

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis (MTB) adalah mikobakteri penyebab utama TB pada manusia. MTB terkadang disebut sebagai *tubercle bacillus*. MTB merupakan organisme *obligate aerobe* yang berarti membutuhkan oksigen untuk tumbuh. Oleh karena itu, kompleks MTB banyak ditemukan di lobus paru-paru bagian atas yang dialiri udara dengan baik. (Irianti; *et all*, 2016).

MTB ditularkan melalui udara, bukan melalui kontak permukaan. Ketika penderita TB paru aktif (BTA positif dan foto rontgen positif) batuk, bersin, berteriak atau bernyanyi, bakteri akan terbawa keluar dari paru-paru menuju udara. Bakteri ini akan berada di dalam gelembung cairan bernama *droplet nuclei* (WHO, 2004; CDC, 2016). Penularan TB terjadi ketika seseorang menghirup *droplet nuclei*. *Droplet nuclei* akan melewati mulut/saluran hidung, saluran pernafasan atas, bronkus kemudian menuju alveolus. Setelah *turbecele bacillus* sampai di jaringan paru-paru, mereka akan mulai memperbanyak diri (CDC, 2016)

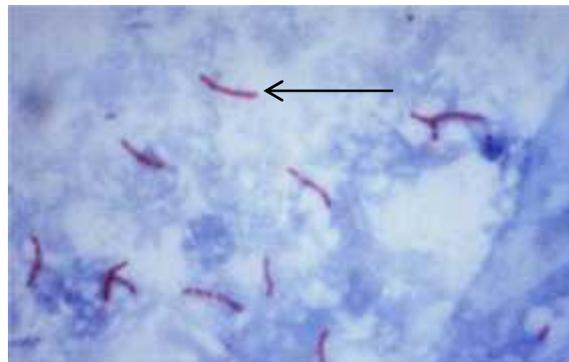
a. Morfologi dan Fisiologi

MTB berbentuk batang lurus atau bengkok, dengan panjang 1-4 μ dan lebar 0,2-0,8 μ . MTB dapat hidup tunggal atau bergerombol. Ciri-ciri MTB merupakan aerob obligat yang dapat tumbuh dengan baik dalam jaringan yang memiliki kadar oksigen yang tinggi seperti paru-paru. Pertumbuhan bakteri MTB berlangsung cukup lambat dengan waktu generasi 12-18 jam (Radji, 2010).

MTB tidak diklasifikasikan sebagai gram positif maupun gram negatif karena dinding sel bakteri ini tidak memiliki karakteristik membran luar bakteri gram negatif. Namun, MTB memiliki struktur peptidoglikan, arabinogalaktan-asam mikolat sebagai barrier permeabilitas eksternal. MTB

diklasifikasikan sebagai bakteri *acid-fast*. Jika pewarnaan gram dilakukan MTB, warna gram positif yang muncul sangatlah lemah atau tidak berwarna sama sekali. Namun, ketika terwarnai sebagai bakteri *acid-fast* maka MTB akan mempertahankan pewarna saat dipanaskan.

Struktur dinding sel MTB bersifat unik dibandingkan organisme prokariot lainnya karena memberikan barrier berupa kedekatan yang sangat kuat terhadap komponen berbahaya dari obat serta memainkan peran dasar dalam keganasan bakteri ini. Kelebihan tersebut diakibatkan kandungan lipid kompleks yang tinggi. Lebih dari 60% dinding sel mikobakteri adalah lipid. MTB tidak mengandung fosfolipid pada membrane luar. Dinding sel MTB mengandung glikolipid dalam jumlah besar, khususnya asam mikolat, peptidoglikan, LAM (lipoarabinomannan), fosfatidil inositol mannosida (PIM), phthiocerol dimycocerate, *cord factor*, sulfolipids dan wax-D. Komponen unik ini mengganggu jalur pertahanan hospes dan menentukan pertahanan bakteri di dalam fagosom. Asam mikolat, *cord factor* dan wax-D adalah 3 fraksi komponen utama lipid MTB (Irianti; *et all*, 2016).



Sumber: Bagian Mikrobiologi Unhas, 2017
Gambar 2.1. *Mycobacterium tuberculosis* Dalam Apusan Dahak

Taksonomi dari *M. tuberculosis* ialah:

- Kingdom : *Bacteria*,
- Filum : *Actinobacteria*,
- Ordo : *Actinomycetales*,
- Sub Ordo : *Corynebacterinea*
- Famili : *Mycobacteriaceae*,
- Genus : *Mycobacterium*,
- Spesies : *Mycobacterium tuberculosis* (Irianti; *et all*, 2016).

b. Sifat

Berbentuk batang, bersifat gram positif, tahan asam (*acid-fast*), tidak bergerak, *obligate aerob*, tidak mempunyai kapsul dan tumbuh lambat pada perbenihan sehingga memerlukan waktu antara 4-6 minggu (Entjang, 2003).

Bakteri MTB bersifat aerob. Sifat ini menunjukkan bahwa bakteri ini lebih menyukai jaringan yang tinggi kandungan oksigennya. Dalam hal ini tekanan oksigen pada bagian apikal paru-paru lebih tinggi dari bagian lain, sehingga bagian apikal ini merupakan tempat predileksi penyakit TB (Amin, 2007).

2. TB Paru

TB merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri MTB. Bakteri ini mampu hidup selama berbulan-bulan ditempat yang sejuk dan gelap, terutama di tempat yang lembab (Tim Program TB. St. Carolus, 2017). TB Paru menyerang jaringan (parenkim) paru. Tidak termasuk pleura (selaput paru) dan kelenjar pada hilus (PDPI, 2006)

TB Paru adalah suatu penyakit infeksi kronik yang dihubungkan dengan tempat tinggal didaerah urban dan lingkungan yang padat (Amin, 2007)

Berdasarkan *Global Tuberculosis Report 2018* Indonesia merupakan salah satu Negara yang mempunyai beban TB yang terbesar diantara 8 negara yaitu India (27%), China (9%), Indonesia (8%), Philippina (6%), Pakistan (5%), Nigeria (4%), Bangladesh (4%), Afrika Selatan (3%) (*Global tuberculosis report*, 2018). Secara global kasus baru TB sebesar 6,4 juta, setara dengan 6% dari insiden TB (10,0 juta). TB tetap menjadi 10 penyebab kematian tertinggi di dunia dan kematian TB secara global diperkirakan 1,3 juta pasien (WHO, 2018) .

TB dapat menyerang siapa saja, terutama pada usia produktif/masih aktif bekerja (15-50 tahun) dan anak-anak. TB dapat menyebabkan kematian. Dan apabila tidak diobati, 50% dari pasien TB akan meninggal setelah 5 tahun (Depkes RI, 2009).

TB merupakan infeksi kronis yang menyerang saluran pernapasan, walaupun juga dapat melibatkan semua sistem tubuh. Pasien yang sedang

dalam kondisi lemah atau *imunosupresi* rentan terhadap infeksi ini (Patel, 2006).

a. Klasifikasi TB paru

a) Berdasarkan hasil pemeriksaan dahak

(1) TB BTA positif (+)

Sekurang-kurangnya 2 dari 3 spesimen dahak menunjukkan hasil BTA positif. Hasil pemeriksaan satu spesimen dahak menunjukkan BTA positif dan kelainan radiologik menunjukkan gambaran TB aktif. Hasil pemeriksaan satu spesimen dahak menunjukkan BTA positif dan biakan positif.

(2) TB BTA negatif (-)

Hasil pemeriksaan dahak 3 kali menunjukkan BTA negatif, gambaran klinik dan kelainan radiologik menunjukkan TB aktif serta tidak respons dengan pemberian antibiotik spektrum luas. Hasil pemeriksaan dahak 3 kali menunjukkan BTA negatif dan biakan MTB positif.

b) Berdasarkan tipe pasien

(1) Kasus baru

Adalah pasien yang belum pernah diobati dengan OAT atau sudah pernah menelan OAT kurang dari satu bulan (30 dosis harian).

