

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Tuberkulosis Paru

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular langsung yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*, sebagian besar kuman menyerang paru, tetapi dapat juga menyerang organ tubuh lainnya. Sumber penularan dapat melalui percikan ludah atau dahak penderita tuberkulosis yang ada di udara. Pada saat batuk atau bersin, penderita menyebarkan bakteri dalam droplet. *Mycobacterium tuberculosis* yang ada di dalam droplet dapat bertahan dalam suhu kamar selama beberapa jam. Bakteri akan masuk ke dalam paru-paru melalui saluran napas jika droplet tersebut terhirup (Wahdi dan Puspitosari, 2021). Bakteri tuberkulosis ini mati dengan cepat pada paparan langsung sinar ultraviolet, bakteri ini tahan selama 4 jam di udara terutama di tempat yang lembab dan gelap minim ventilasi dapat bertahan di udara dalam waktu yg lama (Kemenkes, 2020).

Tuberkulosis di derita sekitar 89% orang dewasa (56,5% laki-laki dan perempuan 32,5% siasanya 11% diderita oleh anak-anak. Pada tahun 2022 kasus TB ditemukan terbanyak di kelompok usia 45-54 tahun sebanyak 16,8%, diikuti kelompok umur 25-35 tahun sebanyak 15% dan kelompok umur 55-64 sebanyak 15%. Sasaran program Pembangunan Kesehatan Indonesia mengelompokan usia produktif adalah 15-64 tahun, non produktif > 65 tahun dan resiko tinggi >70 tahun (Profil Kesehatan Indonesia, 2022).

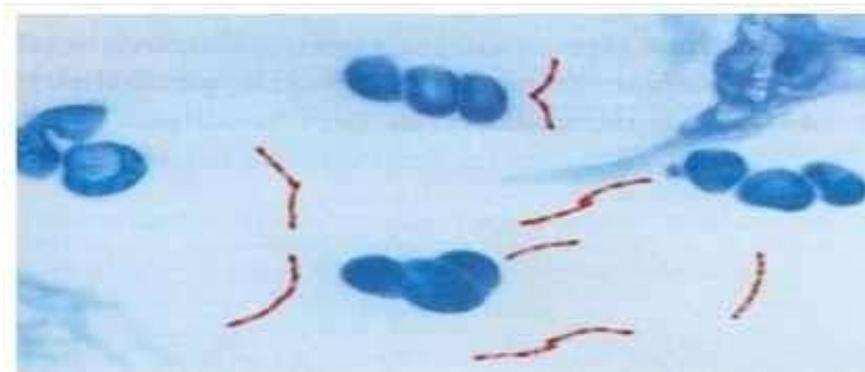
a. Morfologi Bakteri *Mycobacterium tuberculosis*

Morfologi *Mycobacterium tuberculosis* berbentuk batang berwarna merah, ramping, lurus dengan ujung membulat memiliki panjang 1-4 um dengan lebar 0,3-0,6 um hidupnya sendiri-sendiri atau berkelompok, tidak berkapsul, berspora dan bergerak. *Mycobacterium tuberculosis* merupakan aerob obligat tumbuh dengan baik pada jaringan dengan kadar oksigen yang tinggi seperti paru-paru. *Mycobacterium tuberculosis* dapat membelah diri setiap 15 sampai 24 jam, jika dibandingkan dengan bakteri lainya

sangat lambat. Bersifat tahan asam dengan pewarnaan metode *Ziehl Neelsen*, berbentuk batang, berwarna merah dalam pemeriksaan dibawah mikroskop kaya akan lipid dan lapisan tebal peptidoglikan yang mengandung asam mikolik (Wahdi dan Puspitosari, 2021).

Klasifikasi dari bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Irianti dan Kuswandi, 2016)

Kingdem	:	Bacteria
Phylum	:	Actinobacteria
Ordo	:	Actinomycetales
Subordo	:	Corynebacteriniae
Keluarga	:	Mycobacteriaceae
Genus	:	Mycobacterium
Spesies	:	<i>Mycobacterium-tuberculosis</i>



Sumber: Kemenkes, 2017

Gambar 2.1. Bakteri Tahan Asam (BTA) dalam apusan dahak pewarnaan *Ziehl Neelsen*

b. Patogenesis

Mycobacterium-tuberculosis bersifat aerob sehingga di dalam tubuh manusia menyukai tempat seperti paru paru bagian atas karena oksigen pada paru paru bagian atas lebih banyak dari bagian lain. Jika sistem imun seseorang bagus dan optimal *Mycobacterium-tuberculosis* akan mati, tetapi jika sistem imun tidak optimal *Mycobacterium-tuberculosis* akan tetap hidup dan berkembang (Kemenkes, 2023).

