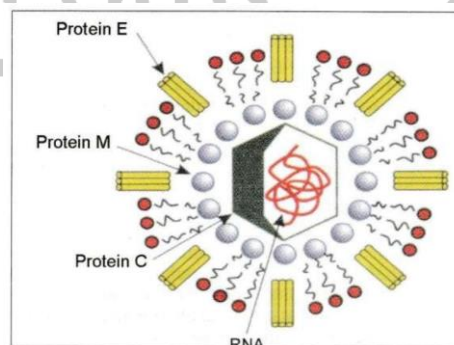
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Virus Dengue

2.1.1 Morfologi

1. Morfologi Virus Dengue

Virus *Dengue* termasuk dalam kelompok *Arbovirus* B, yaitu *arthropod-borne virus* atau virus yang ditularkan oleh artropoda, genus *Flavivirus* dari famili *Flaviviridae*. Famili *Flaviviridae* terdiri dari sekitar 70 virus berdiameter 40-60 nm yang memiliki genom RNA sens-positif beruntai-tunggal. Virionnya terdiri dari *nucleocapsid* dengan bentuk kubus simetris dan terbungkus dalam amplop lipoprotein. *Genome* (rangkainan kromosom) virus *Dengue* berukuran panjang sekitar 11.000 dan terbentuk dari tiga gen protein struktural yaitu *nucleocapsid* atau *protein core* (C), *membrane-associated protein* (M) dan suatu protein *envelope* (E). Selain protein struktural genom RNA virus, terdapat protein non struktural (NS) yang penting untuk replikasi virus yaitu (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, dan NS5). Selubung virus ini mengandung dua glikoprotein. Beberapa flavivirus dapat ditularkan di antara vertebrata oleh nyamuk dan sengkent, sementara lainnya ditularkan di antara tikus atau kelelawar tanpa vektor serangga.⁽²²⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾



Gambar 1. Struktur virus *Dengue*.⁽²⁵⁾

Virus *Dengue* memiliki beberapa strain, dimana strain DENV yang pertama diisolasi pada tahun 1944 dan diantara strain tersebut adalah DENV-1 strain US/Hawai, DENV-2 strain PNG (Papua Nugini)/ New Guinea C, DENV-3 strain H-87, dan DENV-4 strain H-241. Secara klinis setiap serotipe memiliki tingkatan manifestasi yang berbeda-beda, DENV-2 menyebabkan kasus dengan gejala klinis ringan maupun kasus akut, sedangkan DENV-1 dan DENV-3 tidak menyebabkan gejala klinis akut.⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Adapaun perbedaan infeksi primer pada serotipe dengue virus ini menunjukkan bahwa pada DENV-1 dan DENV-2 memiliki tingkat infeksi primer yang tinggi, namun keparahan DBDnya rendah, sedangkan pada DENV-2 dan DENV-4 memiliki persentase keparahan DSS yang tinggi. Infeksi sekunder pada DENV-1 dan DENV-3 menunjukkan kenaikan titer antigen virus mencapai puncak pada 48 jam setelah terinfeksi dan akan bertambah selama 72 jam, infeksi DENV-4 terjadi peningkatan titer antigen virus pada 4 jam setelah infeksi dan bertahan hingga 72 jam selanjutnya. Sedangkan infeksi pada DENV-2 dapat melakukan replikasi lebih cepat yaitu 2 jam setelah terinfeksi sudah terjadi peningkatan titer antigen virus dan bertahan hingga 72 jam selanjutnya. Semakin banyak sel-sel endotel yang rusak sehingga dapat menimbulkan manifestasi klinis berat.⁽⁵⁾

Papua Nugini memiliki kedekatan geografis dengan negara Indonesia dan negara Asia Tenggara lainnya, sehingga transmisi aktivitas virus *Dengue* terjadi di wilayah Indonesia dan negara Asia Tenggara lainnya yang memiliki vector Virus *Dengue* yaitu nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*.⁽²⁶⁾

2. Morfologi *Aedes* sp.

a. Telur

Telur berwarna hitam dengan ukuran $\pm 0,80$ mm, berbentuk oval yang mengapung satu persatu pada permukaan air yang jernih, atau menempel pada dinding tempat penampung air. Telur dapat bertahan sampai ± 6 bulan di tempat kering.

b. Jentik (larva)

Ada 4 tingkat (instar) jentik/larva sesuai dengan pertumbuhan larva tersebut, yaitu:

- 1) Instar I : berukuran paling kecil, yaitu 1-2 mm
- 2) Instar II : 2,5-3,8 mm
- 3) Instar III : lebih besar sedikit dari larva instar II
- 4) Instar IV : berukuran paling besar 5 mm

c. Pupa

Pupa berbentuk seperti 'koma'. Bentuknya lebih besar namun lebih ramping dibanding larva (jentik) nya. Pupa *Aedes aegypti* berukuran lebih kecil jika dibandingkan dengan rata-rata pupa nyamuk lain.