(2) Kasus kambuh (*relaps*)

Adalah penderita TB yang sebelumnya pernah mendapat pengobatan TB dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, kemudian kembali lagi berobat dengan hasil pemeriksaan dahak BTA positif atau biakan positif.

Bila hanya menunjukkan perubahan pada gambaran radiologik sehingga dicurigai lesi aktif kembali, harus dipikirkan beberapa kemungkinan :

-) Infeksi jamur
-) Infeksi sekunder
-) TB paru kambuh

(3) Kasus pindahan (*transfer in*)

Adalah penderita yang sedang mendapatkan pengobatan disuatu kabupaten dan kemudian pindah berobat ke kabupaten lain. Penderita pindahan tersebut harus membawa surat rujukan/pindah

(4) Kasus lalai berobat

Adalah penderita yang sudah berobat paling kurang 1 bulan, dan berhenti 2 minggu atau lebih, kemudian datang kembali berobat. Umumnya penderita tersebut kembali dengan hasil pemeriksaan dahak BTA positif.

(5) Kasus gagal (*failure*)

Adalah pasien yang hasil pemeriksaan dahaknya tetap positif atau kembali menjadi positif pada akhir bulan (satu bulan sebelum akhir pengobatan). Penderita dengan hasil BTA negatif gambaran radiologik positif menjadi BTA positif pada akhir bulan ke-2 pengobatan dan atau gambaran radiologik ulang hasilnya perburukan.

(6) Kasus kronik

Adalah pasien dengan hasil pemeriksaan dahak masih BTA positif setelah selesai pengobatan ulang kategori 2 dengan pengawasan yang baik.

(7) Kasus bekas TB

Hasil pemeriksaan dahak mikroskopik (biakan jika ada fasilitas) negatif dan gambaran radiologik paru menunjukkan lesi TB negatif, terlebih gambaran radiologik serial menunjukkan gambaran yang menetap. Riwayat pengobatan OAT yang adekuat akan lebih mendukung. Pada kasus dengan gambaran radiologik meragukan lesi TB aktif, namun setelah mendapat pengobatan OAT selama 2 bulan ternyata tidak ada perubahan gambaran radiologik.

c). Berdasarkan aspek kesehatan masyarakat

Pada tahun 1974, *American Thoracic Society* memberikan klasifikasi baru berdasarkan aspek kesehatan masyarakat, yaitu sebagai berikut :

1. Kategori 0 : Tidak pernah terpajan dan tidak pernah terinfeksi, riwayat kontak negatif; uji tuberkulin negatif.

2. Kategori I : Terpajan TB, tetapi tidak terbukti ada infeksi; riwayat kontak negatif; uji tuberkulin negatif.
3. Kategori II : Terinfeksi TB, tetapi tidak sakit; uji tuberkulin positif; radiologi dan sputum negatif
4. Kategori III : Terinfeksi TB dan sakit.

d). Berdasarkan terapi TB

Pada tahun 1991, WHO membagi terapi TB dalam empat kategori, yaitu sebagai berikut :

1. Kategori I : Terapi ditujukan untuk kasus baru dengan sputum positif; kasus baru dengan TB berat
2. Kategori II : Terapi ditujukan untuk kasus sembuh dan kasus gagal dengan sputum BTA negatif.
3. Kategori III : Terapi ditujukan untuk kasus BTA negatif dengan kelainan paru yang tidak luas.
4. Kategori IV : Terapi ditujukan untuk TB kronis (Radji, 2010)

b. Kepositifan BTA

Pelaporan hasil pemeriksaan mikroskopis tuberkulosis mengacu pada skala *Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD) yang memiliki kriteria; pertama adalah negatif, yaitu tidak ditemukan BTA dalam 100 lapang pandang; kedua adalah *scanty*, yaitu ditemukan 1-9 BTA dalam 100 lapang pandang; ketiga adalah 1+, yaitu ditemukan 10-99 BTA dalam 100 lapang pandang; keempat adalah 2+, yaitu ditemukan 1-10 BTA setiap 1 lapang pandang (pemeriksaan minimal 50 lapang pandang); dan kelima adalah 3+, yaitu ditemukan lebih dari atau sama dengan 10 BTA dalam setiap lapang pandang dengan pemeriksaan minimal 20 lapang pandang (Kemenkes RI, 2017).

Pasien dengan tingkat kepositifan yang tinggi memiliki gejala yang lebih berat seperti batuk berdahak, sesak nafas, nyeri dada, dan demam (Dewi, 2013). Pasien dengan tingkat kepositifan 3+ dilaporkan menunjukkan tingkat penyembuhan yang rendah dan tingkat kegagalan penyembuhan yang lebih tinggi (Singla, 2005). Tingkat konversi atau keberhasilan pengobatan

dikaitkan dengan penilaian kepositifan BTA awal. Semakin tinggi kepositifan awal maka tingkat keberhasilan pengobatan semakin rendah. Tingkat konversi yang lebih baik terlihat pada penilaian kepositifan BTA awal yang rendah (Palash, 2016)

c. Etiologi

MTB mempunyai ukuran dengan panjang 1-4 μ dan lebar 0,2-0,8 μ dengan bentuk batang tipis, lurus atau agak bengkok, bergranular atau tidak mempunyai selubung tetapi mempunyai lapisan luar tebal yang terdiri dari lipid (terutama asam mikolat).

Bakteri ini mempunyai sifat istimewa, yaitu dapat bertahan terhadap pencucian warna dengan asam dan alkohol, sehingga sering disebut BTA, serta tahan terhadap bahan kimia dan fisik. Bakteri TB juga tahan dalam keadaan kering dan dingin, bersifat dorman dan aerob.

Bakteri TB ini mati pada pemanasan 100°C selama 5-10 menit atau pada pemanasan 60°C selama 30 menit dan dengan alkohol 70-95% selama 15-30 detik. Bakteri ini tahan selama 1-2 jam di udara terutama di tempat yang lembab dan gelap (bisa berbulan-bulan), namun tidak tahan terhadap sinar atau aliran udara (Widoyono, 2011).

d. Epidemiologi

1) Epidemiologi Global

MTB disebarkan melalui *droplet* pernapasan. Transmisi muncul akibat kontak erat dengan individu yang terinfeksi. Kontak dengan pasien yang telah terbukti memiliki MTB dalam sputumnya memiliki resiko 25% untuk menjadi terinfeksi. Penyakit muncul pada 5-15% dari mereka yang terinfeksi dan resiko ini meningkat pada HIV (Davey, 2015).

Walaupun pengobatan TB yang efektif sudah tersedia tapi sampai saat ini TB masih tetap menjadi problem kesehatan dunia yang utama. Pada bulan Maret 1993 WHO mendeklarasikan TB sebagai *global health emergency*. TB dianggap sebagai masalah kesehatan dunia yang penting karena lebih kurang 1/3 penduduk dunia terinfeksi oleh MTB. Pada tahun 1998 ada 3.617.047

kasus TB tercatat di seluruh dunia. Sebagian besar dari kasus TB ini terjadi di negara-negara yang sedang berkembang. Diantara mereka 75 % berada pada usia produktif yaitu 20-49 tahun. Karena penduduk yang padat dan tingginya prevalensi maka lebih dari 65% dari kasus-kasus TB yang baru dan kematian yang muncul terjadi di Asia.