Infeksi *Mycobacterium-tuberculosis* terjadi dalam 3 tahap yaitu:

- 1) Infeksi primer adalah saat bakteri masuk ke dalam tubuh, kemungkinan yang terjadi adalah 70% tidak terinfeksi dan 30% terinfeksi (TB Laten)
- 2) Infeksi Laten adalah keadaan sistem kekebalan tubuh orang yang terinfeksi tidak mampu mengeliminasi *Mycobacterium-tuberculosis* secara sempurna tetapi mampu mengendalikan bakteri sehingga tidak timbul gejala sakit TB. Pada infeksi laten ini kemungkinan menjadi TB aktif 5% dan tetap menjadi TB Laten 95%.
- 3) Infeksi Aktif (biasanya terjadi dalam 5 tahun sejak pertama kali terinfeksi). Sebagian kecil orang mengalami penyakit ini setelah terinfeksi untuk kedua kalinya atau infeksi ulang. (Adigun dan Singh, 2023). Pada infeksi aktif ini kemungkinan yang terjadi adalah 5% reaktifasi dan 95% tetap menjadi TB Laten (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021)

Penderita tuberculosis ketika bersin atau batuk akan menyebarkan percik renik. Jika terhirup oleh seseorang bakteri kemudian menyebar melalui jalan nafas ke alveolus, di mana nucleus percik renik dicerna oleh makrofag alveolus kemudian akan memproduksi sebuah respon imun nonspesifik terhadap MTB. Apabila MTB bertahan dan dapat melewati mekanisme pertahanan awal ini maka basilus akan bermultiplikasi dalam makrofag. Basil akan terus bertumbuh dalam 2-12 minggu hingga jumlahnya 1000-10.000 jumlah ini cukup untuk menimbulkan respon imun spesifik (seluler).

Sebelum imunitas spesifik berkembang tuberkel basili masuk kedalam aliran darah dan menyebar ke organ lain yaitu: ginjal, tulang, otak dan juga bagian atas paru. Sumsum tulang, Hepar dan limpa merupakan organ yang hampir selalu mudah terinfeksi oleh *Mycobacteria* (Kemenkes, 2020). *Mycobacterium-tuberculosis* berkembang biak dengan membelah diri di paru saat itu terjadilah infeksi yang mengakibatkan peradangan pada paru ini disebut kompleks primer. Peradangan pada paru mengakibatkan penurunan jaringan efektif paru, peningkatan jumlah secret dan menurunnya suplay oksigen (Wahidi dan Puspitosari, 2021).

c. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium penegakan diagnosis TB dapat dilakukan dengan beberapa cara yaitu dengan mikroskopis TB, dengan pemeriksaan biakan, uji kepekaan secara fenotipik, pemeriksaan LPA lini 2 dan dengan pemeriksaan TCM (Kemenkes, 2020).

1) Pemeriksaan mikroskop

Pemeriksaan Basil Tahan Asam (BTA) dengan pewarnaan *Ziehl-Neelsen*. Pemeriksaan mikroskopis dahak dilaksanakan untuk pemeriksaan pendahuluan pada suspek TB untuk penegakkan diagnosis maupun follow up. Hasil yang bermutu digunakan untuk menetapkan klasifikasi penderita, keputusan untuk memulai pengobatan dan menyatakan kesembuhan penderita. Berikut interpretasi hasil pemeriksaan mikroskopis BTA: Negatif, Scanty adalah jumlah bakteri 1-9/100 LP, 1⁺ adalah jumlah bakteri 10-99/100 LP, 2⁺ adalah jumlah bakteri 1-10/1 LP (minimal 50 LP), 3⁺ adalah jumlah bakteri > 10/LP (minimal 20 LP).

