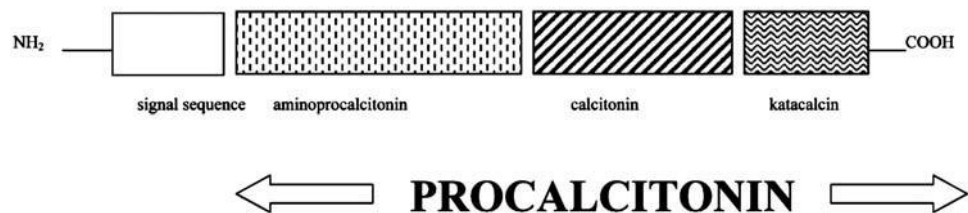


BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) adalah biomarker yang membantu dalam diagnosis saat terjadi infeksi bakteri. *Procalcitonin* (PCT) serum memiliki tingkat spesifisitas yang lebih tinggi dan timbul lebih cepat dibandingkan dengan gejala demam, perubahan jumlah leukosit, atau hasil *blood culture*. Biomarker *procalcitonin* ini terdiri dari 116 asam amino dan produksinya meningkat saat terjadi infeksi bakteremia serta beberapa jenis kanker, sehingga PCT dapat dimanfaatkan sebagai alat diagnostik dalam bidang pulmonologi (Koncoro,Suta,2015).



Sumber: Procalcitonin. In *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition* (2011)

Gambar 2.1 Struktur molekul *procalcitonin*

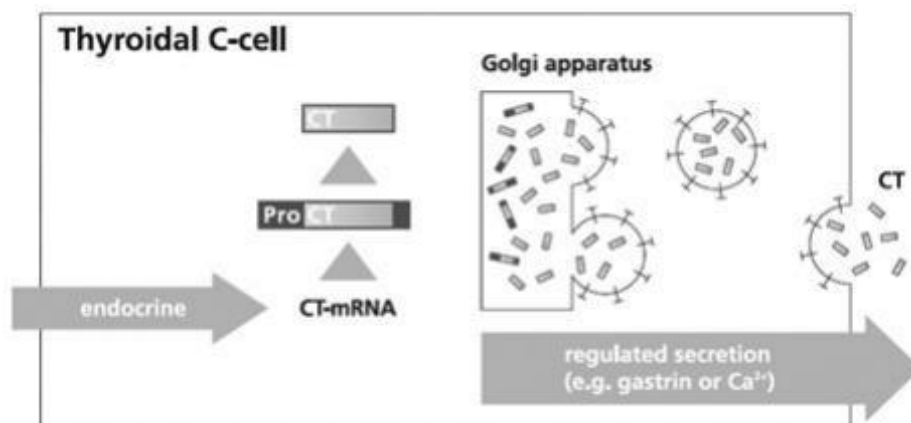
Procalcitonin merupakan biomarker yang memiliki kemampuan diagnostik lebih unggul dibandingkan penanda proinflamasi lain dalam mengenali pasien dengan sepsis dan dapat digunakan untuk mendiagnosis infeksi bakteri (Muhammad et al, 2023). *Procalcitonin* terdiri dari 116 asam amino yang memiliki berat molekul ± 13 kDa, protein ini dikode oleh gen CALC-1 yang terletak di kromosom 11 dan diproduksi sel C kelenjar tiroid sebagai prohormon kalsitonin dan merupakan suatu biomarker lebih spesifik terhadap infeksi bakteri (Dina,Fikry,2019).

Procalcitonin diproduksi di sel C tiroid, terlepas dari aktivitas hormonal dan peningkatan respon terhadap hiperkalsemia dan gastrin. PCT biasanya dibelah menjadi kalsitonin dan residu N-terminal

