

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tuberkulosis Paru

1. Etiologi

Tuberkulosis paru adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium Tuberculosis*, basil tahan asam (BTA) berbentuk batang, yang mampu bertahan hidup di dalam makrofag, serta menimbulkan respon imun dan peradangan kronis. Bakteri ini memiliki dinding sel kaya lipid yang membuatnya resisten terhadap proses fagositosis, memungkinkan basil tetap hidup dan bereplikasi di dalam sel inang. Penularan terjadi ketika pasien dengan hasil BTA positif melepaskan droplet berisi kuman saat batuk dan bersin. Droplet berukuran sangat kecil dapat bertahan di udara dalam waktu yang lama dan terhirup oleh orang lain, lalu masuk ke saluran pernapasan hingga mencapai alveoli. Setelah menginfeksi paru, *M.tuberculosis* dapat berkembang baik dan berpotensi menyebar ke organ tubuh lainnya melalui aliran darah maupun sistem limfatik. Tingkat kemampuan seseorang menularkan penyakit ini bergantung pada jumlah basil yang dikeluarkan, sehingga semakin tinggi derajat kepositifan dahak, semakin besar pula risiko penularannya. Bila tidak ditangani dengan pengobatan yang kuat dan teratur, infeksi TB paru dapat berkembang menjadi berat dan meningkatkan risiko penularan terutama pada anggota keluarga atau individu yang tinggal dengan penderita (Kristini *et al.*, 2020).

2. Epidemiologi

Tuberkulosis paru masih menjadi salah satu ancaman kesehatan masyarakat di seluruh dunia. WHO sejak tahun 1992 telah menetapkan TB sebagai kondisi “Global Emergency” karena tingginya angka kejadian dan kematian yang ditimbulkannya. Secara global, pada tahun 2019 diperkirakan terdapat 10 juta kasus baru dan sekitar 1,4 juta kematian akibat TB, menjadikannya penyebab kematian infeksius tertinggi (Fukunaga *et al.*,

2022) Indonesia termasuk dalam tiga besar negara dengan jumlah kasus TB tertinggi setelah India dan China, dengan kontribusi sekitar 8–9% kasus TB dunia. Kondisi ini menunjukkan bahwa TB masih menjadi beban kesehatan utama terutama di negara berkembang, termasuk Indonesia (Nopita, Suryani and Siringoringo, 2023).

3. Patogenesis Tuberkulosis Paru

Tuberkulosis paru terjadi ketika *Mycobacterium tuberculosis* masuk ke saluran pernapasan melalui percik renik atau *droplet nucleus* ($<5 \text{ micron}$) yang keluar ketika seorang penderita TB paru batuk, bersin, bicara, berterak atau bernyanyi. Percikan droplet/renik berukuran sangat kecil dapat menghasilkan 3000 percik renik, bersin satu kali dapat menghasilkan 1 juta percik renik. Sedangkan dosis yang diperlukan terjadinya suatu infeksi TB adalah 1 sampai 10 basil.

Pada fase awal infeksi, basil yang bertahan akan diinternalisasi oleh makrofag alveolus sebagai bagian dari mekanisme pertahanan tubuh. Makrofag kemudian memicu respons imun non spesifik melalui pelepasan berbagai sitokin, seperti IL-12 dan TNF- α , yang berfungsi merekrut sel-sel imun tambahan ke lokasi infeksi. Tingkat virulensi bakteri dan kemampuan makrofag dalam menghambat infeksi sangat memengaruhi hasil infeksi tersebut. *Mycobacterium tuberculosis* memiliki mekanisme khusus untuk bertahan hidup di dalam makrofag, antara lain dengan menghambat proses fusi fagosom-lisosom dan menetralkan radikal toksik intraseluler. Apabila basil mampu melewati pertahanan awal tersebut, ia akan terus bereplikasi di dalam makrofag dan dapat menyebar ke jaringan paru di sekitarnya atau menuju kelenjar limfa regional melalui sistem limfatik. (T.Sudarmadi, 2024).