2) Pemeriksaan kultur/biakan

Pemeriksaan kultur masih menjadi pemeriksaan utama untuk pemeriksaan TB, dapat dilakukan dengan menggunakan media padat dan cair. Media padat berbasis telur yaitu Lowenstein Jensen (LJ). Media padat ini menjadi pilihan utama untuk media biakan karena pembuatannya yang mudah, murah, waktunya 3-8 minggu, dapat disimpan dalam waktu yang lama, juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi *Mycobacterium tuberculosis*.

Media cair sendiri yaitu BACTEC MGIT (*Mycobacterium Growth Indicator Tube*) dengan menggunakan media cair dapat mengurangi waktu pertumbuhan (1-2 minggu) bakteri *Mycobacterium tuberculosis* bila dibandingkan dengan media padat karena lebih akurat, sensitif dan dengan cepat mendeteksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, tetapi memerlukan biaya yg mahal.

3) Pemeriksaan Uji Kepekaan secara Fenotipik.

Uji kepekaan *Mycobacterium-tuberculosis complex* untuk mengetahui adanya resistensi kuman *Mycobacterium-tuberculosis complex* dengan metode media padat (LJ) maupun media cair (MGIT).

4) Pemeriksaan LPA Lini Dua

Salah satu Uji kepekaan dengan metode genotipik untuk mendeteksi resistensi obat golongan fluoroquinolon dan obat injeksi, hasil dapat diperoleh kurang lebih dalam 48 jam (Kemenkes, 2020).

5) Pemeriksaan (TCM) GeneXpert

Tahun 2012 program TB telah menggunakan pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM) dengan mesin Genexpert. Penjelasan lebih detail dalam Surat Edaran (SE) Direktorat Jendral P2P Nomor HK.02.02/III.I/936/2021 tentang perubahan alur diagnosis dan pengobatan Tuberkulosis di Indonesia, bahwa Pemeriksaan TCM merupakan alat diagnosa Utama. Hasil penelitian skala besar menunjukkan bahwa pemeriksaan TCM dengan Genepert MTB/RIF memiliki sensitivitas dan spesifitas untuk diagnosis TB yang jauh lebih baik di bandingkan pemeriksaan mikroskopis serta mendekati kualitas diagnosis dengan pemeriksaan uji biakan.



Kemenkes RI, 2017

Gambar 2.2 Alat TCM Genexpert

Tes Cepat Molekuler (TCM) yaitu metode deteksi molekuler berbasis *nested real-time* PCR untuk diagnosis TB. TCM memberikan Hasil pemeriksaan melalui pengukuran sinyal flourresensi dan alogaritme perhitungan otomatis, hasil TCM akan menunjukkan ada tidaknya DNA *Mycobacterium tuberculosis* dan ada tidaknya mutasi penyandi resistensi rifampisin, serta perhitungan semikuantitatif jumlah basil pada spesimen berdasarkan nilai *Cycle threshold* (*high*, <16; *medium*, 16-22; *low*, 22-28;

very low, > 28) Semakin tinggi kandungan basil dalam specimen maka semakin sedikit siklus PCR yang di butuhkan untuk memberikan hasil (Kemenkes, 2022).

Pada tahun 2017 WHO merekomendasikan penggunaan katrid Xpert MTB/RIF Ultra untuk diagnosis TB. Katrid ini mempunyai sensitifitas 90% dan spesifitas 96 %, lamanya waktu pemeriksaan <80 menit, *Limit of detection* (LOD) 12 colony forming unit (cfu)/ml, ukuran volume sampel 50 ul memungkinkan proses PCR berjalan secara optimal. Katrid Xpert MTB/RIF ultra juga memiliki *Sample Processing Control* (SPC), *Probe Check Control* (PCC).

Xpert MTB/RIF ultra mendeteksi resistensi MTB terhadap pengobatan rifamfisin, gen targetnya *rpoB* yang menyandi RNA polymerase dan IS1081 & IS6110 merupakan sekuen sisipan DNA (IS) yang berfungsi mendeteksi kehadiran DNA *Mycobacterium-tuberculosis* kompleks di dalam spesimen dengan metode *Real-Time Polymerase Chain Reaction* (PCR).



