

## Perbandingan Kadar C-Reactive Protein Terhadap Fase Pemberian Obat Anti Tuberkulosis

Amalia Ovi Mustika Seno<sup>1</sup>, Dita Pratiwi Kusuma Wardani<sup>2\*</sup>, Supriyadi<sup>3</sup>, Arif Mulyanto<sup>4</sup>  
<sup>1,2,4</sup> Prodi Teknologi Laboratorium Medik D4, FIKES, Universitas Muhammadiyah Purwokerto  
<sup>3</sup> Prodi Keperawatan S1, FIKES, Universitas Muhammadiyah Purwokerto  
Correspondence to: dita.tiwhie@gmail.com

### ABSTRACT

Tanggal Submit:  
2 November 2021

Tanggal Review:  
13 Juli 2022

Tanggal Publish  
Online:  
30 November 2022

*Pulmonary tuberculosis is a disease caused by Mycobacterium tuberculosis. C-Reactive Protein (CRP) is produced in the body by the liver in response to inflammation caused by Mycobacterium tuberculosis infection. CRP as the main mediator of the non-specific immune system, and the concentration will increase to 1000 times higher than normal value in the event of tissue injury or infection. The aim of this study was to determine the comparison of CRP levels to the phase of anti-tuberculosis drug administration in pulmonary tuberculosis patients. The study was conducted by cross sectional study with a semi-quantitative method in June - July 2020 in Purwokerto Community Lung Health Center. The number of samples as much as 24 TB patients which is 12 TB patients in 0 month and 12 TB patients in 6 months. Data were analyzed by Mann Whitney Test. The mean rank in 0 month was 18.08 with median (min-max) 12 (12-24) mg / dL, whereas mean rank for 6 months was 6.92 with median (mix-max) was 0 (0- 12) mg / dL. Serum CRP levels in pulmonary TB patients in the 0-month treatment phase are higher than CRP levels in the 6-month treatment phase ( $p = 0,000$ ).*

**Keywords** : Anti Tuberculosis, CRP, Mycobacterium tuberculosis Pulmonary Tuberculosis,

### PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan sebagian besar menyerang paru-paru maupun organ lain seperti kulit, otak, dan tulang. Apabila tidak dilakukan pengobatan dengan tuntas dapat menimbulkan komplikasi berbahaya hingga menyebabkan kematian (Utji and Harun, 2012).

Tuberkulosis hingga saat ini masih menjadi masalah kesehatan utama secara global dan merupakan sepuluh penyebab

kematian utama di seluruh dunia pada tahun 2018. Tuberkulosis juga menjadi pembunuh utama orang dengan *Human Immunodeficiency virus (HIV)/ Acquired Immunodeficiency syndrome (ODHA)* dan penyebab utama kematian yang berkaitan dengan resistensi antimikroba. Didukung pula dengan data yang dilaporkan oleh WHO (2020) bahwa diperkirakan terdapat 10 juta kasus TB baru di seluruh dunia pada tahun 2019 dengan penderita laki-laki (usia  $\geq 15$  tahun) sebanyak 56%, perempuan sebanyak 32%, dan anak-anak (usia  $< 15$

tahun) sebanyak 12%. Penderita TB disertai HIV sebanyak 8,2%.

Kemenkes RI (2018) melaporkan bahwa jumlah penderita TB kasus baru pada tahun 2017 di Indonesia sebanyak 420.994 kasus. Jumlah penderita laki-laki 1,4 kali lebih banyak dibandingkan dengan perempuan. Banyaknya jumlah laki-laki yang lebih banyak terpapar disebabkan karena kebiasaan merokok dan ketidakpatuhan dalam minum obat anti tuberkulosis (OAT). Diketahui penderita TB laki-laki yang merokok sebanyak 68,5% dan perempuan yang merokok sebanyak 3,7%.

Jumlah kasus TB di Kabupaten Banyumas mengalami fluktuatif dari tahun 2009-2011. Diketahui sebanyak 6,18% pasien terkonfirmasi TB. Prevalensi TB tertinggi di Kabupaten Banyumas paling banyak ditemukan di Puskesmas Kembaran II sebanyak 203 orang sedangkan terendah ditemukan di Puskesmas Cilongok II sebanyak 17 orang (Mardiah, 2019).