4. Manifestasi klinis

Menurut kemenkes (2022) gejala penyakit TB tergantung pada lokasi lesi, sehingga dapat menunjukkan gejala klinis sebagai berikut :

- a. Batuk lebih dari 2 minggu
- b. Berkeringat di malam hari tanpa aktivitas

- c. Nafsu makan berkurang
- d. Mengalami sesak pada pernafasan
- e. Dahak dengan bercak darah
- f. Malaise (lelah, tidak nyaman, kurang enak badan)
- g. Penurunan berat badan
- h. Demam dan menggigil

5. Diagnosis Tuberkulosis Paru

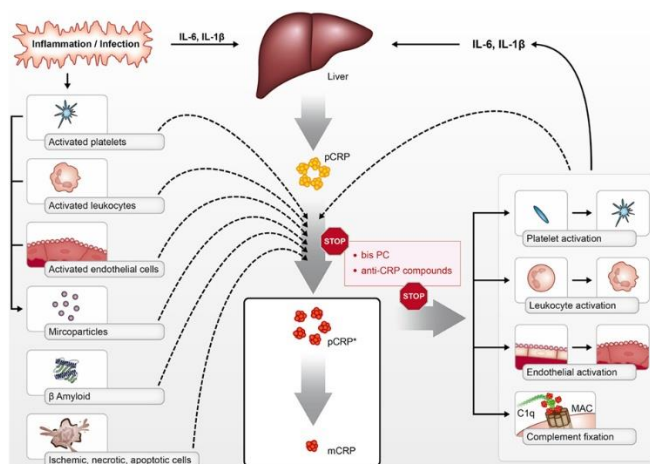
Diagnosis TB dibagi berdasarkan kelihan, hasil anamnesis, pemeriksaan klinis, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang lainnya.

- a. Keluhan dan hasil anamnesis, keluhan yang disampaikan pasien, serta anamnesis rinci berdasarkan gejala utama dan gejala tambahan pasien TB paru.
- b. Pemeriksaan laboratorium terdiri dari :
 - 1) Pemeriksaan bakteriologi adalah metode makroskopis yang sederhana yang digunakan untuk menegakkan diagnosis, menentukan potensi penularan, dan menilai keberhasilan pengobatan.
 - 2) Tes Cepat Molekuler (TCM) TB. Analisis molekuler cepat menggunakan metode Xpert MTB/RIF. TCM merupakan alat bantu diagnosis, namun tidak dapat digunakan untuk mengevaluasi hasil pengobatan.
 - 3) Pemeriksaan kultur. Pemeriksaan kultur dapat dilakukan dengan menggunakan media padat (Lowestein-Jensen). Untuk mengidentifikasi *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb), gunakan *Mycobacteria Growth Indicator Tube*.
- c. Pemeriksaan penunjang lainnya yaitu pemeriksaan foto toraks dan pemeriksaan histopatologi pada kasus yang dicurigai TB ekstra-paru.

B. High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP)

1. Fisiologi & Mekanisme Kerja

High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) merupakan protein fase akut yang diproduksi oleh hati sebagai respons terhadap proses inflamasi dalam tubuh dan merupakan bagian dari sistem imun bawaan. Hs-CRP diukur menggunakan metode pemeriksaan dengan sensitivitas tinggi yang memungkinkan pendeteksian kadar *C-Reaktif Protein* pada konsentrasi yang sangat rendah dalam darah. Berbeda dengan pemeriksaan CRP konvensional, pemeriksaan hs-CRP mampu mendeteksi peningkatan kecil CRP dalam rentang nilai normal, sehingga dapat menggambarkan adanya inflamasi sistemik ringan atau subklinis. Produksi hs-CRP terutama dipicu oleh peningkatan sitokin proinflamasi, khusus nya interleukin-6 (IL-6), yang berperan dalam mengatur respons fase akut di hati. Secara biologis, hs-CRP bersifat nonspesifik karena kadarnya dapat meningkat pada berbagai kondisi inflamasi, baik inflamasi akut maupun kronis. (Sulistya, 2023).