Kemenkes RI, 2017

Gambar 2.3 Katrid Xpert MTB/Rif ultra dan Modul Genexpert

Semua pasien TB dan TB RO yang didiagnosis dengan pemeriksaan TCM ditempat sarana kesehatan harus tercatat, dilaporkan dan mendapatkan pengobatan sesuai standar. Dari hasil “workshop data konektivitas alat TCM Tuberculosis dengan SITB” maka alat TCM di laboratorium akan di pasangkan GXAlert yang hasilnya otomatis akan keluar di SITB kemudian akan ada notif ke dokter dan pasien hasil pemeriksaan TCM (Kemenkes,

2023). Pemanfaatan pemeriksaan TCM dapat dikembangkan untuk pemeriksaan non TB seperti HIV dan Hepatitis.

Perhitungan semi-kuantitatif jumlah *Mycobacterium tuberculosis* pada spesimen didasarkan dengan nilai *Ct*. *Cycle treshold value* bisa di katakan sebagai jumlah siklus dalam deteksi bakteri, Semakin tinggi kandungan basil dalam specimen maka semakin sedikit siklus PCR yang di butuhkan untuk memberikan hasil (Kemenkes, 2020). Adapun interpretasi hasil tersebut dapat terlihat pada tabel berikut:

Tabel 2,1. Interpretasi Pemeriksaan Genexpert berdasarkan nilai *Cycle threshold (Ct)*

Hasil <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Ct</i> Range
<i>High</i>	<16
<i>Medium</i>	16-22
<i>Low</i>	22-28
<i>Very low</i>	>28

Kemenkes RI, 2022

Berikut contoh hasil pemeriksaan TCM Genexpert :

MTB DETCTED HIGH

842853 - Puskesmas Gedong Air - Bandar Lampung 17/04/24 09:48:25

Test Report

Patient ID: 1871060808930012
 Patient ID 2: 1026
 Sample ID*: 241249811121
 Test Type: Specimen
 Sample Type:

Assay Information

Assay	Assay Version	Assay Type
Xpert MTB-RIF Ultra	4	In Vitro Diagnostic

Test Result: **MTB DETECTED HIGH;** → Ct High
RIF Resistance NOT DETECTED

Analyte Result

Analyte Name	Ct	EndPt	Analyte Result	Probe Check Result
SPC	30.2	169	NA	PASS
IS1081- IS6110	16.1	593	NA	PASS
rpoB1	18.0	538	POS	PASS
rpoB2	17.9	360	POS	PASS
rpoB3	19.1	249	POS	PASS
rpoB4	21.0	143	POS	PASS

Nilai Ct ←

User: khusnul
 Status: Done Start Time: 17/04/24 08:24:41
 Expiration Date*: 04/05/25 End Time: 17/04/24 09:42:29
 S/W Version: 5.1 Instrument S/N: 842853
 Cartridge S/N*: 827127961 Module S/N: 760851
 Reagent Lot ID*: 55608 Module Name: B1
 Notes: agus s/30 th
 Error Status: OK

Errors
 <None>

For In Vitro Diagnostic Use Only.

GeneXpert® Dx System Version 5.1 Page 3 of 4

MTB NOT DETECTED

842853 - Puskesmas Gedong Air - Bandar Lampung 14/12/23 10:09:57

Test Report

Patient ID: 1871132010440002
 Patient ID 2: 1718
 Sample ID*: 231096150221
 Test Type: Specimen
 Sample Type:

Assay Information

Assay	Assay Version	Assay Type
Xpert MTB-RIF Ultra	4	In Vitro Diagnostic

Test Result: **MTB NOT DETECTED**

Analyte Result

Analyte Name	Ct	EndPt	Analyte Result	Probe Check Result
SPC	27.0	142	PASS	PASS
IS1081- IS6110	0.0	8	FAIL	PASS
rpoB1	0.0	11	INVALID	PASS
rpoB2	0.0	0	INVALID	PASS
rpoB3	0.0	3	INVALID	PASS
rpoB4	0.0	9	INVALID	PASS

User: khusnul
 Status: Done
 Expiration Date*: 23/02/25
 S/W Version: 5.1
 Cartridge S/N*: 213541365
 Reagent Lot ID*: 54204
 Notes: m. syahab/ 79 th
 Error Status: OK

Start Time: 14/12/23 08:18:34
 End Time: 14/12/23 09:24:23
 Instrument S/N: 842853
 Module S/N: 760851
 Module Name: B1

Errors
 <None>

For In Vitro Diagnostic Use Only.