*Mycobacterium tuberculosis* masuk ke dalam tubuh dan terjadinya proses inflamasi. Adanya inflamasi menyebabkan pelepasan berbagai sitokin pro inflamasi seperti IL-6 (Interleukin - 6). IL-6 kemudian menginduksi sel hati untuk mensintesis protein fase akut dan fibrinogen yang berfungsi sebagai opsonin non septik pada proses fagositosis bakteri. Pemeriksaan sitokin

dan protein fase akut dilakukan untuk mendeteksi adanya inflamasi. C-*Reactive Protein* (CRP) merupakan salah satu protein fase akut yang meningkat apabila terjadi inflamasi, infeksi, dan kerusakan jaringan (Martins *et al.*, 2014; Tahumuri, Wongkar and Rotty, 2017; Aini, Nurmawan and Jumari, 2020).

Kadar CRP diketahui meningkat pada awal infeksi tuberkulosis dan kembali menurun pada akhir pengobatan TB. Pasien TB yang tidak menyelesaikan pengobatan TB (*default*) atau pasien dengan resistensi TB memiliki kadar CRP tinggi (Pansey, Shukla and Acharya, 2017).

Kadar CRP juga diketahui memiliki korelasi positif dengan kadar Laju Endap Darah (LED) pada penderita TB paru di Wilayah Kerja Puskesmas Alas Barat ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,944$ ) (Aini, Nurmawan and Jumari, 2020). Kadar CRP paling banyak meningkat pada penderita TB dengan derajat 2 sebanyak 9 orang (64%), memiliki keluhan batuk dan hemoptisis masing-masing sebanyak 5 orang (33,33%) (Tahumuri, Wongkar and Rotty, 2017).

Tidak ada perbedaan signifikan kadar CRP antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan pemberian linezolid sebagai Obat Anti Tuberkulosis (OAT). Perbedaan signifikan terjadi setelah pemberian OAT 14 hari dan 1 bulan, namun tidak terjadi perbedaan

signifikan setelah pengobatan selama 3 bulan (Ding and Zhang, 2018).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan kadar CRP terhadap fase pemberian obat anti tuberkulosis di BKPM Purwokerto.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan secara observasional analitik dengan rancangan *cross sectional*. Pasien tuberkulosis paru di Balai Kesehatan Paru Masyarakat Purwokerto, Kabupaten Banyumas sebanyak 24 orang dengan kriteria bersedia menandatangani informed consent, berusia 20-75 tahun, terdaftar sebagai pasien TB dengan fase pengobatan 0 dan 6 bulan, dan tidak menderita HIV, hipertensi, diabetes mellitus. Pasien dengan gangguan autoimun, sindroma metabolik, penderita TB ekstrapulmonari, pasien *Multi Drugs Resistant Tuberculosis* (TB MDR), dan *Extensively drug-resistant Tuberculosis* (TB XDR tidak dilibatkan dalam penelitian ini. Subyek penelitian diambil dengan teknik *accidental sampling*.

Penelitian dilakukan di Balai Kesehatan Paru Masyarakat Purwokerto pada bulan Juni-Juli 2020 setelah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Muhammadiyah Purwokerto dengan nomor KEPK/UMP/32/VII/2020.

Pemeriksaan kadar CRP menggunakan metode aglutinasi lateks secara semi kuantitatif. NaCl 0,9% sebanyak 50  $\mu$ L dipipetkan ke atas 6 lingkaran slide dan dilakukan pengenceran sampel secara seri. Sampel serum sebanyak 50 $\mu$ L dipipetkan ke atas slide I (pengenceran 2 kali) dan dihomogenkan. Suspensi dipipet dari slide I sebanyak 50 $\mu$ L ke atas slide II (pengenceran 4 kali) kemudian dihomogenkan. Prosedur yang sama dilakukan sampai dengan slide ke V (pengenceran 32 kali). Suspensi dipipet dari lingkaran V ke atas lingkaran VI sebanyak 50 $\mu$ L apabila masih menunjukkan hasil positif pada lingkaran V. Reagen lateks ditambahkan ke atas masing-masing lingkaran dan dihomogenkan selama 2 menit kemudian dibaca hasilnya di bawah sinar terang. Pengenceran tertinggi yang menunjukkan positif (tampak aglutinasi) dikalikan dengan 6 mg/L menunjukkan titer CRP dalam specimen yang diperiksa (Kalma, 2018).