Gambar 1. Synthesis & systemic effects of hs-CRP

Sumber : McFadyen et al. (2018)

Secara fisiologis, High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) berperan penting dalam mekanisme pertahanan tubuh sebagai bagian dari respon imun bawaan. Hs-CRP bekerja melalui proses opsonisasi, yaitu dengan mengikat

permukaan pathogen atau sel yang mengalami kerusakan sehingga mempermudah sel fagosit seperti makrofag dan neutrophil dalam mengenali serta menghancurkannya. Selain itu, hs-CRP juga mampu mengaktifkan sistem komplemen melalui jalur klasik dengan berikatan pada komponen C1q(komponenn awal), yang berfungsi mempercepat proses eliminasi mikroorganisme. Hs-CRP juga berperan dalam mengenali sel tubuh yang mengalami kerusakan atau apoptosis, sehingga membantu proses pembersihan sel oleh sistem imun. Kadar hs-CRP dalam darah dapat meningkat dengan cepat dalam waktu 6-8 jam setelah terjadi rangsangan inflamasi dan mencapai puncaknya dalam 24-48 jam, sehingga menjadikannya sebagai penanda yang sensitive dalam mendeteksi adanya inflamasi serta menilai tingkat keparahan suatu penyakit.

Secara keseluruhan, dari aspek fisiologi maupun mekanisme kerjanya, hs-CRP berfungsi sebagai penanda penting pada fase akut dengan cara mengenali patogen, membantu proses opsonisasi, mengaktifkan sistem komplemen, dan mengatur jalannya respons inflamasi.

2. Fungsi *High Sensitivity C-Reaktif Protein*

High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) merupakan protein fase akut yang memiliki peran penting dalam sistem imun bawaan tubuh. Secara fisiologis, hs-CRP berfungsi sebagai penanda inflamasi yang sensitif, dimana peningkatan kadarnya dalam darah menunjukkan adanya proses peradangan baik akibat infeksi maupun kondisi non-infeksi. Selain sebagai indikator inflamasi, hs-CRP juga berperan dalam mekanisme pertahanan tubuh melalui proses opsonisasi, yaitu mengikat patogen atau sel yang rusak sehingga mempermudah fagositosis oleh makrofag dan neutrofil. hs-CRP juga mampu mengaktifkan sistem komplemen melalui jalur klasik dengan berikatan pada komponen C1q, sehingga mempercepat eliminasi mikroorganisme dari dalam tubuh.

Dalam praktik klinis, hs-CRP banyak digunakan sebagai biomarker untuk mendeteksi dan memantau inflamasi, menilai tingkat keparahan

penyakit, serta mengevaluasi respons terapi, terutama pada penyakit infeksi seperti tuberkulosis paru. Selain itu, hs-CRP juga memiliki nilai prognostik karena peningkatan kadarnya berkaitan dengan risiko penyakit kardiovaskular dan kondisi inflamasi kronis lainnya. Dengan sensitivitas yang tinggi, hs-CRP mampu mendeteksi inflamasi dalam kadar rendah yang tidak terdeteksi oleh pemeriksaan CRP konvensional, sehingga menjadi parameter penting dalam pemeriksaan laboratorium modern.(Haq *et al.*, 2020)

Selain infeksi, sejumlah kondisi lain juga dapat memengaruhi kadar hs-CRP. Proses inflamasi non-infeksi seperti trauma jaringan, luka bakar, pasca-operasi, atau penyakit autoimun (misalnya artritis reumatoid) dapat menyebabkan peningkatan kadar CRP dalam derajat yang bervariasi. Faktor gaya hidup seperti merokok, konsumsi alkohol berlebih, obesitas, dan stres oksidatif turut berperan dalam meningkatkan kadar CRP melalui mekanisme inflamasi kronik tingkat rendah. Kondisi metabolik seperti diabetes mellitus, sindrom metabolik, dan dislipidemia juga diketahui berkaitan dengan peningkatan CRP basal akibat peradangan sistemik yang berlangsung lama(Mouliou, 2023).

Beberapa faktor fisiologis turut berperan, misalnya usia lanjut yang cenderung memiliki kadar hs-CRP lebih tinggi akibat perubahan sistem imun, serta kondisi hormonal pada kehamilan yang dapat meningkatkan nilai hs-CRP secara moderat. Sebaliknya, penggunaan obat-obatan tertentu seperti statin dapat menurunkan kadar hs-CRP melalui efek anti-inflamasi. Dengan demikian, interpretasi kadar hs-CRP perlu mempertimbangkan berbagai faktor yang dapat memengaruhi nilainya agar penilaian klinis menjadi lebih akurat(Zhou *et al.*, 2024).