GeneXpert® Dx System Version 5.1 Page 1 of 6

Penelitian Najjingol dkk, (2019) nilai ambang batas (*Ct*) siklus Genexpert memberikan korelasi yang cukup kuat sebesar 0,55 dibandingkan dengan hasil mikroskopis. Pemeriksaan mikroskopis BTA yang hasilnya negatif jika di lakukan pemeriksaan Genexpert di dapatkan nilai *Ct low* dan *very low* sehingga menimbulkan resiko penularan TB. Pemeriksaan nilai *Ct Mycobacterium tuberculosis* penting dalam menilai keparahan penyakit, memprediksi hasil pengobatan pasien dan mengevaluasi pemulihan.

Penelitian Fradejasa dkk, (2018) menyimpulkan bahwa nilai *Ct* Genexpert berguna untuk mengukur jumlah bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan menunjukkan nilai tambah *Ct* sebagai prediksi status BTA positif terutama nilai batas *Ct* di bawah 21.

Adapun interpretasi hasil dapat dilihat pada Tabel di bawah ini.

Tabel 2.2 Hasil Pemeriksaan dan Interpretasi Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid,2021)

Hasil	Interpretasi
MTB DETECTED HIGH Rif Resistance DETECTED	DNA target MTB TERDETEKSI dalam spesimen <ul style="list-style-type: none"> • Mutasi pada sekuen gen rpoB TERDETEKSI <ul style="list-style-type: none"> • SPC: NA (tidak berlaku) • <i>Probe Check</i> PASS
MTB DETECTED MEDIUM Rif Resistance DETECTED	
MTB DETECTED LOW Rif Resistance DETECTED	
MTB DETECTED VERY LOW Rif Resistance DETECTED	
MTB DETECTED HIGH Rif Resistance NOT DETECTED	DNA target MTB TERDETEKSI dalam spesimen <ul style="list-style-type: none"> • Mutasi pada sekuen gen rpoB TIDAK TERDETEKSI <ul style="list-style-type: none"> • SPC: NA (tidak berlaku) • <i>Probe Check</i> PASS, Semua <i>probe check</i> PASS
MTB DETECTED MEDIUM Rif Resistance NOT DETECTED	
MTB DETECTED LOW Rif Resistance NOT DETECTED	
MTB DETECTED VERY LOW Rif Resistance NOT DETECTED	
MTB DETECTED HIGH Rif Resistance INDETERMINATE	DNA target MTB TERDETEKSI dalam spesimen <ul style="list-style-type: none"> • Resistensi terhadap RIF tidak dapat ditentukan karena tidak teramplifikasi (<i>invalid melt peaks</i>) <ul style="list-style-type: none"> • SPC: NA (tidak berlaku) • <i>Probe Check</i> PASS, Semua <i>probe check</i> PASS
MTB DETECTED MEDIUM Rif Resistance INDETERMINATE	
MTB DETECTED LOW Rif Resistance INDETERMINATE	
MTB DETECTED VERY LOW Rif Resistance INDETERMINATE	
MTB Trace DETECTED Rif Resistance INDETERMINATE	DNA target MTB TERDETEKSI dalam spesimen <ul style="list-style-type: none"> • Resistensi terhadap RIF tidak dapat ditentukan karena sinyal penanda resistensi tidak cukup terdeteksi <ul style="list-style-type: none"> • SPC: NA (tidak berlaku) • <i>Probe Check</i> PASS, Semua <i>probe check</i> PASS
MTB NOT DETECTED	DNA target MTB TIDAK TERDETEKSI dalam spesimen: <ul style="list-style-type: none"> • SPC: PASS. SPC memenuhi kriteria • <i>Probe Check</i>: PASS. Semua <i>probe check</i> PASS.