Data perbandingan kadar CRP pada penderita TB paru 0 bulan dan 6 bulan dianalisis dengan Uji *Mann Whitney U*.

## HASIL PENELITIAN

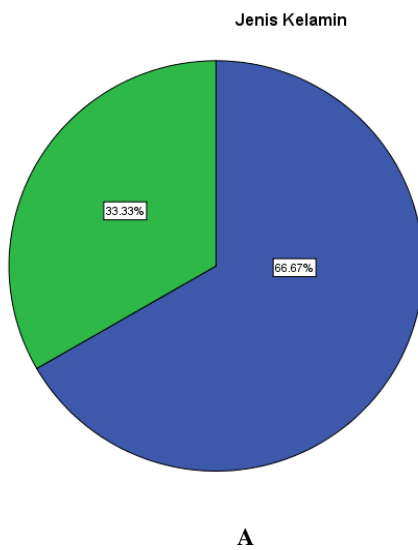
Mayoritas pasien penelitian berjenis kelamin laki-laki sebanyak 16 orang (66,67%) dan mayoritas berumur

26-35 tahun sebanyak 7 orang (29,2%). Rerata usia pasien adalah  $43,46 \pm 13,28$  tahun. Pasien termuda berusia 19 tahun sedangkan tertua berusia 66 tahun.

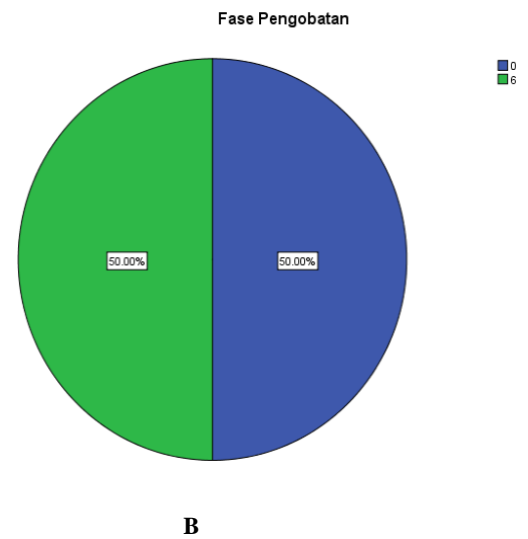
Karakteristik subyek penelitian disajikan pada Tabel 1 sedangkan perbandingan kadar CRP pada fase pengobatan 0 bulan dan 6 bulan disajikan pada Tabel 2.

**Tabel 1.** Karakteristik subyek penelitian

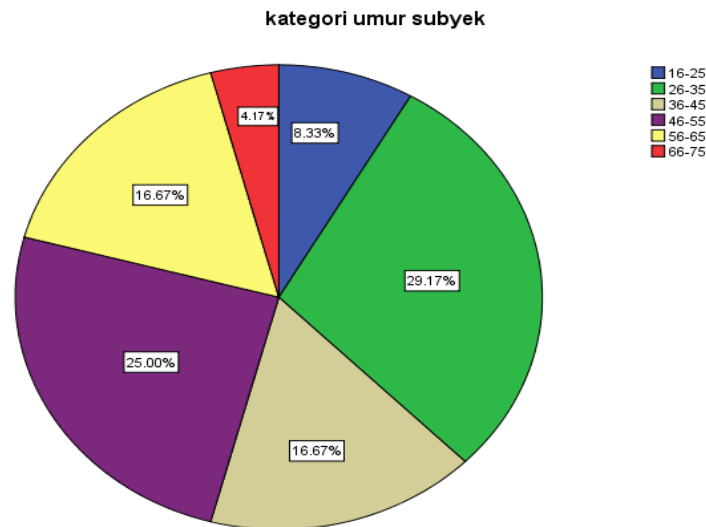
No.	Karakteristik Subyek	Jumlah (orang)	Frekuensi (%)	Rerata $\pm$ SD	Median (Min-Max)
1.	Jenis kelamin				
	Laki-laki	16	66,67		
	Perempuan	8	33,33		
2.	Fase pengobatan				
	Pengobatan 0 bulan	12	50		
	Pengobatan 6 bulan	12	50		
3.	Umur (tahun)				
	16 – 25 tahun	2	8,3		
	26 – 35 tahun	7	29,2		
	36 – 45 tahun	4	16,7	43,46 $\pm$ 13,28	43,50 (19 – 66)
	46 – 55 tahun	6	25,0		
	56 – 65 tahun	4	16,7		
	66 – 75 tahun	1	4,2		