3. Nilai rujukan hs-CRP

Nilai rujukan High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) pada individu sehat umumnya berada pada kadar yang sangat rendah. Pemeriksaan hs-CRP memiliki sensitivitas tinggi sehingga mampu

mendeteksi inflamasi tingkat rendah dalam tubuh. Secara umum, nilai hs-CRP diklasifikasikan sebagai berikut: kadar <1 mg/L menunjukkan risiko inflamasi rendah, kadar 1–3 mg/L menunjukkan risiko inflamasi sedang, dan kadar >3 mg/L menunjukkan adanya inflamasi tinggi atau kondisi peradangan aktif dalam tubuh. Pada kondisi infeksi bakteri seperti tuberkulosis paru, kadar hs-CRP dapat meningkat lebih tinggi sebagai respons terhadap proses inflamasi yang terjadi. (Qiao and Hongxun Yuan, 2025)

Kadar hs-CRP	Interpretasi
<1 mg/L	Rendah
1-3 mg/L	Normal/sedang
>3 mg/L	Meningkat/inflamasi

Tabel 2.1 Nilai rujukan rujukan *High Sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP)

4. Hs-CRP pada penyakit infeksi

High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) merupakan salah satu biomarker inflamasi yang sensitif dan banyak digunakan untuk mendeteksi adanya proses infeksi dalam tubuh. Pada penyakit infeksi, terutama infeksi bakteri, aktivasi sistem imun akan memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), interleukin- 1β (IL- 1β), dan tumor necrosis factor- α (TNF- α) yang kemudian merangsang hati untuk meningkatkan produksi hs-CRP. Peningkatan kadar hs-CRP dapat terjadi dalam waktu 6–8 jam setelah rangsangan inflamasi dan mencapai puncaknya dalam 24–48 jam, sehingga menjadikannya sebagai indikator yang cepat dalam menilai adanya infeksi (Zhou *et al.*, 2024).

Pada infeksi bakteri, kadar hs-CRP cenderung meningkat lebih tinggi dibandingkan infeksi virus, sehingga pemeriksaan ini dapat membantu dalam membedakan jenis infeksi. Selain itu, kadar hs-CRP juga berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit, dimana semakin tinggi kadar hs-CRP maka semakin berat proses inflamasi yang terjadi. Dalam praktik klinis, hs-CRP

tidak hanya digunakan untuk mendeteksi adanya infeksi, tetapi juga berperan dalam memantau respons terhadap terapi, dimana penurunan kadar hs-CRP menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien. Penelitian Qiao & Yuan (2025) menunjukkan bahwa hs-CRP memiliki nilai prognostik yang baik dalam menilai tingkat keparahan infeksi paru, karena kadarnya berkorelasi dengan aktivitas inflamasi dan derajat kerusakan jaringan. Demikian pula, penelitian (Sulistya, 2023) menemukan bahwa CRP sering meningkat pada pasien dengan infeksi kronis seperti tuberkulosis paru, dimana peradangan berkepanjangan memicu produksi CRP dalam jumlah lebih tinggi dibandingkan individu sehat.

C. Hubungan hs-CRP dengan TB paru

High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) memiliki hubungan yang erat dengan tuberkulosis paru karena perannya sebagai penanda inflamasi dalam respon imun tubuh terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Ketika bakteri tersebut menginfeksi jaringan paru, sistem imun akan mengaktifkan makrofag dan melepaskan sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), dan tumor necrosis factor- α (TNF- α), yang kemudian merangsang hati untuk memproduksi hs-CRP dalam jumlah yang lebih tinggi. Peningkatan kadar hs-CRP mencerminkan adanya proses inflamasi aktif dalam tubuh, sehingga pada pasien tuberkulosis paru aktif umumnya ditemukan kadar hs-CRP yang meningkat dibandingkan individu sehat (Kedokteran, Indonesia and Tilled, 2021).