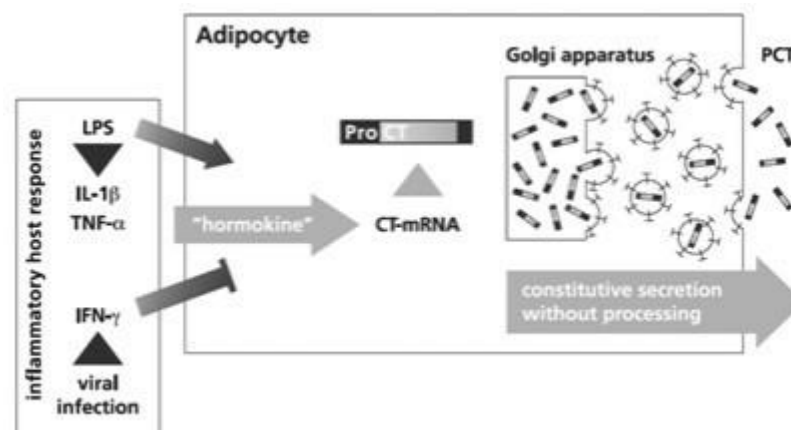
sebelum dilepaskan ke aliran darah. Pada respon inflamasi, produksi dan pelepasan ke aliran darah meningkat sebagai respons terhadap sitokin proinflamasi (interleukin-1b dan faktor nekrosis tumor-a) dan untuk ekspresi berlebihan gen *CALC-1*, yang diproduksi oleh sel parenkim, sel neuroendokrin paru-paru, usus, dan sel mononuklear darah. Kadar PCT meningkat pada inflamasi bakteri dan jamur, tetapi tidak pada inflamasi virus. Kadar PCT jauh lebih tinggi pada pasien yang terinfeksi bakteremia dibandingkan pasien yang tidak terinfeksi bakteremia (2,5 vs. 0,3 ng/mL; $P = 0,0001$) (Pedro, et al 2015)

Kadar *procalcitonin* (PCT) serum mengalami peningkatan pada saat terjadi sepsis. Kadar *procalcitonin* serum normalnya di bawah 0,5 ng/mL, sedangkan kadar > 2 ng/mL berisiko tinggi terjadi sepsis (Dana, et al 2015)

A.



B.



Sumber: Koncoro, H., & Suta, I. B. (2015). Peranan Prokalsitonin Dalam Bidang Pulmonologi Procalcitonin Role in The Field Pulmonology. In *J Respir Indo* (Vol. 35, Issue 3). (2015)

Gambar 2.2 Biosintesis prokalsitonin A. Pada kondisi sehat;
B. Pada kondisi infeksi

Respons inflamasi bakteri memicu pelepasan sitokin proinflamasi (IL1- β dan TNF- α) oleh lipopolisakarida (LPS) yang akan meningkatkan produksi *procalcitonin*. Sedangkan virus memicu pelepasan IFN- α yang memberikan *feedback* negatif terhadap produksi *procalcitonin* (Gambar 2.2).

2. Tuberkulosis

Tuberculosis (TB) adalah penyakit menular kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini sering disebut Basil Tahan Asam (BTA) karena bentuknya yang seperti basil dan kemampuannya untuk bertahan terhadap zat asam. Sebagian besar bakteri tuberkulosis menginfeksi jaringan parenkim paru, sehingga menyebabkan tuberkulosis paru. Namun, bakteri ini juga dapat menyerang organ lain di luar paru, yang dikenal sebagai tuberkulosis ekstraparu, seperti pleura, kelenjar getah bening, tulang, dan organ lain (Kemenkes, 2020).

Pada tahun 1882 Robbert Kock, secara yakin telah membuktikan bahwa tuberkulosis adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri yang diberi nama *Mycobacterium tuberculosis*. Villenim yang hidup pada tahun 1827-1894 adalah orang pertama kali membuktikan bahwa tuberkulosis adalah suatu penyakit menular. Penyakit tuberkulosis biasa menyerang paru-paru, tetapi memungkinkan juga pada organ lain seperti kelenjar getah bening (*nodus lymphaticus*) (Nur et al, 2017).