d. Nyamuk dewasa

Nyamuk dewasa berukuran lebih kecil jika dibandingkan dengan rata-rata nyamuk lain dan mempunyai warna dasar hitam dengan bintik-bintik putih pada bagian badan dan kaki.⁽²⁷⁾

2.1.2 Taksonomi

1. Taksonomi *Virus Dengue*

<i>Divisio</i>	<i>Virus</i>
<i>Phylum</i>	<i>arthropod-borne virus</i>
<i>Familia</i>	<i>Flaviviridae</i>
<i>Genus</i>	<i>Flavivirus</i>
<i>Species</i>	<i>Dengue Virus</i>

2. Taksonomi Vektor Virus *Dengue*

Taksonomi *Aedes aegypti*:⁽²⁸⁾

Phylum *Arthropoda*

Classis *Insecta*

Ordo *Diptera*

Sub ordo *Nematocera*

Familia *Culicidae*

Sub Familai *Culicinae*

Genus *Aedes*

Species *Aedes aegypti*

Taksonomi *Aedes albopictus*:⁽²⁹⁾

Pylum *Arthropoda*

Kelas *Insecta*

Ordo *Diptera*

Famili *Culicidae*

Sub famili *Culicinae*

Genus *Aedes*

Sub genus *Stegomyia*

Spesies *Aedes albopictus*

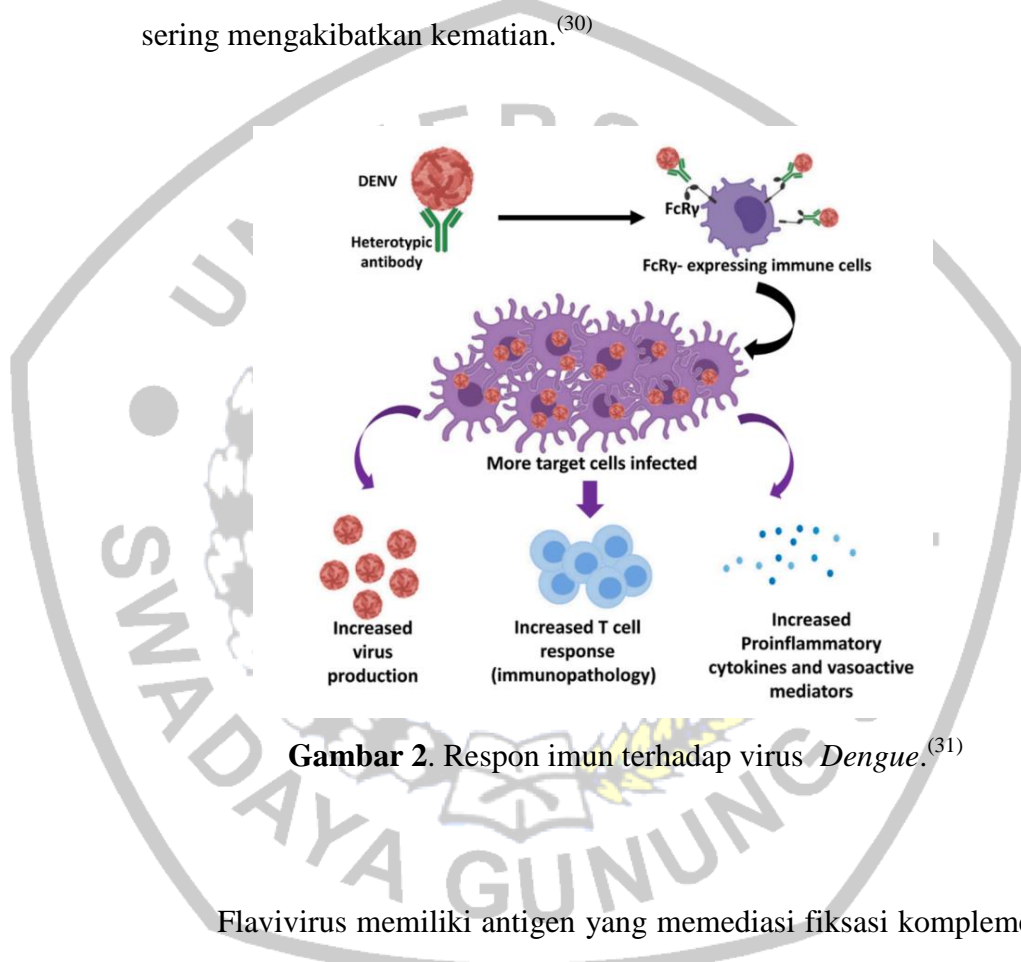
2.1.3 Patogenesis *Dengue*

Patogenesis dan patofisiologi infeksi demam berdarah *Dengue* tidak diketahui secara lengkap. Terdapat beberapa teori baru yang menjelaskan secara observasi klinis dan studi seroepidemiologi. Beberapa yang lebih baru lebih fokus pada respon imun seluler virus *Dengue* dan berdasarkan serotipe virus. Manifestasi klinis demam berdarah *Dengue* terjadi akibat reaksi tubuh terhadap virus. Pada saat terjadi viremia, virus akan berkembang didalam peredaran darah dan akan ditangkap oleh sel makrofag. Peran sel makrofag adalah sebagai APC (*Antigen Presenting Cell*) kepada limfosit. Limfosit (*T-helper*

atau CD-4) akan teraktifasi dan menarik makrofag lain untuk mengfagosit lebih banyak virus. Di samping itu juga, akan mengaktifasi sel T-sitotoksik (*T-cytotoxic cell* atau CD-8) yang akan melisis makrofag dan mengaktifkan sel B (*B-cell limfocyte*) untuk memproduksi dan melepas antibodi. Ada 3 jenis antibodi yang telah dikenal: antibodi netralisasi, antibodi hemaglutinasi, antibodi fiksasi komplemen, sehingga menyebabkan terlepasnya berbagai mediator yang merangsang terjadinya gejala sistemik seperti demam, nyeri sendi, otot, malaise dan gejala lain.⁽³⁰⁾