Dalam laporan WHO tahun 2019 :

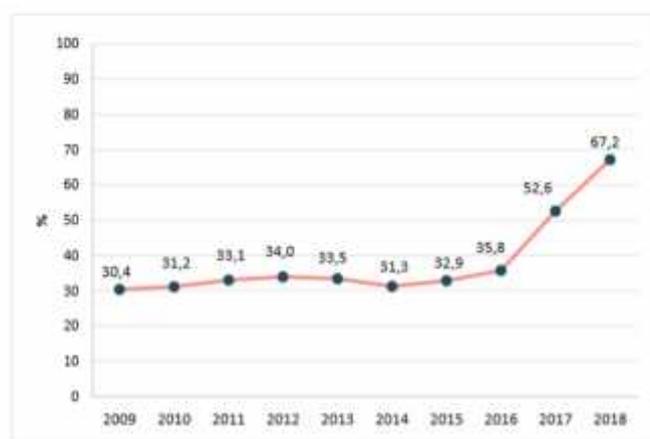
1. TB adalah salah satu dari 10 penyebab utama kematian dan penyebab utama dari satu agen infeksius (HIV/AIDS)
2. Secara global, diperkirakan bahwa 10,0 juta orang (kisaran 9,0-11,1 juta) terjadi penambahan penyakit TB pada 2017 terdiri dari 5,8 juta pria, 3,2 juta wanita, dan 1,0 anak-anak.
3. Pada tahun 2017 diperkirakan 558.000 orang (kisaran 483.000-639.000) mengalami TB yang resisten terhadap rifampisin yang merupakan obat lini pertama, diantaranya yaitu 82% memiliki resisten multi-obat.
4. Diperkirakan 1,7 miliar orang, 23% dari populasi dunia memiliki infeksi TB laten dan karena nya berisiko mengembangkan penyakit TB aktif selama masa hidup.
5. Tingkat penurunan kematian yang disebabkan TB sekitar 2% per tahun. Penurunan regional tercepat dari 2013 hingga 2017 berada di Wilayah Eropa WHO (5% per tahun) dan wilayah Afrika WHO (4% per tahun).
6. Jumlah kematian TB pada orang HIV-positif telah menurun 44% sejak tahun 2000, dari 534.000 pada tahun 2000 menjadi 300.000 pada tahun 2017, dan sebesar 20% sejak 2015 tingkat kematian TB menurun sekitar 3% per tahun) (WHO, 2019)

Alasan utama munculnya atau meningkatnya beban TB global ini antara lain disebabkan :

1. Kemiskinan pada berbagai penduduk.
2. Adanya perubahan demografik dengan meningkatnya penduduk dunia dan perubahan dan struktur usia manusia yang hidup
3. Perlindungan kesehatan yang tidak mencukupi pada penduduk di kelompok yang rentan terutama di negara-negara miskin.
4. Tidak memadainya pendidikan mengenai TB diantara para dokter.

5. Terlantar dan kurangnya biaya untuk obat, sarana diagnostik, dan pengawasan kasus TB dimana terjadi deteksi dan tatalaksana kasus yang tidak adekuat.
 6. Adanya epidemik HIV terutama di Afrika dan Asia (Amin, 2007)
- 2) Epidemiologi TB di Indonesia

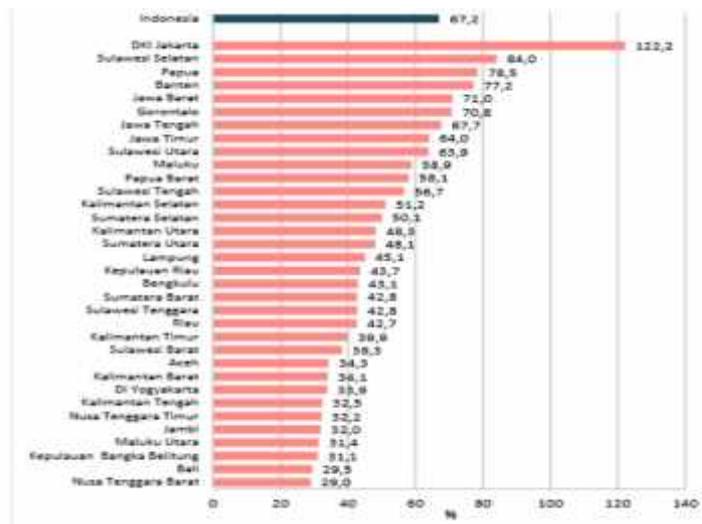
Indonesia adalah negara dengan prevalensi TB ke-3 tertinggi di dunia setelah China dan India. Angka insiden tuberkulosis Indonesia pada tahun 2017 sebesar 319 per 100.000 penduduk dan angka kematian penderita TB 40 per 10.000 penduduk (WHO,2018). Jumlah kasus tuberkulosis pada tahun 2018 ditemukan sebanyak 566.623 kasus, meningkat bila dibandingkan semua kasus TB yang ditemukan pada tahun 2017 sebesar 446.732 kasus. Jumlah kasus tertinggi yang dilaporkan terdapat di Provinsi dengan jumlah penduduk yang besar yaitu Jawa Barat, Jawa Timur dan Jawa Tengah. Kasus TB di tiga provinsi tersebut sebesar 44% dari jumlah seluruh kasus TB di Indonesia. *Case Detection Rate (CDR)* adalah jumlah semua kasus TB yang diobati dan dilaporkan di antara perkiraan jumlah semua kasus TB. Perkiraan jumlah semua kasus tuberkulosis merupakan insiden dalam per 100.000 penduduk dibagi dengan 100.000 kali dengan jumlah penduduk. CDR menggambarkan seberapa banyak kasus TB yang terjangkau oleh program.



Sumber: Ditjen P2P, Kemenkes RI, 2019

Gambar 2.2 *Case Detection Rate* Kasus Tuberculosis Tahun 2009-2018.

Gambar 2.2 menunjukkan adanya kenaikan *case detection rate* kasus tuberkulosis dan kenaikan signifikan terjadi pada tahun 2018 yaitu menjadi 67,2 %.



Sumber : Ditjen P2P, Kemenkes RI, 2019

Gambar 2.3. *Case Detection Rate* Menurut Provinsi Tahun 2018

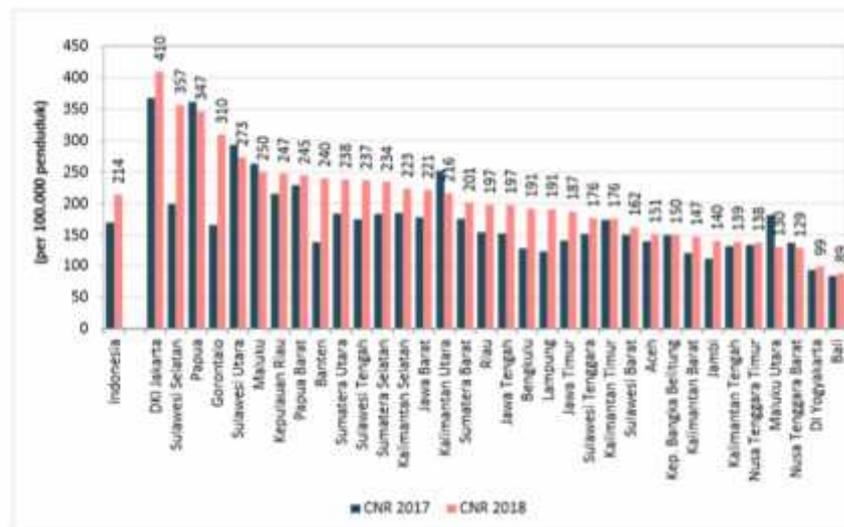
Gambar 2.3. menunjukkan cakupan semua kasus tuberkulosis menurut Provinsi pada tahun 2018. Provinsi dengan CDR yang tertinggi adalah Provinsi DKI Jakarta (122,2%), Sulawesi Selatan (84,0%), Papua (78,5%). Sedangkan CDR yang terendah adalah Provinsi Nusa Tenggara Barat (29,0%), Bali (29,5%) dan Kepulauan Bangka Belitung (31,1%).

CNR adalah jumlah semua kasus tuberkulosis yang diobati dan dilaporkan di antara 100.000 penduduk yang ada di suatu wilayah tertentu. Angka ini apabila dikumpulkan serial, akan menggambarkan kecenderungan meningkat atau menurunnya penemuan kasus dari tahun ketahun di suatu wilayah. Angka notifikasi semua kasus TB pada tahun 2018 sebesar 214 per 100.000 penduduk meningkat dibandingkan dengan tahun 2017 sebesar 169 per 100.000 penduduk.



Sumber : Ditjen P2P, Kemenkes RI, 2019

Gambar 2.4. Angka Notifikasi atau *Case Notification Rate* (CNR) Semua Kasus Tuberculosis per 100.000 Penduduk Tahun 2009-2018



Sumber : Ditjen P2P, Kemenkes RI, 2019

Gambar 2.5. Angka notifikasi Semua Kasus Tuberculosis per 100.000 Penduduk Menurut Provinsi Tahun 2018.