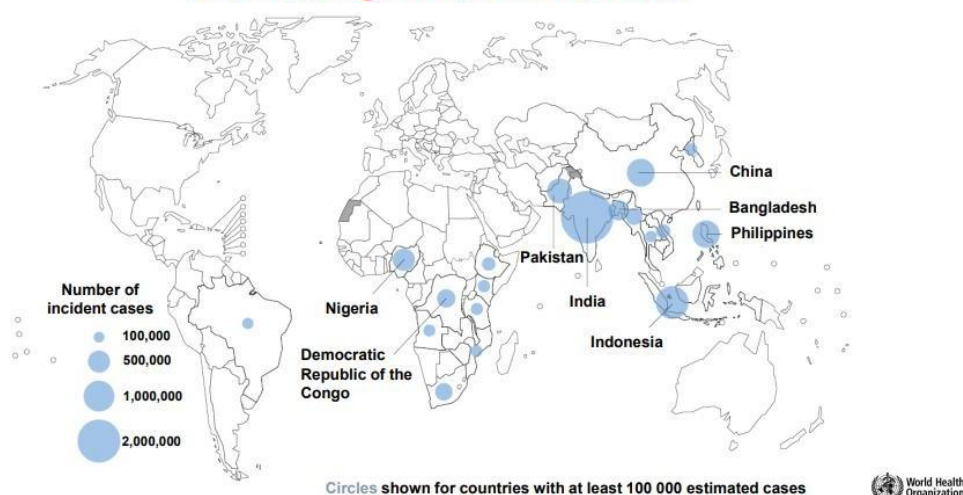
a. Epidemiologi

Menurut *World Health Organization* (WHO) *Global TB Report, 2023*, *tuberculosis* masih menjadi masalah kesehatan di dunia hingga saat ini. TB menjadi penyebab kematian tertinggi urutan ke-2 di dunia setelah penyakit COVID-19 pada tahun 2022. Lebih dari 10 juta orang telah terjangkit penyakit TBC setiap tahunnya. Tanpa pengobatan, angka kematian akibat penyakit TB tinggi (sekitar 50%). Penyakit TB menjadi penyebab sekitar

1,30 juta kematian secara global pada tahun 2022. 85% kasus TB bisa disembuhkan dengan pengobatan yang telah direkomendasikan oleh WHO, (Kemenkes,2024).

Orang yang baru didiagnosis terkena penyakit TB secara global berjumlah 7,5 juta pada tahun 2022. 30 negara dengan beban TB tinggi menyumbang 87% kasus TBC dunia pada tahun 2022 dan dua pertiga dari total global terjadi di 8 negara: India (27%), Indonesia (10%), Cina (7.1%), Filipina (7,0%), Pakistan (5,7%), Nigeria (4,5%), Bangladesh (3,6%) dan Republik Demokratik Kongo (3,0%). Pada tahun 2022, 55% pasien TBC laki-laki, 33% perempuan, dan 12% anak-anak (usia 0–14 tahun) (Kemenkes,2024).

8 countries, 67% of global cases in 2023 87% in 30 high TB burden countries



Sumber: *World Health Organization (WHO) Global Tuberculosis Report* (2024) Gambar 2.3 Peta kasus tuberkulosis terbanyak di dunia menurut WHO

Indonesia berada pada posisi kedua dengan jumlah bebas. Kasus tuberkulosis (TB) terbanyak di dunia setelah India, diikuti oleh Cina. Dengan jumlah kasus TB di Indonesia yang diperkirakan sebanyak 1.060.000 kasus dan 134.000 kematian akibat tuberkulosis. Artinya, terdapat 17 kematian setiap jamnya akibat dari penyakit tuberkulosis berdasarkan *Global TB Report 2023* (Kemenkes,2024).

b. Patogenesis

1. Perjalanan Penyakit TB (*tuberculosis*)

Patogenesis penyakit tuberkulosis (TB) sangat dipengaruhi oleh respons imun dari inang. Pada kebanyakan individu, sistem imun mampu merespons invasi bakteri tuberkulosis dengan efektif, sehingga pertumbuhan bakteri dapat dikendalikan dan infeksi dapat dicegah. Namun, sebagian besar kerusakan jaringan yang terjadi akibat infeksi tuberkulosis justru disebabkan oleh reaksi imun inang itu sendiri. Contohnya adalah terjadinya nekrosis kaseosa dan pembentukan kavitas khas yang terlihat pada paru-paru pasien TBC. Pada pasien dengan *immune system* yang lemah, seperti penderita HIV, gejala dan tanda klinis yang muncul seringkali tidak khas atau atipikal.

Pada pasien yang mengalami TB-HIV, biasanya tidak ditemukan kavitas pada hasil foto toraks. Meskipun kerusakan jaringan yang disebabkan oleh respons imun inang pada pasien TB-HIV sedikit atau bahkan tidak ada, kondisi imun yang rendah pada pasien ini memungkinkan bakteri tuberkulosis berkembang biak dan menyebar dengan lebih mudah. Sekitar 30% dari individu yang terpapar bakteri tuberkulosis akan mengalami infeksi tuberkulosis.