Terdapat dua teori yang menjelaskan terjadinya DBD dan SSD yaitu hipotesis infeksi sekunder dan hipotesis *antibody dependent enhancement* (ADE). Teori infeksi sekunder menyebutkan apabila seseorang mendapatkan infeksi dari salah satu virus akan terjadi proses kekebalan terhadap infeksi dari jenis tersebut untuk jangka waktu yang lama. Seseorang yang pernah mendapat infeksi primer virus *Dengue* akan mempunyai antibodi yang menetralsasi virus yang sama (*homologous*). Namun jika terjadi infeksi sekunder dari jenis virus yang berbeda (*heterolog*) maka terjadi infeksi yang berat. Karena pada infeksi selanjutnya antibodi *heterologous* yang telah terbentuk pada infeksi primer akan membentuk Antigen antibodi kompleks dengan infeksi virus *Dengue* dengan serotipe berbeda namun tidak dapat dinetralsasi bahkan membentuk kompleks yang infeksius. Karena adanya *non neutralizing antibody* maka partikel kompleks antigen-antibodi (*Virus Dengue-IgG*) akan berikatan dengan reseptor Fc gamma (*Fc γ R*) pada sel makrofag yang lain, oleh karena antibodi yang ada tidak dapat mengaktifasi sel virus sehingga dengan mudah akan masuk ke sel-sel makrofag yang lain oleh karena antibodi yang ada tidak dapat menginaktivasi virus. Kemudian makrofag akan memproduksi IL-1, IL-6, dan TNF- α dan juga "*Platelet Activating Factor*" (PAF). Selain itu, terjadi peningkatan C3a dan C5a yang melepaskan senyawa kimia anafilatoksin yang selanjutnya akan

menyebabkan permeabilitas kapiler meningkat yang salah satunya ditunjukkan dengan melebarnya pori-pori pembuluh darah kapiler. Hal tersebut akan mengakibatkan bocornya sel-sel darah, antara lain trombosit dan eritrosit. Akibatnya, tubuh akan mengalami perdarahan mulai dari bercak sampai perdarahan hebat pada kulit, saluran pencernaan (muntah darah, berak darah), saluran pernapasan (mimisan, batuk darah), dan organ vital (jantung, hati, ginjal) yang sering mengakibatkan kematian.⁽³⁰⁾



Gambar 2. Respon imun terhadap virus *Dengue*.⁽³¹⁾

Flavivirus memiliki antigen yang memediasi fiksasi komplemen (CF). Setelah identifikasi protein yang dikodekan flavivirus, ditemukan bahwa netralisasi dikaitkan dengan protein envelope (E) dan protein NS1 dengan CF. Oleh karena itu, antibodi induktif NS1 dengan atau tanpa fungsi CF dipandang sebagai penentu yang terlibat dalam kemampuan perlindungan potensial mereka terhadap infeksi flavivirus, termasuk DENV. Selain itu, seperti yang disebutkan sebelumnya, NS1 memiliki sejumlah sifat yang menunjukkan bahwa

ia dapat diterapkan dalam pengembangan vaksin demam berdarah. Ini termasuk potensinya sebagai kandidat vaksin imunogen, baik sebagai protein rekombinan atau diekspresikan dalam vektor virus. Selain itu, NS1 yang bermutasi telah digunakan sebagai kandidat untuk vaksin hidup yang dilemahkan.⁽³¹⁾