Provinsi dengan CNR semua kasus TB (per 100.000 penduduk) terendah yaitu Provinsi Bali (89), DI Yogyakarta (99) dan Nusa Tenggara Barat (129). CNR semua kasus tuberkulosis tertinggi yaitu Provinsi DKI Jakarta (410), Sulawesi Selatan (357) dan Papua (347) bila dibandingkan antara tahun 2017 dengan 2018 CNR semua kasus TB yang mengalami kenaikan 28 provinsi

(82,4%) dan yang mengalami penurunan 6 provinsi (17,6%) yaitu Provinsi Nusa Tenggara Barat, Kalimantan Utara, Sulawesi Utara, Maluku, Maluku Utara dan Papua (Kemenkes, 2019)

e. Patofisiologi dan Patogenesis

Setelah organisme terinhalasi, multiplikasi terjadi pada ruang udara terminal pada daerah subpleura dan pertengahan. Bakteri difagosit oleh makrofag alveolus, bertahan hidup dan menyebar ke nodus limfatikus lokal. Penyebaran melalui aliran darah menuju ke apeks paru dan organ-organ lain, dimana infeksi laten dapat bertahan sampai bertahun-tahun. Perkembangan respon imun selular yang lambat dapat menyebabkan terjadinya granuloma tuberkulosa pada jaringan dan menimbulkan hipersensitivitas kulit terhadap antigen mikobakterium (Davey, 2015).

1) TB primer

Penularan TB paru terjadi karena bakteri dibatukkan atau dibersinkan keluar menjadi *droplet nuclei* dalam udara di sekitar kita. Partikel infeksi ini dapat menetap dalam udara bebas selama 1-2 jam, tergantung pada ada tidaknya sinar ultraviolet, ventilasi yang buruk dan kelembaban. Bila partikel infeksi ini terhisap oleh orang yang sehat, ia akan menempel pada saluran napas atau jaringan paru. Partikel yang dapat masuk ke dalam alveolar adalah partikel yang berukuran <5 mm. Kuman akan berhadapan pertama kali dengan neutrofil, baru kemudian dengan makrofag.

Bakteri yang menetap di jaringan paru akan berkembang biak di dalam sitoplasma makrofag. Bakteri yang bersarang di jaringan paru akan berbentuk sarang TB pneumonia kecil yang disebut sarang primer atau afek primer atau sarang *ghon*. Sarang primer ini dapat terjadi di setiap bagian jaringan paru. Bila menjalar ke pleura akan terjadi efusi pleura. Bila masuk melalui saluran gastrointestinal, jaringan limfe, orofaring dan kulit terjadi limfadenopati regional kemudian bakteri masuk ke dalam vena dan menjalar ke seluruh organ seperti paru, otak, ginjal dan tulang (Amin, 2007).

Dari sarang primer akan terlihat peradangan pada saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal). Peradangan tersebut diakui oleh pembesaran

kelenjar getah bening di hilus (limfadenitis regional). Afek primer bersama-sama dengan limfangitis regional dikenal sebagai kompleks primer. Kompleks primer ini akan mengalami salah satu perjalanan sebagai berikut:

- a) Sembuh dengan tidak meninggalkan cacat sama sekali (*restitution and integrum*).
- b) Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas (antara lain sarang *ghon*, garis fibrotik, sarang perkapuran di hilus).

Menyebarkan dengan cara:

- a) Perkontinuitatum, yaitu menyebar ke sekitarnya.
 - b) Penyebaran secara bronkogen, baik di paru bersangkutan maupun ke paru sebelahnya atau tertelan.
 - c) Penyebaran secara hematogen dan limfogen. Penyebaran ini berkaitan dengan daya tahan tubuh, jumlah dan virulensi kuman. Penyebaran ini juga dapat menimbulkan TB pada organ tubuh yang lainnya. Komplikasi dan penyebaran ini mungkin berakhir dengan:
 - (1) Sembuh dengan meninggalkan sikuel.
 - (2) Meninggal (PDIP, 2006).
- 2) TB pasca primer (sekunder)

Kuman yang *dormant* pada TB primer akan muncul bertahun-tahun kemudian sebagai infeksi endogen menjadi TB pasca primer (sekunder). TB pasca primer (sekunder) terjadi karena imunitas menurun seperti malnutrisi, alkohol, penyakit maligna, diabetes, AIDS dan gagal ginjal (Amin, 2007).

TB pasca primer (sekunder) dimulai dengan sarang dini, yang umumnya terletak pada segmen apikal lobus superior maupun inferior. Sarang dini ini awalnya berbentuk suatu sarang pneumoni kecil. Sarang pneumoni ini akan mengikuti suatu jalan sebagai berikut:

- a) Direspons kembali dan sembuh tanpa meninggalkan cacat.
- b) Sarang tersebut akan meluas dan segera terjadi proses penyembuhan dengan penyerbukan jaringan fibrosis. Selanjutnya akan terjadi pengapuran dan akan sembuh dalam bentuk perkapuran. Sarang tersebut dapat menjadi aktif kembali dengan membentuk jaringan keju dan menimbulkan kaviti bila jaringan keju dibatukkan keluar. Sarang

pneumoni meluas, kaviti awalnya berdinding tipis, kemudian dindingnya akan menjadi tebal (kaviti sklerotik). Kaviti tersebut akan menjadi:

- a) Meluas kembali dan menimbulkan sarang pneumoni baru. Sarang pneumoni ini akan mengikuti pola perjalanan seperti yang disebutkan diatas.
- b) Memadat dan membungkus diri (enkapsulasi) dan disebut tuberkuloma. Tuberkuloma dapat mengapur dan menyembuh, tetapi mungkin juga dapat aktif kembali, mencair lagi dan menjadi kaviti lagi.
- c) Bersih dan menyembuh yang disebut *open healed cavity*, atau kaviti menyembuh dengan membungkus diri dan akhirnya mengecil. Kemungkinan berakhir sebagai kaviti yang terbungkus dan menciut sehingga kelihatan seperti bintang (*stellate shaped*) (PDPI, 2006).

f. Manifestasi Klinis

Keluhan yang dirasakan oleh penderita dapat bermacam-macam, tetapi dapat pula tanpa keluhan sama sekali (Radji, 2011). Beberapa gejala infeksi yang sering dirasakan adalah:

- 1) Demam, biasanya subfebril menyerupai demam influenza. Tetapi kadang-kadang panas badannya dapat mencapai suhu 40-41°C. Serangan demam pertama dapat sembuh sebentar, tetapi kemudian dapat timbul kembali. Begitulah seterusnya hilang-timbulnya demam ini, sehingga pasien merasa tidak pernah terbebas dari serangan demam. Keadaan ini sangat dipengaruhi oleh daya tahan tubuh pasien dan berat ringannya infeksi bakteri TB yang masuk.
- 2) Batuk/batuk berdarah, gejala ini yang banyak ditemukan. Batuk terjadi karena adanya iritasi pada bronkus. Batuk ini diperlukan untuk membuang produk-produk radang agar dapat keluar. Karena terlibatnya bronkus pada setiap penyakit tidak sama, mungkin saja batuk baru ada setelah penyakit berkembang di dalam jaringan paru yakni setelah berminggu-minggu atau berbulan-bulan sejak peradangan bermula. Sifat batuk ini mulai dari batuk kering (non-produktif) kemudian setelah timbul peradangan menjadi produktif (menghasilkan sputum). Keadaan

yang lanjut adalah berupa batuk berdarah karena terdapat pembuluh darah yang pecah. Kebanyakan batuk berdarah pada TB terjadi pada kavitas, tetapi dapat juga terjadi pada ulkus dinding bronkus.