Hasil	Interpretasi
INVALID	<p>Keberadaan DNA MTB tidak dapat ditentukan SPC tidak memenuhi kriteria, pengolahan spesimen tidak benar atau proses PCR terhambat. Ulangi Pemeriksaan.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB INVALID: keberadaan DNA MTB tidak dapat di tentukan • SPC: FAIL. Hasil target MTB negatif, dan Ct SPC tidak dalam rentang yang valid <p><i>Probe Check</i> PASS, Semua <i>probe check</i> PASS</p>
ERROR	<p>Keberadaan DNA MTB tidak dapat ditentukan Ulangi Pemeriksaan.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: NO RESULT • SPC: NO RESULT • <i>Probe Check</i> FAIL, Seluruh atau satu dari <i>probe check</i> gagal (failed) <p>Catatan: jika <i>probe check</i> pass, maka error disebabkan kerna kegagalan komponen sistem</p>

2. *C-Reactive Protein*

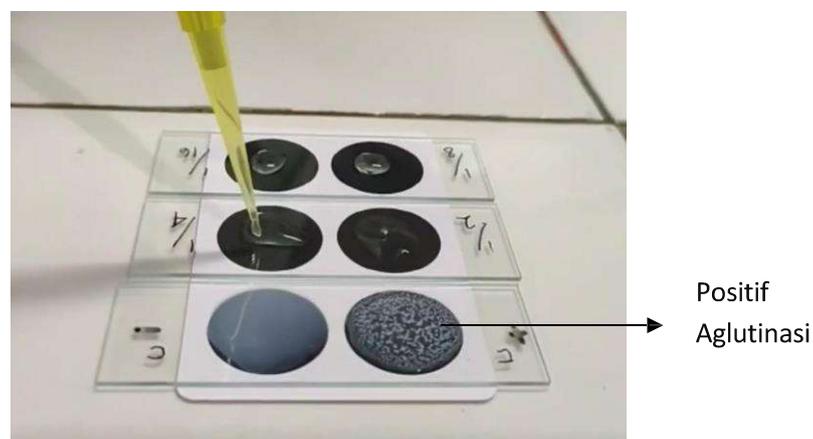
C-Reactive protein pertama kali ditemukan tahun 1930 oleh Tillet dan Francis merupakan protein pentameric di sintesis di hati, kadarnya meningkat sebagai respon terhadap peradangan, CRP di induksi oleh aksi IL-6 pada gen yang bertanggung jawab untuk transkripsi CRP selama fase akut dari proses inflamasi/infeksi (Nehring dkk, 2023).

C-Reactive protein termasuk dalam cabang ilmu Imunologi artinya perlawanan terhadap Infeksi benda asing yang menyebabkan inflamasi. Inflamasi adalah respon tubuh melawan iritan salah satunya bakteri MTB. Proses Inflamasi terjadi bila iritan dapat melewati pertahanan pertama sehingga memicu degranulasi sel mast (modifikasi Basofil) yang terdapat di jaringan yang menghasilkan Histamin sehingga menyebabkan vasodilatasi (meningkatkan aliran darah) dan peningkatan permeabilitas kapiler dan terjadinya eksudasi plasma protein ke jaringan dengan membawa komponen seperti : Trombosit, Opsonin, Komplemen, CRP dan Substan P (Darwin, 2021).

CRP sebagai respon imunitas non spesifik meningkat 100x atau lebih dengan bantuan ca^{2+} mengikat berbagai molekul fosforikolin dari permukaan bakteri MTB atau jamur, kemudian mengikat komplemen untuk memfasilitasi proses fagosit, proses pengikatan protein CRP untuk memudahkan fagositosis disebut opsonisasi. Respon imun non spesifik dapat mendeteksi zat asing dan dapat melindungi tubuh dari kerusakan yang di akibatkannya, tetapi tidak mampu mengenal dan mengingat zat asing tersebut. Komponen utama respon imun non spesifik adalah pertahanan Anatomi (Biologis, kimia), Humoral, dan Seluler. Pertahanan Humoral terhadap Ekstraseluler Mikroba dan toksin adalah : 1. Komplemen, 2. Protein fase akut, 3. *C-Reactive Protein* (CRP), 4. Lektin, 5. Protein Fase Akut Lain, 6. Mediator asal Fosfolipid, 7. Sitokin IL-1, IL-6, TNF-alfa (Hadi, 2020).