■ Laki-laki  
 ■ Perempuan



■ 0  
 ■ 6



**Gambar 1.** Karakteristik subyek penelitian

**Keterangan:** A (Jenis kelamin), B (fase pengobatan), dan C (kategori umur)

**Tabel 2.** Perbandingan Kadar CRP Fase Pengobatan 0 bulan dan 6 bulan.

Fase Pengobatan	Median (Min – Max) mg/dL	Mean Rank	p
Pengobatan 0 bulan (n =12)	12 (12 – 24)	18,08	0,000
Pengobatan 6 bulan (n= 12)	0 (0 – 12)	6,92	

Berdasarkan Tabel 2 diketahui bahwa rerata ranking fase pengobatan 0 bulan adalah 18,08 sedangkan rerata ranking fase pengobatan 6 bulan adalah 6,92. Median (minimum-maximum) pengobatan 0 bulan sebanyak 12 (12-24) mg/L sedangkan pengobatan 6 bulan sebanyak 0 (0-12) mg/L. Hasil analisis *Mann Whitney* menunjukkan bahwa adanya perbedaan signifikan kadar CRP antara fase pengobatan 0 bulan dengan pengobatan 6 bulan ( $p = 0,000$ ).

## PEMBAHASAN

Mayoritas responden dalam penelitian ini berjenis kelamin laki-laki. Hal ini selaras dengan hasil penelitian Sharma *et al.*, (2016) yang menunjukkan

mayoritas berjenis kelamin laki-laki sebanyak 38 orang (76%) dari sebanyak 50 orang pasien TB. Hasil penelitian Soedarsono & Subiantoro (2019) juga menunjukkan bahwa mayoritas pasien TB berjenis kelamin laki-laki sebanyak 17 orang (56,7%). Tidak ada perbandingan kadar CRP antara pasien laki-laki maupun perempuan ( $p = 0,905$ ). Didukung juga dengan hasil penelitian Pansey *et al.* (2017) yang menunjukkan 52% dari 50 pasien TB berjenis kelamin laki-laki. Jenis kelamin diketahui tidak memiliki efek terhadap kadar CRP. Berbanding terbalik dengan hasil penelitian Shaikh *et al.* (2012) yang menunjukkan adanya perbandingan

kadar CRP antara laki-laki dan perempuan.

Mayoritas pasien TB pada penelitian ini berusia 26-35 tahun dengan rerata usia  $43,46 \pm 13,28$  tahun. Hal ini selaras dengan penelitian Soedarsono & Subiantoro (2019) yang menunjukkan mayoritas pasien berusia 20-35 tahun sebanyak 13 orang (43,3%) dan tidak terdapat perbandingan kadar CRP dengan usia ( $p=0,920$ ). Mayoritas pasien TB pada penelitian Pansey *et al.* (2017) berusia 21-50 tahun. Pasien berumur di bawah 20 tahun atau di atas 70 tahun dilaporkan sangat sedikit jumlahnya. Dalam penelitian ini, hanya 1 orang pasien (4,2%) berusia 66-75 tahun. Sedikit berbeda dengan penelitian Sharma *et al.* (2016) dengan rerata usia pasien  $38,2 \pm 12,4$  tahun dan Shaikh *et al.* (2012) yang menunjukkan rerata usia pasien  $45,86 \pm 7,52$  tahun.

Wyczalkowska-Tomasik *et al.* (2016) menyatakan bahwa kadar penanda inflamasi mengalami peningkatan seiring bertambahnya usia. Terdapat perbedaan kadar CRP pada usia 60-70 tahun dengan 20-30 tahun ( $p=0,003$ ), 30-40 tahun ( $p=0,009$ ), 40-50 tahun ( $p=0,030$ ). Kadar IL-6 terdapat perbedaan signifikan antara usia 70-90 tahun dengan 20-30 tahun ( $p=0,043$ ). Konsentrasi *Tumor Necrosis Factor Receptor 1* (TNF-R1) juga terdapat perbedaan signifikan pada seluruh kelompok ( $p=0,000$ ). Hal ini

dikarenakan orang dengan usia 60-70 tahun sangat rentan menderita berbagai macam penyakit dengan  $>70\%$  penyakit kronis diderita pada usia senja.