Respon antibodi terhadap infeksi tergantung pada status imun host. Ketika infeksi *Dengue* menyerang seseorang yang tidak pernah terinfeksi sebelumnya oleh *flavivirus* atau vaksin dari *flavivirus*, pada pasien akan terbentuk antibodi primer yang merupakan antibodi spesifik yang meningkat secara lambat. Antibodi IgM adalah isotipe imunoglobulin yang pertama kali muncul. Antibodi tersebut ditemukan pada 50 % pasien pada hari 3-5 setelah onset penyakit. Meningkat menjadi 80 % pada hari ke-5 dan 99 % pada hari ke 10. Level IgM Akan mencapai puncaknya pada 2 minggu setelah onset gejala penyakit dan kemudian secara umum tidak terdeteksi setelah 2-3 bulan. Serum anti-*Dengue* IgG secara umum terdeteksi pada titer rendah pada akhir minggu pertama penyakit, meningkat perlahan setelahnya, sehingga serum IgG akan tetap terdeteksi setelah beberapa bulan dan mungkin selama hidup.^{(24) (30)}

2.1.4 Tatalaksana *Dengue*

Pada dasarnya pengobatan infeksi *Dengue* bersifat simtomatis dan suportif, yaitu mengatasi kehilangan cairan plasma sebagai akibat peningkatan permeabilitas kapiler dan sebagai akibat perdarahan. Pasien DD dapat berobat jalan sedangkan pasien DBD dirawat di ruang perawatan biasa. Tetapi pada kasus DBD dengan komplikasi diperlukan perawatan intensif. Diagnosis dini dan memberikan nasehat untuk segera dirawat bila terdapat tanda syok, merupakan hal yang penting untuk mengurangi angka kematian.⁽³²⁾

1. Tatalaksana Demam *Dengue* (DD)

Pasien DD dapat berobat jalan, tidak perlu dirawat inap. Pada fase demam pasien dianjurkan:⁽³²⁾

- a. Tirah baring, selama masih demam
- b. Obat antipiretik atau kompres hangat diberikan apabila diperlukan.
- c. Untuk menurunkan suhu menjadi $<39^{\circ}\text{C}$, dianjurkan pemberian parase-tamol. Asetosal/salisilat tidak dianjurkan (indikasi kontra) oleh karena dapat menyebabkan gastritis, perdarahan, atau asidosis.
- d. Dianjurkan pemberian cairan dan elektrolit per oral, jus buah, sirup, susu, disamping air putih, dianjurkan paling sedikit diberikan selama 2 hari.
- e. Monitor suhu, jumlah trombosit dan hematokrit sampai fase konvalesens. Pada pasien DD, saat suhu turun pada umumnya merupakan tanda penyembuhan. Meskipun demikian semua pasien harus diobservasi terhadap komplikasi yang dapat terjadi selama 2 hari setelah suhu turun. Hal ini disebabkan oleh karena kemungkinan kita sulit membedakan antara DD dan DBD pada fase demam. Perbedaan akan tampak jelas saat suhu turun, yaitu pada DD akan terjadi penyembuhan sedangkan pada DBD terdapat tanda awal kegagalan sirkulasi (syok). Komplikasi perdarahan dapat terjadi pada DD tanpa disertai gejala syok. Oleh karena itu, orang tua atau pasien dinasehati bila terasa nyeri perut hebat, buang air besar hitam, atau terdapat perdarahan kulit serta mukosa seperti mimisan, perdarahan gusi, apalagi bila disertai berkerengat dingin, hal tersebut merupakan tanda kegawatan, sehingga harus segera dibawa ke rumah sakit. Pada pasien yang tidak mengalami komplikasi setelah suhu turun 2-3 hari, tidak perlu lagi diobservasi. Tatalaksana DD tertera pada Bagan 2 (Tatalaksana tersangka DBD).

2. Tatalaksana Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

a. Tatalaksana DBD Tanpa Syok

Perbedaan patofisiologi utama antara DBD dan penyakit lain adalah adanya peningkatan permeabilitas kapiler yang menyebabkan perembesan plasma dan gangguan hemostasis. Maka keberhasilan tatalaksana DBD terletak pada bagian mendeteksi secara dini fase kritis yaitu saat suhu turun (*the time of defervescence*) yang merupakan fase awal terjadinya kegagalan sirkulasi, dengan melakukan observasi klinis disertai pemantauan perembesan plasma dan gangguan hemostasis.⁽³³⁾