Dari pasien yang telah terinfeksi tuberkulosis, sekitar 3 hingga 10 persen akan mengalami perkembangan menjadi tuberkulosis aktif dalam tahun pertama setelah infeksi. Setelah tahun pertama, sekitar 3 hingga 5 persen dari pasien dengan tuberkulosis laten akan berpotensi berkembang menjadi tuberkulosis aktif, sementara sisanya akan tetap membawa infeksi laten sepanjang hidupnya (Fathiyah et al, 2021).

2. Patogenesis Primer

Tuberkulosis merupakan suatu penyakit yang transmisinya melalui udara (*airborne disease*). Melalui partikel yang dapat terbawa melalui udara (*airborne*) dan biasa disebut dengan droplet nuklei berukuran 1 – 5 μm . Berdasarkan kondisi lingkungan, droplet nuklei dapat bertahan di udara hingga beberapa jam. Droplet nuklei memiliki sifat aerodinamis yang membuatnya sangat mungkin untuk masuk ke dalam saluran napas pada saat proses inspirasi hingga mencapai bronkiolus respiratorius dan alveolus.

Apabila jumlah droplet nuklei yang terhirup hanya sedikit, bakteri tuberkulosis yang menempel di saluran pernapasan akan segera ditangani oleh sistem imun nonspesifik, yaitu melalui proses fagositosis dan pencernaan oleh makrofag. Namun, jika jumlah bakteri tuberkulosis melampaui kapasitas makrofag untuk melakukan fagositosis dan pencernaan, bakteri tersebut dapat bertahan hidup dan berkembang biak di dalam makrofag secara intraseluler, yang akhirnya menyebabkan pneumonia tuberkulosis yang bersifat terlokalisasi. Bakteri yang berkembang dalam makrofag ini akan dilepaskan ketika makrofag mengalami kematian. (Fathiyah et al, 2021).

Sistem kekebalan tubuh akan merespons dengan membentuk pembatas di sekitar area infeksi yang dikenal sebagai granuloma. Namun, jika *immune response* gagal mengendalikan infeksi, penghalang ini bisa ditembus oleh bakteri tuberkulosis. Dengan bantuan pembuluh darah dan sistem limfatik, bakteri tuberkulosis dapat menyebar ke jaringan dan organ lain yang lebih jauh, seperti kelenjar getah bening, bagian atas paru-paru (apeks), ginjal, otak, serta tulang.

Bakteri tuberkulosis yang masuk melalui saluran pernapasan akan menetap di jaringan paru-paru dan membentuk suatu area peradangan yang disebut fokus primer. Fokus primer ini dapat berkembang di berbagai bagian paru-paru. Dari fokus primer tersebut, terjadi peradangan pada saluran getah bening menuju hilus paru, yang dikenal sebagai limfangitis lokal. Peradangan ini kemudian menyebabkan pembesaran kelenjar getah bening di hilus, yang disebut limfadenitis regional. Gabungan antara fokus primer dan limfangitis regional ini dikenal sebagai kompleks primer (Fathiyah et al, 2021).

Respon imun adaptif diaktifkan ketika makrofag serta sel dendritik yang telah terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) memperlihatkan antigen MTB pada permukaan sel kepada sel limfosit T yang belum aktif (naif). Sel limfosit T ini kemudian berkembang biak dan berubah menjadi sel-sel yang menghasilkan interferon gamma (IFN γ). IFN γ ini berfungsi untuk membunuh mikobakteri yang berada di dalam makrofag. Selain itu, sekresi

IFN γ juga mengaktifkan makrofag agar melepaskan berbagai sitokin, seperti IL-1, TNF α , IL-6, dan IL-12, yang berperan dalam proses pembentukan granuloma di lokasi infeksi (Tri, 2019).

Respon imun utama terhadap infeksi MDR-TB tetap mengandalkan imunitas seluler (sel T dan makrofag), namun efektivitasnya dapat terganggu akibat resistensi obat dan mutasi bakteri (Alomedika, 2023)

c. Gejala Klinis

Gejala klinis penyakit *tuberculosis* (TBC) dapat dibagi menjadi 2 golongan, yaitu gejala utama dan gejala tambahan:

1. Gejala utama

- a) Batuk berdahak ≥ 2 minggu

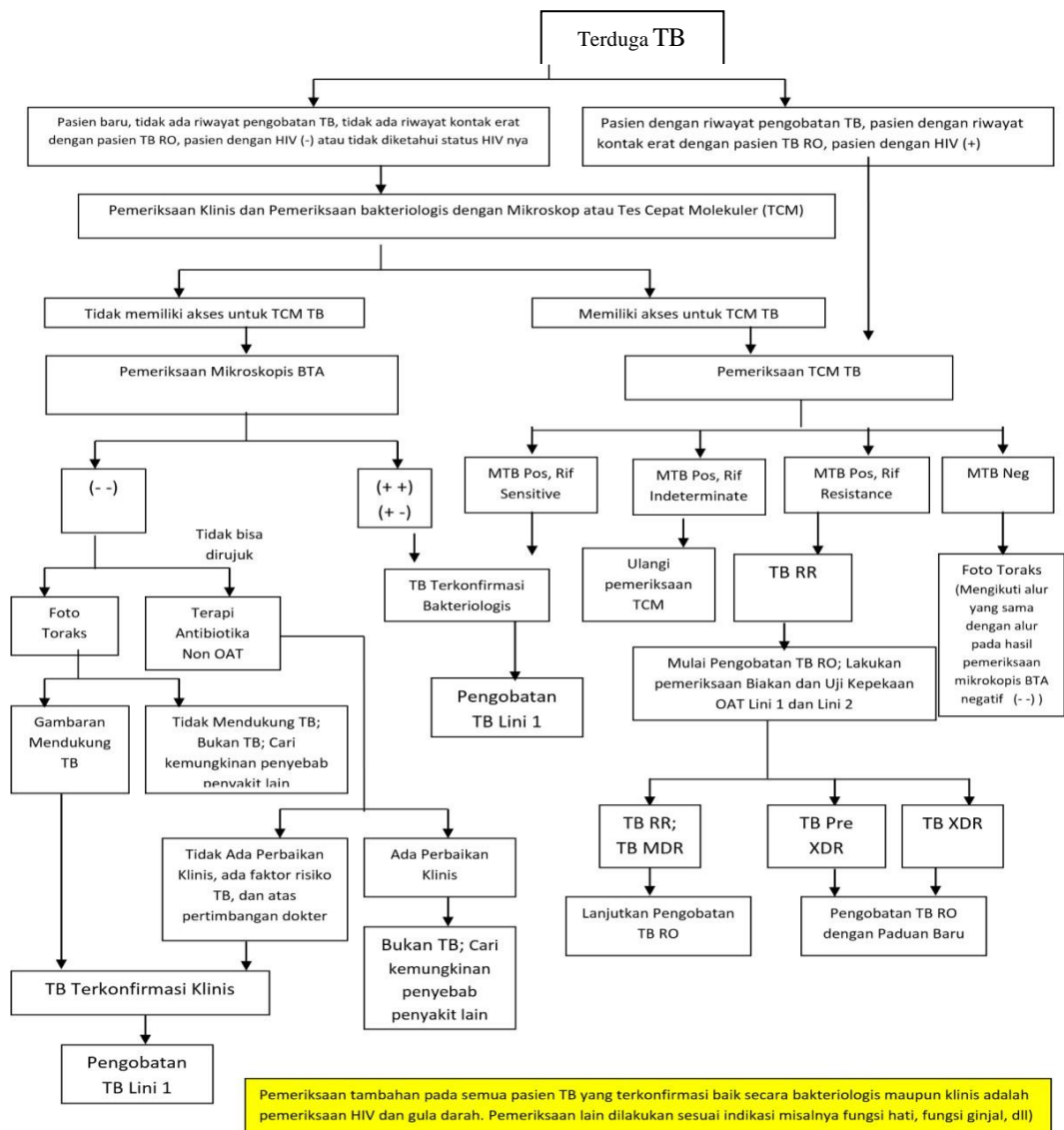
2. Gejala tambahan

- a) Batuk berdarah
- b) Badan lemas
- c) Sesak nafas
- d) Penurunan nafsu makan
- e) Penurunan berat badan yang tidak disengaja dan cukup drastis
- f) Berkeringat pada malam hari, hal ini terjadi tanpa kegiatan fisik
- g) Malaise
- h) Demam subfebris ≥ 1 bulan
- i) Nyeri di bagian dada

Gejala di atas dapat tidak muncul secara khas pada pasien dengan koinfeksi penyakit HIV (Fathiya et al, 2021).