- 3) Sesak napas, pada penyakit yang ringan (baru tumbuh) belum dirasakan sesak napas. Sesak napas akan ditemukan pada penyakit yang sudah lanjut, yang infiltrasinya sudah meliputi setengah bagian paru-paru.
- 4) Nyeri dada, gejala ini jarang ditemukan. Nyeri dada timbul bila infiltrasi radang sudah mencapai ke pleura sehingga menimbulkan pleuritis. Terjadi gesekan kedua pleura sewaktu penderita menarik/melepaskan napasnya.
- 5) Malaise, penyakit TB bersifat radang yang menahun. Gejala *malaise* sering ditemukan berupa anoreksia tidak ada nafsu makan, badan makin kurus (berat badan menurun), sakit kepala, meriang, nyeri otot, keringat malam dll. Gejala *malaise* ini makin lama makin berat dan terjadi hilang timbul secara tidak teratur (Amin, 2007).

g. Diagnosa TB paru

Batuk yang lebih dari 2 minggu setelah dicurigai berkontak dengan penderita TB dapat diduga sebagai TB (Rab, 2010). Salah satu penyebab lambannya keberhasilan pengobatan penderita TB adalah rendahnya kualitas diagnosis, selain itu dipengaruhi oleh tingginya angka resistensi terhadap berbagai obat anti tuberkulosis (OAT) (Muhamad, 2017).

1) Hematologi

Pemeriksaan dengan cara hematologi adalah melakukan pemeriksaan laju endap darah (LED) dan leukosit merupakan diagnostik penunjang untuk menegakkan diagnosis TB. Dalam keadaan infeksi atau virulensi akan terjadi peningkatan LED dan jumlah leukosit dan sedikit limfosit. Namun dalam keadaan penyembuhan jumlah leukosit dan LED akan menurun (Muhamad, 2017).

2) Bakteriologi

Sampai sekarang metode bakteriologi yang diterapkan dan direkomendasikan oleh WHO dalam menegakkan diagnosis adalah

pemeriksaan dahak atau teknik mikroskopis. Diagnosis dengan mikroskopis dilakukan dengan cara mengumpulkan tiga spesimen dahak dalam dua hari kunjungan yang berurutan berupa sewaktu-pagi-sewaktu (SPS) dengan pewarnaan Ziehl Neelsen dan pembacaan dengan mikroskop perbesaran 100x dan penilaian berdasarkan standar yang dikeluarkan WHO dengan menggunakan skala IUATLD.

1) Hispatologik

Mendeteksi antibodi TB, teknik ini telah dikembangkan dengan menggunakan media serum atau cairan *cerebrospinal* yang diinkubator selama 4 jam. Teknik ini menguji diagnosis TB terhadap penderita TB paru dan TB meningitis.

2) Uji tuberkulin

Uji tuberkulin merupakan salah satu teknik mendeteksi telah terjadi infeksi oleh MTB sehingga menyebabkan reaksi *delayed-type hypersensitivity* terhadap komponen antigen yang berasal dari ekstrak MTB atau tuberkulin. Tes kulit positif akan tampak edema lokal atau *infiltrate* pada daerah suntikan maksimal 48-72 jam setelah penyuntikan.

3) Uji serodiagnostik

Uji serodiagnostik menggunakan antigen glikolipid TB antigen, *antigen polisakarida lipoarabinomannan* dan antigen 60 (A60) yang berasal dari protein derivatif dimurnikan.

4) Rontgen thorax atau x-ray

Pemeriksaan *rontgent thorax* (foto dada) pada umumnya diberlakukan pada pasien dengan kondisi tertentu, misalnya ketika periksaan mikroskopis hanya 1 dari 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif kemudian juga apabila pasien tersebut diduga mengalami komplikasi sesak napas berat yang memerlukan penanganan khusus.

5) Teknik kultur atau biakan

Untuk mendapatkan hasil dengan metode ini diperlukan waktu yang lama. Walaupun metode ini mendapatkan hasil yang lebih baik namun biayanya sangat mahal. Jenis biakannya TB ada yang menggunakan biakan

Lowenstein Jensen yang memerlukan waktu 6-8 minggu dan biakan *Kudoh* yang memerlukan waktu 1-2 minggu.

6) Teknik *polymerasi chain reaction* (PCR)

Teknik ini menggabungkan DNA sampel dengan primer/*oligonucleotida* spesifik fragmen DNA yang diinginkan, *deoksinucleosida trifosfat* (dNTP) dan enzim DNA *polymerase termostabil* (*tag polimerasa*) dalam larutan penyangga yang sesuai. Teknik ini terdiri dari 3 tahap yakni denaturasi, *annealing* dan *extention* (Muhamad, 2017).

7) *GeneXpert*

Pemeriksaan Xpert MTB/RIF merupakan pemeriksaan molekuler dengan teknologi *Nucleic Acid Amplification Technology* (NAAT) yang dapat mendiagnosis TB dan resistensi terhadap rifampisin dalam waktu 2 jam (Kemenkes, 2015).

h. Kesalahan dan kesulitan pemeriksaan BTA secara mikroskopis

- 1) Saat mengambil sputum untuk pemeriksaan, tidak tahu bagian tepat yang harus diambil.
- 2) Cara melakukan smear (olesan) pada slide, tidak melakukannya dengan *circle* pada permukaan slide.
- 3) Sputum yang diambil untuk pemeriksaan tidak cukup, terlalu sedikit sehingga tidak dapat terbaca oleh mikroskop.
- 4) Kaca slide tidak diberi nomor identitas (nomor identitas hilang saat dilakukan pewarnaan).
- 5) Ose yang digunakan tidak steril.
- 6) Waktu pemberian pewarnaan terlalu cepat atau terlalu lama.
- 7) Waktu pemanasan yang terlalu lama akan menyebabkan hangus dan hasil tidak dapat dibaca
- 8) Terlalu banyak partikel-partikel/serat makanan yang terbawa sehingga dapat menyebabkan *false positif* atau *false negative* (Girsang, 1999).

3. Leukosit

Darah merupakan komponen esensial makhluk hidup yang berada dalam ruang vaskuler, karena perannya sebagai media komunikasi antar sel ke berbagai bagian tubuh dengan dunia luar (Tarwoto, 2009). Leukosit juga dikenal sebagai sel darah putih, dinamakan demikian karena relatif tidak berwarna dibandingkan dengan sel darah merah. Leukosit berfungsi untuk melindungi tubuh dari infeksi dan berpartisipasi dalam respons imun (Bain, 2014).

Pada orang dewasa, separuh atau lebih sel darah putih dalam sirkulasi adalah granulosit, yang sitoplasmanya mengandung granula yang dapat dilihat dengan komposisi kimiawi dan enzimatik yang beragam.

Terdapat tiga jenis utama granulosit (Sacher, 2004) :

a. Neutrofil



Sumber : Freund, 2016.

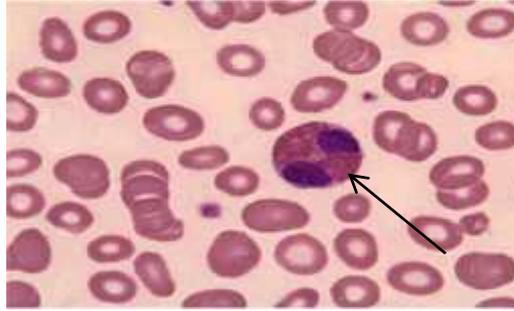
Gambar 2.6 Neutrofil

Hampir 90% dari granulosit dalam sirkulasi darah ialah neutrofil yang sering disebut juga sel PMN. Masa hidup neutrofil dalam aliran darah adalah sekitar 4-8 jam tetapi dalam jaringan sel dapat hidup lebih lama (Kresno, 2013). Neutrofil adalah sel fagosit yang merespon terhadap rangsangan kemotaksis dengan bermigrasi ke lokasi-lokasi infeksi, inflamasi, atau kematian sel. Neutrofil merupakan sel fagosit pertama yang bermigrasi ke tempat infeksi. Neutrofil paling matur adalah neutrofil segmen. Neutrofil tidak mempunyai warna pada sitoplasmanya, dipenuhi granula halus ($0,2-0,3\mu\text{m}$) yang berwarna merah muda atau keunguan. Neutrofil segmen berjumlah kira-kira 50-70% dari leukosit pada orang dewasa. Keadaan *shift to the left*