Pasien TB paru yang tidak menerima pengobatan TB, maka kemungkinan dapat terjadi proses inflamasi pada jaringan ginjal, peningkatan aktivitas makrofag alveolar dapat meningkatkan kadar serum CRP. Penderita TB tanpa mengalami kerusakan jaringan paru-paru, maka akan terjadi peningkatan kadar serum CRP sehingga kondisi tersebut dapat meningkat pada pasien TB aktif disertai dengan kerusakan jaringan paru-paru yang luas (Soedarsono and Subiantoro, 2019).

Adanya perbedaan kadar CRP pada fase pengobatan 0 bulan dan 6 bulan ( $p=0,000$ ) selaras dengan hasil penelitian (Sharma *et al.*, 2016) yang menunjukkan kadar CRP pasien TB pada awal pengobatan sebesar  $46,20 \pm 26,90$  mg/L lebih tinggi bila dibandingkan dengan kadar CRP setelah pengobatan TB sebesar  $5,39 \pm 1,74$  mg/L. Didukung juga dengan hasil penelitian Pansey *et al.* (2017) yang menunjukkan kadar CRP penderita TB pada awal pengobatan sebesar  $66,55 \pm 17,22$  mg/L sedangkan setelah pengobatan tuntas sebesar  $23,87 \pm 26,05$ . Kadar CRP yang mengalami peningkatan setelah pengobatan menandakan adanya

kegagalan pengobatan dan terjadinya resistensi TB.

Peningkatan kadar CRP berkaitan dengan kondisi inflamasi baik adanya agen infeksius maupun non infeksius. Selain itu, kadar CRP juga diketahui meningkat pada TB aktif, infeksi bakteri, infeksi jamur, kegagalan pengobatan TB dan infeksi lainnya (Bedell *et al.*, 2018).

Kadar CRP diketahui berkorelasi dengan beberapa gejala klinis TB paru, meliputi demam, takikardia, takipnea, hipotensi, gangguan pernapasan, dukungan ventilator, mortalitas, derajat keparahan secara radiologi. Kadar CRP juga dapat digunakan sebagai prediksi risiko kematian pada penderita TB. Hal demikian menguntungkan bagi penderita TB yang terdiagnosa maupun tidak terdiagnosa, namun memiliki infeksi fatal pada tubuh. (Sharma *et al.*, 2016; Bedell *et al.*, 2018).

Pengobatan TB membutuhkan waktu kurang lebih 6 bulan. Pasien TB diharuskan mengonsumsi OAT selama pengobatan berlangsung. Pasien TB yang tidak teratur berkorelasi dengan kejadian kekambuhan TB (Sianturi, 2014; Annisa and Hastono, 2019).

Pemberian OAT berpengaruh terhadap kadar CRP dalam tubuh sehingga antigen dalam tubuh penderita TB mengalami kekurangan sehingga tubuh tidak memproduksi antibodi.

Selain pengobatan, adanya asupan gizi yang baik dapat berpengaruh terhadap menurunnya proses inflamasi sehingga berdampak juga pada penurunan kadar CRP (Solihah, Nurlaela and Ahmarita, 2017).

## KESIMPULAN

Terdapat perbandingan kadar CRP pada fase pengobatan 0 bulan dan 6 bulan. Rerata ranking fase pengobatan 0 bulan lebih tinggi yaitu 18,08 dibandingkan pengobatan 6 bulan yaitu 6,92. Ditemukan lebih banyak subyek penelitian berjenis kelamin laki-laki (66,67%) sedangkan perempuan (33,33%) dengan mayoritas berusia 26-35 tahun (29,2%).

Penelitian selanjutnya dapat dilakukan dengan diagnosa pendukung lain seperti hasil BTA dahak dan radiologi serta dengan menggunakan metode diagnosa kadar CRP dengan *high sensitivity* CRP (Hs-CRP).

## DAFTAR PUSTAKA

- Aini, Nurmawan and Jumari, U. (2020) 'Hubungan Antara Kadar Laju Endap Darah (LED) dengan Kadar C-Reaktif Protein (CRP) Pada Penderita Tuberkulosis (TBC) di Wilayah Kerja Puskesmas Alas Barat', *Jurnal Analis Medika Biosains (JAMBS)*, 7(1), pp. 34–41.