Selain sebagai indikator adanya inflamasi, kadar hs-CRP juga berkaitan dengan tingkat keparahan penyakit tuberkulosis paru. Semakin luas kerusakan jaringan paru dan semakin tinggi beban bakteri, maka respon inflamasi yang terjadi akan semakin kuat, yang ditandai dengan peningkatan kadar hs-CRP. Oleh karena itu, hs-CRP dapat digunakan sebagai parameter tambahan dalam menilai aktivitas penyakit. Selain itu, hs-CRP juga berperan dalam pemantauan terapi, dimana kadar hs-CRP cenderung menurun seiring dengan keberhasilan

pengobatan anti-tuberkulosis (OAT), sehingga dapat mencerminkan perbaikan kondisi klinis pasien.

Dengan demikian, hs-CRP tidak hanya berfungsi sebagai penanda inflamasi, tetapi juga memiliki nilai klinis dalam menggambarkan aktivitas penyakit serta memantau respons terapi pada pasien tuberkulosis paru, khususnya pada pasien dengan kondisi klinis yang lebih berat seperti pasien rawat inap.

1. Peran hs-CRP dalam TB

High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) berperan penting sebagai penanda inflamasi dalam tuberkulosis paru yang mencerminkan respons imun tubuh terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Pada saat terjadi infeksi, aktivasi makrofag akan memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), dan tumor necrosis factor- α (TNF- α) yang merangsang hati untuk meningkatkan produksi hs-CRP. Dalam konteks ini, hs-CRP berfungsi sebagai indikator adanya inflamasi aktif, sehingga peningkatan kadarnya dapat digunakan untuk membantu menilai aktivitas penyakit pada pasien tuberkulosis paru.

Selain itu, hs-CRP juga berperan dalam menggambarkan tingkat keparahan penyakit, dimana kadar hs-CRP yang lebih tinggi umumnya berkaitan dengan luasnya kerusakan jaringan paru dan tingginya beban bakteri. hs-CRP juga memiliki peran dalam pemantauan terapi, karena kadar hs-CRP cenderung menurun seiring dengan keberhasilan pengobatan anti-tuberkulosis (OAT), sehingga dapat digunakan sebagai parameter tambahan untuk mengevaluasi respons pengobatan. Di samping itu, secara fisiologis hs-CRP turut berkontribusi dalam mekanisme pertahanan tubuh melalui proses opsonisasi dan aktivasi sistem komplemen, yang membantu eliminasi patogen dari dalam tubuh. (Stefanescu *et al.*, 2021)

Dengan demikian, hs-CRP memiliki peran yang penting dalam tuberkulosis paru, tidak hanya sebagai penanda inflamasi, tetapi juga sebagai indikator aktivitas penyakit, tingkat keparahan, serta sebagai alat bantu

dalam pemantauan terapi, khususnya pada pasien dengan kondisi klinis yang lebih berat seperti pasien rawat inap.

2. Hs-CRP sebagai Penanda Aktivitas Penyakit

High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) merupakan salah satu biomarker yang dapat digunakan sebagai penanda aktivitas penyakit, terutama pada kondisi yang melibatkan proses inflamasi seperti tuberkulosis paru. Pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, respons imun tubuh akan memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), dan tumor necrosis factor- α (TNF- α), yang selanjutnya merangsang produksi hs-CRP oleh hati. Peningkatan kadar hs-CRP mencerminkan adanya aktivitas inflamasi yang sedang berlangsung dalam tubuh, sehingga dapat digunakan untuk menilai apakah penyakit berada dalam fase aktif atau tidak.

Kadar hs-CRP yang tinggi umumnya berkorelasi dengan tingkat aktivitas penyakit yang lebih berat, seperti luasnya lesi paru, tingginya beban bakteri, serta munculnya gejala klinis yang lebih signifikan. Oleh karena itu, hs-CRP dapat dimanfaatkan sebagai parameter tambahan dalam mengevaluasi derajat keparahan penyakit. Selain itu, perubahan kadar hs-CRP dari waktu ke waktu juga dapat memberikan gambaran mengenai dinamika penyakit, dimana kadar yang menurun menunjukkan adanya perbaikan kondisi klinis, sedangkan kadar yang tetap tinggi atau meningkat dapat mengindikasikan aktivitas penyakit yang masih berlangsung atau kemungkinan komplikasi. Dengan demikian, hs-CRP memiliki peran penting sebagai penanda aktivitas penyakit karena mampu mencerminkan tingkat inflamasi yang terjadi serta memberikan informasi tambahan dalam penilaian kondisi klinis pasien, khususnya pada penderita tuberkulosis paru.