(pergeseran ke kiri) bila terjadinya peningkatan neutrofil imatur pada hitung jenis bila dibandingkan neutrofil matur (Greer, 1999). Neutrofil batang akan meningkat pada darah perifer pada keadaan infeksi berat (sepsis/bakterimia), peradangan dan stress (Hays, 2008). Neutrofil batang berbeda dalam penampilannya dengan ukuran antara (0.3-0.8 μm). Granul pada neutrofil tersebut yaitu :

- a. Granula azurofilik yang mengandung enzim lisosom dan peroksidase yang sudah mulai tampak sejak masih dalam sumsum tulang yang makin dewasa makin berkurang jumlahnya. Ukurannya lebih besar dari pada jenis butir yang kedua dan kebanyakan telah kehilangan kemampuan mengikat warna. Dengan pewarnaan Romanowsky butiran ini tampak ungu kemerah-merahan
- b. Granula spesifik lebih kecil mengandung fosfatase alkali dan zat-zat bakterisidal (protein kationik) yang dinamakan fagositin. Dinamakan butir spesifik karena hanya terdapat pada sel neutrofil, dan ukuran lebih halus. Butiran ini baru tampak dalam tahap mielosit berwarna ungu merah muda dan pada sel dewasa akan tampak lebih banyak daripada butir azurofi (Struthers, 2003).
- c. Granula primer (azurofilik) dibentuk selama tahapan promielosit. Granula primer berisi enzim lisosom, myeloperoksidase (MPO), asam fosfatase dan elastase. Granula sekunder dibentuk selama tahapan mielosit. Granula sekunder berisi enzim lisosom, NADPH oksidase, laktoferin, dan sitokrom. Pembentukan granula primer akan berhenti bersamaan dengan pembentukan granula sekunder. Granula sekunder dan primer terdapat dalam neutrofil matur. Granula sekunder dapat terlihat dengan mikroskop cahaya. Granula tersier dapat diidentifikasi dengan mikroskop elektron. Granula tersier berisi enzim plasminogen activator, alkali fosfatase dan gelatinase (DDP, 2002).

b. Eosinofil

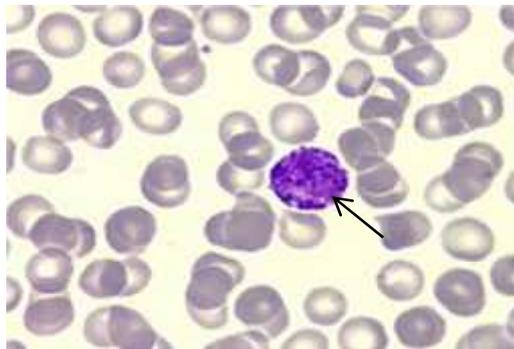


Sumber : Freund, 2016.

Gambar 2.7 Eosinofil.

Eosinofil dalam darah perifer orang normal berjumlah 2-5% dari jumlah leukosit. Kromatin seperti gumpalan tanah kasar. butir-butir kromatin nya tidak begitu padat kalau dibandingkan dengan inti neutrofil. Ukuran eosinofil adalah 10-16 μm . Eosinofil berkaitan erat dengan peristiwa alergi, karena sel-sel ini ditemukan dalam jaringan yang mengalami reaksi alergi. Eosinofil mengandung profibrinolisin, diduga berperan mempertahankan darah dari pembekuan, khususnya bila keadaan cairnya diubah oleh proses-proses patologi (Freund,2008).

c. Basofil



Sumber : Freund, 2016.

Gambar 2.8 Basofil

Jumlah basophil dalam sirkulasi hanya sedikit, yaitu 0,2% dari jumlah leukosit. Sel ini ditandai oleh inti dengan dua lobus dan mempunyai granula intrasitoplasmik berwarna ungu yang berisi heparin, SRS-A dan ECF-A. Basofil memiliki reseptor untuk C3b, atas rangsangan allergen yang bereaksi dengan IgE yang melekat pada sel melalui reseptor untuk Fc, sel-sel itu dapat melepaskan berbagai mediator dan mengakibatkan reaksi anafilaktik.

4. Kelainan Neutrofil Pada Penyakit Infeksi

a. Neutrofilia

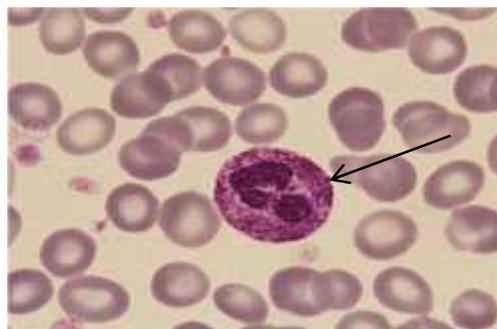
Infeksi yang disebabkan oleh bakteri, fungi, dan protozoa mengakibatkan sering terjadinya neutrofilia pada sel darah putih (Hoffbrand dan Mehta, 2006). Neutrofilia terjadi sebagai respon terhadap infeksi atau inflamasi atau kerusakan jaringan, terkadang disertai dengan perubahan morfologi seperti granulasi toksik, badan dohle, dan vakuolisasi. Granulasi toksik berarti granula yang berat sebagai perubahan reaktif. Perubahan reaktif ini disertai dengan pergeseran ke kiri (*left shift*); istilah ini mengindikasikan peningkatan proporsi neutrofil non-lobulasi (bentuk neutrophil batang) dan prekursor neutrofil di sirkulasi. Bakteri yang difagosit terlihat di dalam neutrofil sebagai konfirmasi cepat untuk diagnosis bakteri (Bain, 2014)

b. Granulosit Abnormal

Merupakan hal abnormal apabila lebih dari 8 s.d 10% neutrofil dalam darah berada dalam bentuk batang. Kelainan morfologik tertentu dapat ditemukan pada granulosit matang yang mungkin menunjukkan suatu kelainan didapat atau herediter (Sacher & McPherson, 2004).

Beberapa jenis granulosit abnormal pada leukosit dengan pewarnaan sediaan apus darah, diantaranya :

1. Granulasi toksik



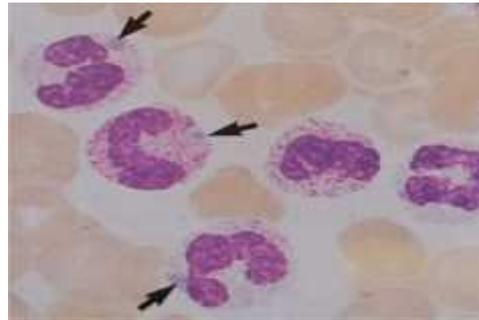
Sumber : Freund, 2016.

Gambar 2.9 Granula Toksik

Dalam sitoplasma neutrofil dari pasien yang sakit atau terinfeksi berat, mengalami kerusakan dan peradangan jaringan akan dijumpai granula sitoplasma yang terwarnai lebih mencolok dan kasar. Granula-granula ini diperkirakan merupakan granula berisi enzim yang diaktifkan secara

abnormal dan bukan merupakan badan inklusi atau zat yang difagosit. Sitoplasma sel-sel yang terangsang ini sering bervakuola atau mengambil warna yang lebih basa daripada normal. Vakuolisasi sitoplasma merupakan temuan abnormal lain yang bersama dengan granula toksik sering dijumpai pada sepsis bakterialis.

2. Badan dohle

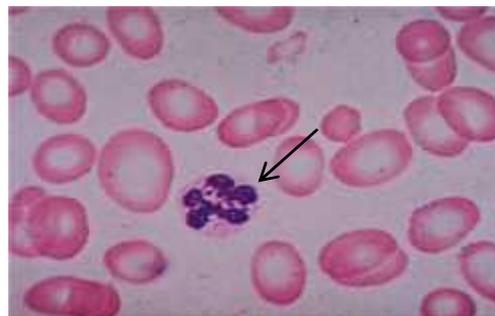


Sumber : Freund, 2016.

Gambar 2.10 Badan Dohle.

Neutrofil kadang-kadang mengandung massa biru pucat yang besar dan bulat di bagian perifer sitoplasma yang disebut badan dohle. Massa ini dapat dijumpai pada infeksi yang berat, luka bakar, keganasan, atau lisis sel yang ekstensif, tetapi juga dapat ditemukan pada kehamilan normal. Massa ini tampaknya merupakan kumpulan retikulum endoplasma kasar. Keberadaan massa ini mencerminkan perubahan metabolik yang sama dengan yang merangsang degranulasi neutrofil cepat dan granulasi toksik.