Prognosis DBD terletak pada pengenalan awal terjadinya perembesan plasma, yang dapat diketahui dari peningkatan kadar hematokrit. Fase kritis pada umumnya mulai terjadi pada hari ketiga sakit. Penurunan jumlah trombosit sampai $\leq 100.000/\mu\text{l}$ atau kurang dari 1-2 trombosit/Ipb (rata-rata dihitung pada 10 Ipb) terjadi sebelum peningkatan hematokrit dan sebelum terjadi penurunan suhu. Peningkatan hematokrit $\geq 20\%$ mencerminkan perembesan plasma dan merupakan indikasi untuk pemberian cairan. Larutan garam isotonik atau kristaloid sebagai cairan awal pengganti volume plasma dapat diberikan sesuai dengan berat ringan penyakit. Perhatian khusus pada kasus dengan peningkatan hematokrit yang terus menerus dan penurunan jumlah trombosit.⁽³²⁾

b. Tatalaksana DBD dengan Syok (Sindrom Syok *Dengue*/ SSD)

Syok merupakan keadaan kegawatan. Cairan pengganti (*volume replacement*) adalah pengobatan yang utama, berguna untuk memperbaiki kekurangan volume plasma. Pasien anak cepat mengalami syok dan sembuh kembali bila diobati segera dalam 48 jam. Pasien harus dirawat dan segera diobati bila dijumpai tanda-tanda syok yaitu gelisah, letargi/lemah, ekstremitas dingin, bibir sianosis, oliguri, dan nadi lemah, tekanan nadi menyempit

(≤ 20 mmHg) atau hipotensi, dan peningkatan mendadak dari kadar hematokrit atau kadar hematokrit meningkat terus menerus walaupun telah diberi cairan intravena. Pada penderita SRD dengan tensi tak terukur dan tekanan nadi ≤ 20 mm Hg segera berikan cairan kristaloid sebanyak 20 ml/kg BB selama 30 menit, bila syok teratasi turunkan menjadi 10 ml/kgBB/jam.⁽²⁸⁾

2.1.5 Antivirus *Dengue*

Hingga saat ini masih belum ada antivirus khusus untuk infeksi *Dengue*, dimana perawatan untuk DENV hanya dengan menjaga cairan tubuh. Sehingga dibutuhkan terapi antivirus spesifik yang dapat dilakukan dengan menggunakan bahan alami ataupun herbal. Di Indonesia terdapat banyak tanaman yang mungkin dapat dijadikan sebagai terapi antivirus diantaranya adalah *Psidium guajava* (Jambu Biji), *Euphorbia hirta* (Patikan kerbau), *Piper bettle* (Sirih), *Carica papaya* (Pepaya), *Curcuma longa* L. (Kunyit/tumeric), *Phyllanthus niruri* L. (Meniran), *Andrographis paniculata* (Sambiloto), dan *Cymbopogon citratus* (Serai). Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa jambu biji dan pepaya efektif sebagai antivirus untuk virus *Dengue* yang mungkin disebabkan oleh kandungan zat kimia pada jambu biji dan pepaya yaitu quarcetin-flavanoid yang dapat menghambat replikasi virus *Dengue* dengan menghambat proses transkripsi enzim.⁽²⁰⁾⁽³⁴⁾

2.2 Kakao (*Theobroma cacao* L.)

2.2.1 Morfologi



Gambar 3. Kakao (*Theobroma cacao* L.).⁽³⁵⁾

Theobroma cacao L. adalah pohon yang berasal dari hutan hujan tropis Amerika Selatan dan merupakan salah satu tanaman paling penting secara ekonomi di dunia, termasuk di negara-negara tropis. Di Indonesia, kakao adalah komoditas unggulan perkebunan nasional menghasilkan devisa terbanyak setelah kelapa sawit dan karet.⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾

Kakao yang dibudidayakan di Indonesia dapat dikelompokkan menjadi tiga kelompok besar, yaitu *Criollo*, *Forastero*, dan *Trinitario*. *Criollo* umumnya disebut dengan kakao mulia, *Forastero* lebih dikenal dengan kakao lindak, dan *Trinitario* adalah persilangan antara

Criollo dan *Forastero*. Kakao lindak (*bulk*) yang telah tersebar luas di daerah tropika adalah anggota sub jenis *sphaerocarpum*. Bentuk bijinya lonjong, pipih, dan keping bijinya berwarna ungu gelap. Mutunya beragam tetapi lebih rendah daripada sub jenis *cacao*. Permukaan kulit buahnya relatif halus karena alur-alurnya dangkal. Kulit buah tipis tetapi keras (liat). Sifat lainnya adalah pertumbuhannya kurang kuat, daya hasil lebih rendah daripada *Forastero*, relatif gampang terserang hama dan penyakit permukaan kulit buah *Criollo* kasar, berbenjol-benjol dan alur-alurnya jelas. Kulit ini tebal tetapi lunak sehingga mudah dipecah. Kadar lemak biji lebih rendah daripada *Forastero* tetapi ukuran bijinya besar, bulat, dan memberikan cita rasa khas yang baik. ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