3. CRP untuk Pemantauan Terapi

High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) juga memiliki peran penting dalam pemantauan terapi pada pasien tuberkulosis paru, karena kadarnya mencerminkan dinamika proses inflamasi selama pengobatan

berlangsung. Pada awal infeksi, kadar hs-CRP umumnya meningkat sebagai respons terhadap aktivitas inflamasi akibat infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Setelah pasien mendapatkan terapi anti-tuberkulosis (OAT), kadar hs-CRP cenderung mengalami penurunan seiring dengan berkurangnya beban bakteri dan meredanya proses inflamasi dalam tubuh.

Penurunan kadar hs-CRP dapat digunakan sebagai indikator adanya respons terapi yang baik, dimana perbaikan klinis pasien biasanya diikuti dengan penurunan nilai hs-CRP secara bertahap. Sebaliknya, apabila kadar hs-CRP tetap tinggi atau tidak mengalami penurunan yang signifikan selama pengobatan, hal ini dapat mengindikasikan bahwa proses inflamasi masih berlangsung, kemungkinan adanya infeksi yang persisten, ketidakpatuhan terhadap pengobatan, atau bahkan kegagalan terapi. Oleh karena itu, pemantauan kadar hs-CRP secara berkala dapat memberikan informasi tambahan bagi tenaga kesehatan dalam mengevaluasi efektivitas terapi serta menentukan tindak lanjut yang tepat.

Dengan demikian, hs-CRP tidak hanya berfungsi sebagai penanda inflamasi, tetapi juga sebagai parameter yang bermanfaat dalam memantau perkembangan penyakit dan keberhasilan terapi pada pasien tuberkulosis paru, khususnya pada pasien dengan kondisi klinis yang lebih berat seperti pasien rawat inap.

4. Perbedaan Kadar hs-CRP pada TB vs Infeksi Paru Lain

High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) merupakan biomarker inflamasi yang meningkat pada berbagai kondisi infeksi, baik infeksi bakteri, virus, maupun infeksi kronis seperti tuberkulosis paru. Namun, pola peningkatan hs-CRP pada tuberkulosis paru memiliki karakteristik yang berbeda dibandingkan dengan infeksi lainnya, terutama dari segi tingkat peningkatan dan dinamika perubahannya.

Pada infeksi bakteri akut seperti pneumonia, kadar hs-CRP cenderung meningkat secara cepat dan signifikan, bahkan dapat mencapai nilai yang sangat tinggi dalam waktu singkat sebagai respons terhadap inflamasi akut.

Sebaliknya, pada tuberkulosis paru yang bersifat kronis, peningkatan hs-CRP umumnya berada pada tingkat sedang hingga tinggi dan berlangsung secara persisten dalam jangka waktu yang lebih lama. Hal ini disebabkan oleh proses inflamasi yang berlangsung terus-menerus akibat keberadaan *Mycobacterium tuberculosis* dalam jaringan paru.

Sementara itu, pada infeksi virus, peningkatan hs-CRP biasanya relatif rendah dibandingkan infeksi bakteri, karena respons inflamasi yang dihasilkan tidak sekuat infeksi bakteri. Oleh karena itu, perbedaan tingkat kadar hs-CRP ini dapat membantu dalam membedakan jenis infeksi secara klinis, meskipun hs-CRP sendiri merupakan penanda inflamasi non-spesifik.

Selain itu, dinamika perubahan kadar hs-CRP juga berbeda antar jenis infeksi. Pada infeksi bakteri akut, kadar hs-CRP akan menurun dengan cepat setelah terapi yang efektif diberikan. Sedangkan pada tuberkulosis paru, penurunan hs-CRP terjadi secara lebih lambat seiring dengan proses penyembuhan yang membutuhkan waktu lebih panjang. Dengan demikian, pola peningkatan dan penurunan hs-CRP dapat memberikan gambaran mengenai jenis infeksi serta perkembangan penyakit.

D. Kerangka Konsep