3. Hipersegmentasi



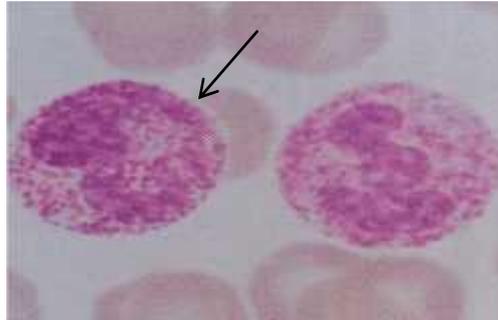
Sumber : Freund, 2016.

Gambar 2.12 Hipersegmentasi.

Gangguan metabolisme asam folat atau vitamin B₁₂ menyebabkan banyak kelainan morfologik; pembentukan sel darah merah megaloblastik adalah kelainan paling mencolok. Sel-sel lain berproliferasi secara cepat juga

memperlihatkan perubahan perkembangan yang abnormal. Sel-sel granulositik cenderung menjadi besar berlebihan, terutama metamielosit di sumsum tulang (metamielosit raksasa) dan neutrofil di darah perifer. Neutrofil ini memiliki nukleus dengan tujuh atau delapan lobus, bukan tiga atau lima lobus seperti biasanya, dan sitoplasma yang banyak, tetapi normal. Sel-sel dengan kelainan morfologik serupa juga dapat dijumpai pada gangguan mieloproliferatif.

4. *Anomali alder-reilly*

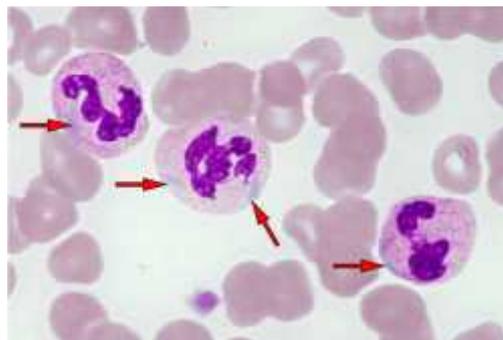


Sumber : Freund, 2016.

Gambar 2.13 *Anomali alder-reilly*.

Pada gangguan ini, neutrofil mengandung granula raksasa berwarna gelap yang terisi oleh polisakarida. Pasien dengan gangguan ini mengidap kelainan metabolisme mukopolisakarida sistemik yang menimbulkan *gargoylism* pada sindrom Hunter, sindrom Hurler, dan mukopolisakaridosis.

5. *Anomali may-hegglin*



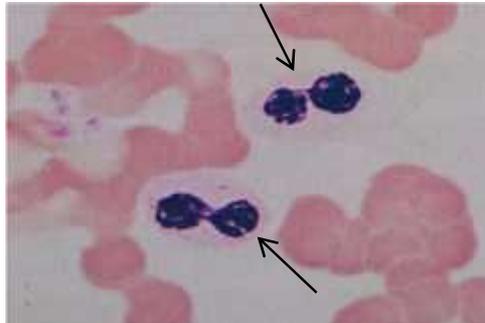
Sumber : *Atlas of Haematological Cytology*

Gambar 2.14 *Anomali may-hegglin*

Neutrofil ini mengandung badan biru atau merah muda yang besar mirip badan dohle yang menyebabkan distorsi sitoplasma sel myeloid dan monositik. Trombositopenia sedang dan kelainan morfologi trombosit sering

menyertai leukopenia pada kelainan ini, tetapi pasien umumnya berada dalam keadaan sehat.

6. *Anomali pelger-huet*



Sumber : Freund, 2016.

Gambar 2.15 *Anomali pelger-huet*.

Dua bentuk dari anomaly morfologik ini dapat terjadi, varian didapat dan varian herediter. Varian herediter mencerminkan penyimpangan morfologik murni yang neutrofilnya memiliki inti sel berlobus dua atau satu dan kromatin yang kasar tetapi berfungsi normal. Pada varian didapat, morfologi serupa dapat dijumpai pada pasien penyakit mieloproliferatif. Neutrofil matang ini sering disangka sebagai bentuk imatur atau bentuk batang.

7. *Anomal chediak-higashi*



Sumber : Freund, 2016.

Gambar 2.16 *Anomaly chediak-higashi*.

Sindrom Chediak-Higashi merupakan gangguan resesif autosomal yang jarang pada fungsi dan struktur lisosom, yang menyebabkan penimbunan lisosom raksasa berisi berbagai hidrolase dan enzim lain. Perubahan ini paling jelas tampak di neutrofil, walaupun juga mengenai banyak sel epitel, sel saraf, dan melanosit yang mengandung pigmen di kulit, rambut, dan mata. Anemia, trombositopenia, penurunan hitung leukosit, dan peningkatan

kerentanan terhadap infeksi merupakan tanda-tanda perjalanan penyakit yang memburuk (Sacher & McPherson, 2004).

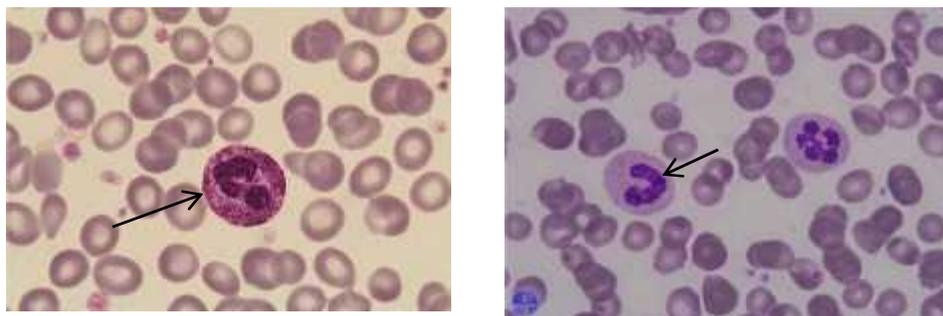
Tabel 2.1 Kelainan dan Penyakit Morfologik Leukosit.

Kelainan	Tampilan	Penyakit
Granulasi Toksik	Granula sitoplasma menjadi kasar dan berwarna lebih gelap	Penyakit infeksi dan radang
Badan Dohle	Granula biru 1-2 μ m didalam sitoplasma	Sebagai granulasi toksik, ditambah leukemia myeloid(juga terlihat pada terapi siklofosfamid)
Batang Auer	Batang merah 1-4 μ m didalam "sel blas"	Leukemia myeloblastik akut
Anomali-Pelger-Huet	Neutrophil berlobus-ganda atau tak bersegmen	Hereditas; juga leukemia myeloid
Anomali May-Hegglin	Inklusi basophil yang menyerupai badan dohle	Sindrom may hegglin (trombosit raksasa dan trombositopenia)
Anomali Chediak-Higashi	Inklusi abu-abu besar	Sindrom chediak-higashi
Sel Tart	Neutrophil berisi inti granulosit terfagosit yang dapat dikenali	Reaksi obat
Sel Lupus Eritematosus	Neutrophil berisi materi inti terfagosit yang tidak dapat dikenali	Lupus eritematosus sistemik

Sumber: Parakrama Chandrasoma dan Clive R. Taylor, 2005

5. Granula Toksik

a. Morfologi Granula Toksik



Sumber : Bain, 2016.