d. Diagnosis

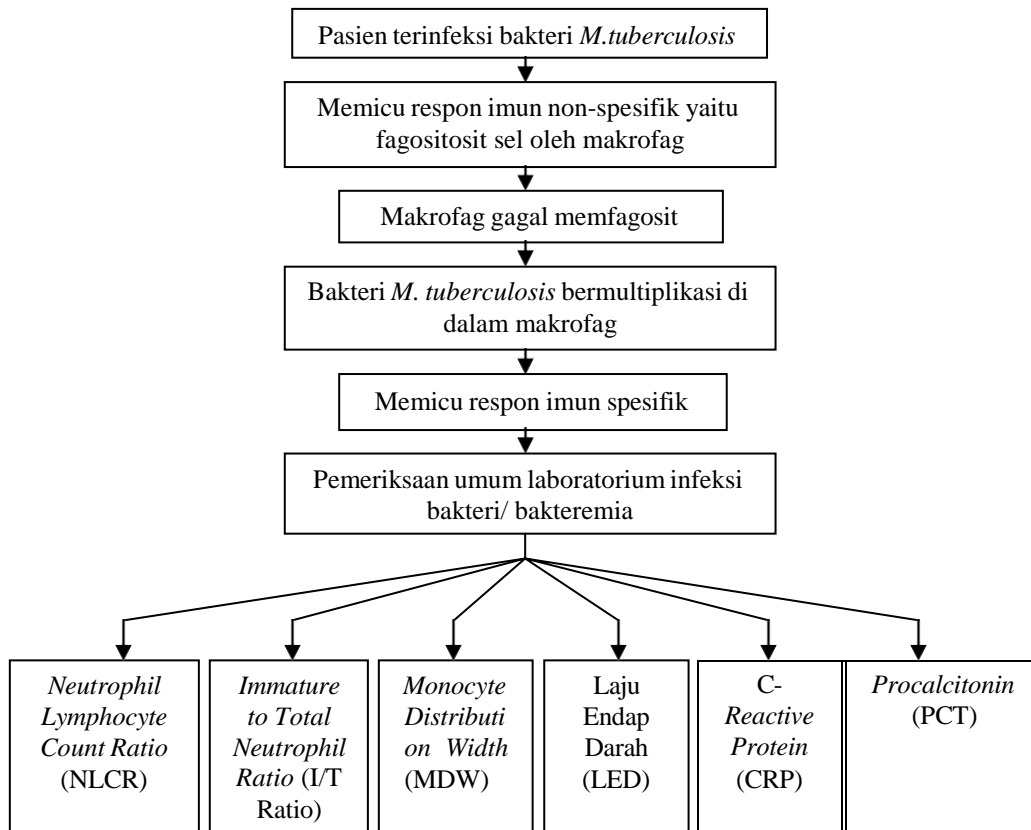
Diagnosis *tuberculosis* (TB) dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan bakteriologis, radiologis, dan pemeriksaan penunjang lainnya. Berikut alur diagnosis TB dan TB RO di Indonesia:



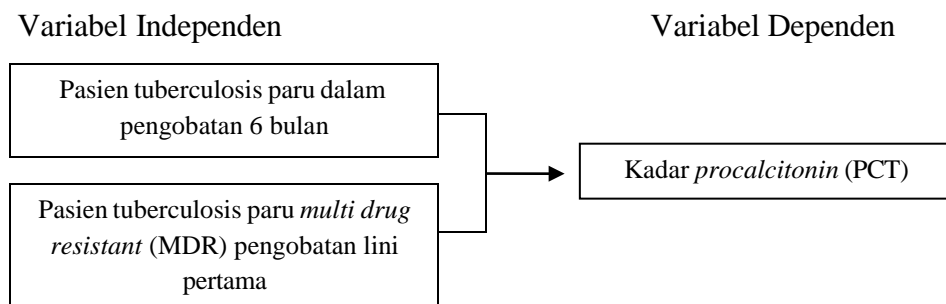
Sumber: Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.67 Tahun 2016 Tentang Penanggulangan Tuberkulosis

Gambar 2.4 Alur diagnosis TB (tuberkulosis) dan TB RO (tuberkulosis resisten obat) di Indonesia.

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

H_0 : Tidak terdapat perbandingan signifikan antara kadar procalcitonin pasien tuberkulosis paru dalam pengobatan 6 bulan dan pasien tuberkulosis paru *multidrug resistant* (MDR) pengobatan lini pertama.

H_1 : Terdapat perbandingan signifikan antara kadar procalcitonin pasien tuberkulosis paru dalam pengobatan 6 bulan dan pasien tuberkulosis paru *multidrug resistant* (MDR) pengobatan lini pertama.