2.2.2 Taksonomi

<i>Kingdom</i>	<i>Plantae</i>
<i>Divisio</i>	<i>Tracheophyta</i>
<i>Classis</i>	<i>Magnoliopsida</i>
<i>Super Ordo</i>	<i>Rosanae</i>
<i>Ordo</i>	<i>Malvales</i>
<i>Familia</i>	<i>Malvaceae</i>
<i>Genus</i>	<i>Theobroma</i>
<i>Species</i>	<i>Theobroma cacao L.</i>

2.2.3 Kandungan Kakao

Komponen utama yang dimiliki kakao meliputi: mentega kakao (oleat, stearat, dan asam lemak palmitat), mineral (magnesium, kalium, besi, dan zinc), methylxanthines (theobromine dan caffeine), polifenol yang terdiri dari tyramine, triptophan, dan serotonin. Polifenol adalah sekelompok besar senyawa yang ditemukan di buah-buahan dan sayur-sayuran, polifenol atau senyawa kimia yang

terdapat pada Kakao terdiri dari flavanoid, Alkaloid, Tanin, Saponin, dan Triterpenoid.⁽¹⁵⁾⁽³⁸⁾

Flavanoid memiliki konsentrasi tinggi pada kakao dimana turunan flavanoid yaitu quarcetin dapat menghambat infeksi virus *dengue* dengan menghambat replikasi virus pada protein non-struktural (NS3), kemudian memiliki afinitas pengikatan yang kuat dengan protein DENV NS3/NS2B, dan dapat berikatan dengan mengikat NS5 virus.⁽³⁹⁾ Alkaloid pada kakao juga terdapat sebagai antivirus alami terhadap beberapa virus, diantaranya virus Hepatitis B, HIV, Influenza, dan berpotensi sebagai antivirus SarsCov-2.⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾

2.2.4 Manfaat Kakao

1. Manfaat untuk Kardiovaskular

Kakao dan coklat menghasilkan efek perlindungan jantung melalui modulasi nitrat ketersediaan hayati oksida, karenanya fungsi endotelium. Studi in-vitro dan in-vivo telah menunjukkan hal itu kakao kaya flavanol mengurangi aktivitas arginase, enzim utama yang terlibat dalam inaktivasi oksida nitrat.⁽⁴²⁾ Ini menghasilkan peningkatan konsentrasi plasma dari senyawa nitrose, yang kemudian dapat diekspresikan sebagai pelebaran arteri brachialis (*flow-mediated dilatation*) yang ditingkatkan.⁽⁴³⁾

Baru-baru ini, konsumsi kakao kaya polifenol terbukti merata melindungi pasien diabetes tipe 2 dari profil lipid aterogenik saat kakao dikonsumsi sebagai bagian dari diet seimbang. Jadi, konsumsi 45g coklat kaya polifenol selama 16 minggu ditemukan secara signifikan mengurangi kolesterol HDL ($1,16 \pm 0,08$ vs. $1,26 \pm 0,08$ mmol / l, $P = 0,05$) dan kolesterol: rasio HDL ($4,4 \pm 0,4$ vs. $4,1 \pm 0,4$ mmol / l, $P = 0,04$) pada pasien dengan diabetes tipe 2, tanpa menghasilkan perubahan berat badan atau kontrol glikemik.⁽⁴⁴⁾

2. Manfaat untuk Kesehatan Gigi dan Mulut

Bukti efek perlindungan kakao terhadap karies gigi telah terbukti didokumentasikan sejak tahun 1985, ketika Paolino dan Kashket mengamati bahwa kakao menghambat akumulasi plak dan pembentukan karies dengan mengurangi produksi polisakarida. Sejak itu, beberapa penelitian telah menunjukkan kemampuan kakao untuk mengurangi risiko karies gigi dan mencegah periodontal penyakit. Tikus yang terinfeksi *Streptococcus sobrinus* menunjukkan penurunan karies yang signifikan skor setelah pemberian ekstrak kakao yang larut dalam air dibandingkan dengan tikus yang terinfeksi diberi a kontrol diet.⁽⁴⁵⁾ Efek perlindungan ini dikaitkan dengan aktivitas penghambatan Ekstrak kakao pada sintesis glukon oleh *Streptococcus*. Fraksi polimer dari kakao, dalam khususnya, tampaknya memiliki efek imunomodatif pada produksi sitokin IL-1 β (IL1 β), IL-2 dan IL-4.⁽⁴⁶⁾