Gambar 2.17 Granula Toksik (kiri) dan Granula Normal (kanan)

Adanya peradangan atau infeksi yang terjadi dalam tubuh akibat masuknya mikroorganisme akan mengakibatkan terjadinya perubahan hematologis. Perubahan hematologis utama yang ditemukan pada pasien

dengan infeksi bakteri adalah peningkatan produksi dan aktivisasi neutrofil yang bersirkulasi. Aktivasi neutrofil ini dapat diamati melalui perubahan morfologis sel-sel ini dalam darah perifer, dengan adanya granula toksik, vakuolisasi, dan badan dohle. Granula toksik merupakan kelainan sitoplasma neutrofil berupa granula yang lebih kasar (hipergranula), kasar dibandingkan granula normal, berwarna lebih mencolok gelap (biru hitam atau ungu) (Jandl, 2000). Neutrofil dengan granula toksik menunjukkan maturasi abnormal butiran azurofilik dengan presistensi mukosa yang menyebabkan pewarnaan intens dengan pewarnaan Wright dan Romanowsky. Oleh karena itu, neutrofil dengan granulasi toksik dapat mengandung lebih banyak agregasi enzim daripada neutrofil tanpa granulasi toksik.

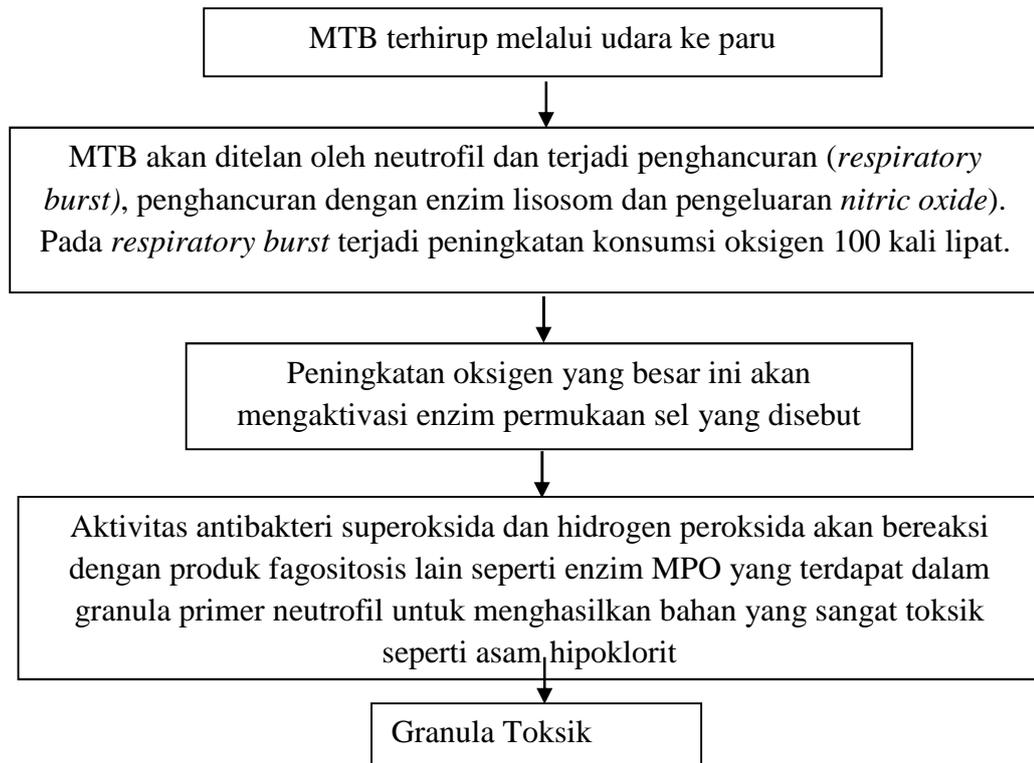
b. Proses Terbentuknya Granula Toksik pada Penderita TB Paru

Neutrofil adalah jenis leukosit paling melimpah dan memainkan peran sentral dalam respon imun terhadap patogen bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang merupakan penyebab TB paru. Aktivitas neutrofil pada infeksi TB diamati selama pembentukan granuloma dimana mikobakteri difagositosis dari makrofag yang terinfeksi oleh pembunuhan oksidatif (Sutherland *et al*, 2020). Neutrofil akan dirangsang menjadi aktif bila terjadi infiltrasi bakteri ke dalam jaringan. Pada proses migrasi, neutrofil akan bergerak dengan pola yang tidak terarah di sepanjang endotel pembuluh darah, pergerakan ini disebut *locomotion*. Pola ini akan berubah bila terjadi rangsangan berupa luka, peradangan atau infeksi. Infiltrasi bakteri dan proses peradangan dalam tubuh, menyebabkan tubuh mengirimkan tanda-tanda (*signals*) berupa *chemoattractans* yang menstimulasi perubahan pola migrasi neutrofil menjadi menuju tempat infeksi (DDP, 2012).

Prosesnya adalah neutrofil akan mengelinding sepanjang endotel, melekat ke reseptor endotel spesifik, berjalan menembus dinding kapiler (*diapedesis*), dan bermigrasi melewati jaringan sebagai respons terhadap zat kemotaksin. *Chemoattractans* mempercepat migrasi neutrofil melalui suatu proses yang dikenal sebagai chemokinesis. Pola migrasi neutrofil: *locomotion*, *chemotaxis*, dan *chemokinesis* memberikan kontribusi pada

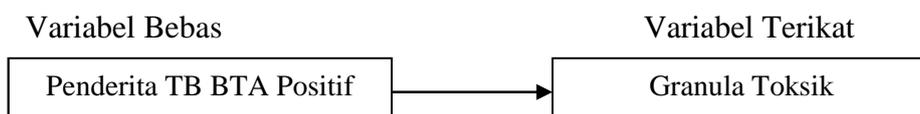
mobilisasi neutrofil yang efisien pada tempat luka. Setelah bermigrasi neutrofil menandai bakteri untuk dapat mengenal dan menempel, proses ini disebut opsonisasi. Bakteri yang telah ditandai disebut opsonin, yang siap ditelan neutrofil. Opsonisasi terjadi karena ada ikatan antara membran dengan immunoglobulin. Penelanan (*Ingestion*) bakteri adalah proses selanjutnya setelah opsonisasi. Neutrofil menangkap bakteri melalui pembentukan membran pseudopodi yang meluas dan melapisi bakteri untuk membentuk suatu vakuola dan sitoplasma neutrofil yang dikenal sebagai fagosom. Granula sitoplasma bermigrasi dan bersatu dengan membran fagosom membentuk fagolisosom, kemudian granula sitoplasma mengalami degranulasi, yaitu isi granula dikeluarkan ke dalam fagolisosom. Granula sitoplasma mengandung enzim-enzim yang digunakan untuk proses *killing* (pembunuhan) dan *digestion* (pencernaan) (Greer, 1999). Penghancuran mikroorganisme terjadi melalui mekanisme *oxygen dependent* (tergantung oksigen) dan *non oxygen dependent* (tidak tergantung oksigen). Mekanisme non oxygen dependent membunuh bakteri yang ditelan, dengan mekanisme perubahan Ph, pelepasan enzim lisosom dan proteolitik ke dalam fagolisosom. Enzim proteolitik mempunyai aktivitas bakterisidal yang dapat menghancurkan dinding sel bakteri. Cara lain pembunuhan adalah dengan *oxygen dependent* yang membantu dalam pembentukan spesies oksigen reaktif yaitu superoksida dan hidrogen peroksida. Proses ini dikenal sebagai *oxydatif burst* atau *respiratory burst*. Pada *respiratory burst* terjadi peningkatan konsumsi oksigen 100 kali lipat. Peningkatan oksigen yang besar ini akan mengaktifasi enzim permukaan sel yang disebut NADPH-oksidas. Aktivitas antibakteri superoksida dan hidrogen peroksida akan bereaksi dengan produk fagositosis lain seperti enzim myeloperoksidase (MPO) yang terdapat dalam granula primer neutrofil untuk menghasilkan bahan yang sangat toksik seperti asam hipoklorit, yang memberi gambaran granula toksik pada neutrofil. Kadang ditemukan bersama-sama dengan vacuolated neutrofil atau vakuolisasi sitoplasma neutrofil (Ripani, 2018).

B. Kerangka Teori



Sumber : Ripani, 2018.

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

H₀: Tidak ada hubungan derajat positivitas BTA dengan keberadaan granula toksik pada penderita TB paru di Puskesmas Panjang Kota Bandar Lampung.

H₁: Ada hubungan derajat positivitas BTA dengan keberadaan granula toksik pada penderita TB paru di Puskesmas Panjang Kota Bandar Lampung.