- Annisa, N. and Hastono, S. P. (2019) 'Pengaruh Kategori Pengobatan Terhadap Keberhasilan Pengobatan Pasien Tuberkulosis', *Jurnal Kesehatan Manarang*, 5(2), p. 64. doi: 10.33490/jkm.v5i2.127.
- Bedell, R. A. *et al.* (2018) 'Predictive value of C-reactive protein for tuberculosis, bloodstream infection or death among HIV-infected individuals with chronic, non-specific symptoms and negative sputum smear microscopy', *Tropical Medicine and International Health*, 23(3), pp. 254–262. doi: 10.1111/tmi.13025.
- Ding, R. and Zhang, H. (2018) 'Effect of linezolid on serum PCT, ESR, and CRP in patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia', *Medicine*, 97(37), pp. 1–4.
- Kalma (2018) 'Studi Kadar CRP pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2', *Media Analisis Kesehatan*, 1.
- Kemenkes RI (2018) *Infodatin Tuberculosis*. Jakarta Selatan. Available at: [www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/cause\\_death/top10/en/](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/cause_death/top10/en/) (Accessed: 21 October 2020).
- Mardiah, A. (2019) 'Skrining Tuberculosis (Tb) Paru Di Kabupaten Banyumas Provinsi Jawa Tengah', *Jurnal Kedokteran*, 4(1), p. 694. doi: 10.36679/kedokteran.v4i1.62.
- Martins, C. *et al.* (2014) 'Markers of acute-phase response in the treatment of pulmonary tuberculosis', *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 50(6), pp. 428–433. doi: 10.5935/1676-2444.20140052.
- Pansey, P., Shukla, S. and Acharya, S. (2017) 'Serum C-Reactive Protein (CRP)-A Dependent Prognostic Marker in Pulmonary Tuberculosis', *International Journal of Contemporary Medical Research ISSN*, 4(10), pp. 2393–915. Available at: [www.ijcmr.com](http://www.ijcmr.com).
- Shaikh, M. K. *et al.* (2012) 'C-Reactive Protein in Patients with Pulmonary Tuberculosis', *World Applied Sciences Journal*, 17(2), pp. 140–144.
- Sharma, R. K. *et al.* (2016) 'Study of the Serum Levels of C-Reactive Proteins as an Indicator of Disease Activity in Pulmonary Tuberculosis and Monitoring Response to Treatment', *Annals of International Medical and Dental Research*, 2(6), pp. 23–27. doi: 10.21276/aimdr.2016.2.6.ME6.
- Sianturi, R. (2014) 'Analisis Faktor Yang Berhubungan Dengan Kekambuhan TB Paru (Studi Kasus di BKPM Semarang Tahun 2013)', *Unnes Journal of Public Health*, 3(1), pp. 1–10. doi: 10.15294/ujph.v3i1.3157.



- Soedarsono, S. and Subiantoro, M. C. (2019) 'Changes of CRP serum levels in pulmonary TB patients with AFB smear-positive sputum before and two months after receiving anti-tuberculosis drug treatment', *Indian Journal of Tuberculosis*, 66(1), pp. 134–138. doi: 10.1016/j.ijtb.2018.07.007.
- Solihah, L., Nurlaela, C. and Ahmarita, K. S. (2017) 'Pemeriksaan C-Reaktif Protein (CRP) Pada Penderita Tuberkulosis Paru di RSUD dr. Soekardjo', *e-Journal Mucis*, 4, pp. 9–15.
- Tahumuri, A., Wongkar, M. and Rotty, L. (2017) 'Gambaran Laju Endap Darah dan C Reactive Protein Pada Pasien Tuberkulosis Paru di Manado 2016', *Jurnal Kedokteran Klinik*, 1(3), pp. 16–20.
- Utji, R. and Harun, H. (2012) 'Kuman Tahan Asam', in Staf Pengajar Fakultas Kedokteran UI (ed.) *Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran Edisi Revisi*. Jakarta: Binarupa Aksara Publisher, pp. 227–238.
- WHO (2020) *Global Tuberculosis Report, World Health Organization*. Geneva.
- Wyczalkowska-Tomasik, A. *et al.* (2016) 'Inflammatory Markers Change with Age, but do not Fall Beyond Reported Normal Ranges', *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 64(3), pp. 249–254. doi: 10.1007/s00005-015-0357-7.