3. Manfaat untuk Sistem Imun

Fraksi flavanol dan prosianidin yang diisolasi telah terbukti menghambat pelepasan sitokin inflamasi: interleukin-1b dan interleukin-2 dari darah tepi sel mononuclear, dan untuk meningkatkan produksi anti-inflamasi sitokin seperti interleukin-4 dan interleukin-5 dengan cara yang bergantung pada panjang oligomer.⁽⁴⁷⁾ Diamati juga bahwa efek flavanol kakao dan prosianidin pada sel mononuklear darah tepi bergantung pada status imunologi individu. Flavonol dan prosianidin kakao merangsang sel mononuklear darah tepi individu dengan sitokin rendah transformasi *growth factor*-1, tetapi sel mononuklear perifer yang dilemahkan diisolasi dari individu dengan transformasi *growth factor*-1 dasar yang tinggi.⁽⁴⁸⁾

Selain mempengaruhi sel mononuklear perifer, flavonoid kakao juga telah ditemukan terbukti mempengaruhi pelepasan sitokin inflamasi dan kemokin dari makrofag. Efek penghambatan

ini dicapai pada tingkat transkripsi sebagai dibuktikan dengan penurunan regulasi ekspresi mRNA TNF α , interleukin (IL) 1 α , dan IL-6. Selain respon imun bawaan, kakao dapat memodulasi respon imun yang didapat.⁽⁴⁹⁾

4. Manfaat untuk Kulit

Pada sebuah studi diketahui bahwa konsumsi flavanol tinggi kakao selama 12 minggu dapat mengurangi kekasaran dan penskalaan kulit (*scaling skin*) dibandingkan dengan kakao rendah flavanol cocoa. Efek ini berpotensi dicapai melalui peningkatan aliran darah di jaringan kulit dan subkutan yang mengarah ke kepadatan kulit yang lebih tinggi dan hidrasi.⁽⁵⁰⁾ Dalam studi lain efek akut dari dosis tunggal kaya flavanol-kakao pada mikrosirkulasi dermal diselidiki. konsumsi kaya flavanol-kakao secara akut meningkatkan aliran darah kulit dan saturasi oksigen, dengan dua cara berbeda.⁽⁵⁰⁾

Demikian pula, ditemukan bahwa fraksi lignin dan tanin kulit biji kakao juga mampu menghambat efek sitopatik yang dihasilkan oleh virus influenza. Fraksi tersebut menyajikan indeks selektivitas 155 melawan virus influenza dan dapat bertindak secara sinergis dengan vitamin C (yang meningkatkan aktivitasnya).⁽¹⁶⁾ Selain efek antivirus, ekstrak kulit biji kakao memiliki efek antibakteri dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans* serta efek antioksidan alami.⁽²²⁾

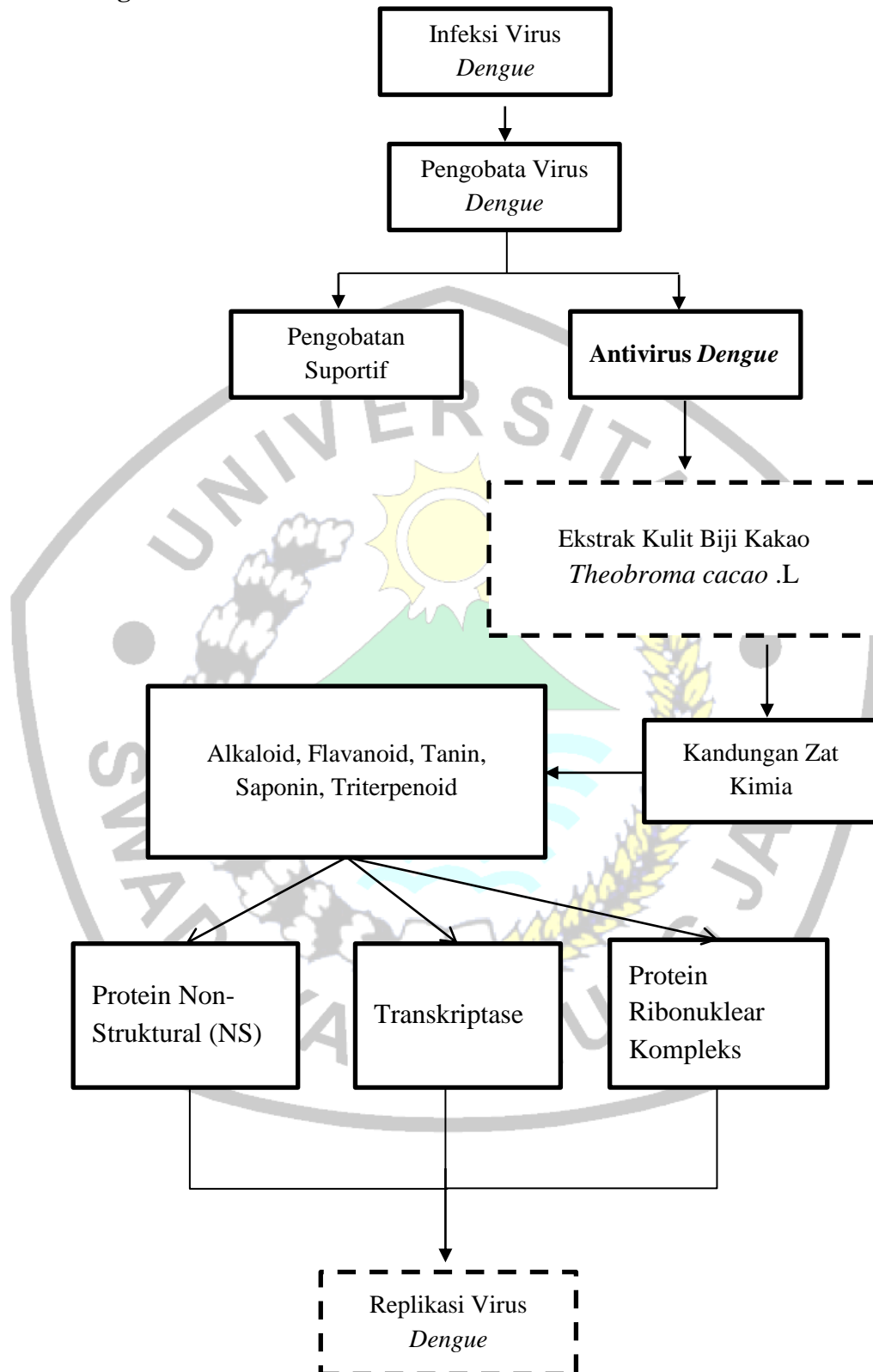
2.2.5 Kultur Virus Dengue

Kultur virus *Dengue* adalah suatu teknik umum untuk menumbuhkan virus *Dengue* secara *in vitro* atau di luar tubuh, dengan penyesuaian kondisi lingkungan serta bahan makanan yang diusahakan menyerupai keadaan sel di dalam tubuh atau *in vivo*. Kultur ini biasanya bertujuan untuk mengukur aktivitas biologi, sitotoksisitas, dan mutagenitas.⁽⁵¹⁾

Fungsi utama media kultur sel adalah mempertahankan pH dan osmoralitas esensial yang dibutuhkan untuk multipikasi dan pertumbuhan sel. Pertumbuhan sel juga memerlukan kondisi lingkungan yang mendukung, seperti pH lingkungan 7.4, temperatur 37°C, konsentrasi oksigen 95%, serta karbon dioksida 5%.⁽³⁹⁾ Prosedur dalam kultur sel, sel diisolasi dari jaringan untuk ditumbuhkan dan diperbanyak di media buatan secara *in vitro*. Ketika sebuah jaringan tidak beragregasi, baik secara mekanik maupun enzimatik, sel-sel memiliki kemampuan untuk melekat membentuk substrat solid, disebut *monolayer*.

Sel vero adalah sel yang berasal dari ginjal monyet hijau afrika, sel vero adalah salah satu sel kontinu mamalia yang paling umum digunakan dalam penelitian. Sel vero ini telah digunakan secara luas dalam studi virologi, sel vero juga telah dilisensikan di Amerika Serikat untuk produksi vaksin virus hidup seperti rotavirus dan cacar. Sel vero ditumbuhkan dalam *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM) ditambah 10% *Fetal Bovine Serum* (FBS), 1% Streptomisin/Penisilin pada kondisi suhu 37°C dan kadar CO₂ sebanyak 5%.⁽⁵¹⁾

2.3 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori.

Keterangan:

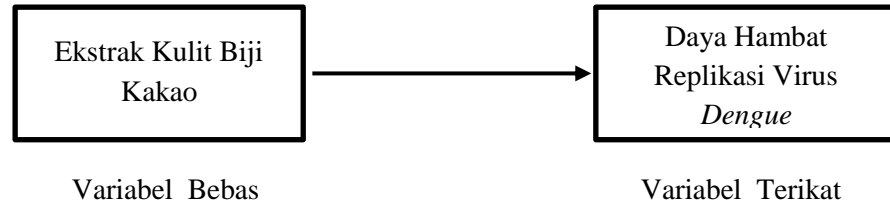
: Variabel yang Tidak Diteliti



: Variabel yang Diteliti



2.4 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep.

2.5 Hipotesis

Ekstrak kulit biji kakao (*Theobroma cacao* L.) memiliki efektivitas terhadap penghambatan replikasi Virus Dengue Serotipe 2 secara *in vitro*.