Nilai CRP normal adalah < 6 mg/L, untuk inflamasi ringan (Infeksi virus) sebesar < 40 mg/L, inflamasi aktif (infeksi bakteri) sebesar 40-200 mg/L, inflamasi berat (biasanya infeksi bakteri invasif, beberapa keganasan) sebesar 500 mg/L (Bratawijaya dan Rengganis, 2018).

Pemeriksaan CRP dapat di lakukan dengan dengan tehnik presipitasi kapiler, imunodifusi ganda, imunodifusi radial dan yang paling umum di lakukan dengan cara aglutinasi-lateks karena di nilai lebih cepat pengerjaanya. Metode yang digunakan dengan cara aglutinasi-lateks (Sensitivitas 95,65%, Spesifisitas 96,2 %) dengan uji kualitatif yang bertujuan untuk melihat positif atau negatif, untuk hasil positif akan terbentuk aglutinasi yang akan dilanjutkan ke uji semi-kuantitatif untuk mengetahui titer keparahan inflamasi (Nugraha, 2018).



Nugraha,G, 2018

Gambar 2.4 Pemeriksaan *C-Reactive protein*

Infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* akan mengakibatkan peradangan sehingga merangsang munculnya CRP. Pemeriksaan CRP sebagai penunjang pemeriksaan TB untuk memonitor perkembangan penyakit, (Astari, 2022). Manfaat pemeriksaan CRP adalah:

1. Mendeteksi peradangan pada kondisi infeksi akut.
2. Memantau tingkat keparahan penyakit pada kondisi kronis
3. Merupakan tes non spesifik berguna sebagai kontrol terapi.
4. Merupakan pemeriksaan untuk memantau efektifitas pengobatan pada pasien yang mengalami infeksi dan penyakit kronis.

Penelitian Purwanto dan Astrawinata, (2019) untuk mengetahui tingkat keparahan infeksi fase kronis berdasarkan konsentrasi CRP.

Hasil penelitian Nurisani dkk, (2022) di RSUD dr. Slamet Garut secara semikuantitatif dari 24 sampel darah pasien TB positif di dapatkan 4 orang dengan nilai CRP 6 mg/L, 6 orang dengan nilai CRP 12 mg/L, 1 orang dengan nilai CRP 24 mg/L, 6 orang dengan nilai CRP 48 mg/L, 3 orang dengan nilai CRP 96 mg/L, 4 orang dengan nilai CRP 192 mg/L. Pasien TB dengan Nilai CRP > 96 mg/L mempunyai keluhan berat badan turun, batuk berdahak, gelisah, sesak nafas, lemas dan juga berkeringat di malam hari. Nilai CRP pada pasien TB berbanding lurus dengan gejala yang dialami.

Penelitian Bedell dkk, (2018) dari 469 peserta ada 452 (96%) peserta memiliki kadar CRP, dengan kriteria kasus terkonfirmasi TB sebanyak 48 orang, probable TB sebanyak 4 orang, dan 48 kemungkinan kasus TB, peserta penelitian mengalami gejala demam kronis (62,4%), penurunan berat badan (53%), diare kronis (68%).

Penelitian Meyer dkk, (2020) bertujuan menentukan kinerja diagnostik CRP sebagai tes identifikasi TB pada pasien HIV negatif. Ketersediaan tes biomarker berbasis darah yang sensitifitas tinggi (79%), spesifisitas sedang (51%) yang mudah dan biaya lebih murah untuk deteksi TB aktif merupakan salah satu proritas WHO. Salah satu tes non-dahak yang memenuhi kriteria adalah pemeriksaan CRP karena pada penderita TB paru nilainya akan banyak

meningkat. Dimasa depan para peneliti harus lebih mengeksplorasi potensi pemeriksaan nilai CRP untuk diagnosis TB pada kasus kesulitan sampel dahak.

Penelitian Kevin dan Rengarajan, (2019) mengembangkan pendekatan diagnosa berbasis non dahak untuk TB karena kadang kadang sampel dahak sulit di dapat terutama dari anak anak. Berikut contoh pemeriksaan non dahak : deteksi lipoarabinomannan pada urin dan deteksi biomarker berbasis darah untuk membedakan TB laten dan TB aktif sedang diselidiki dan untuk diagostik TB serta respon pengobatan.

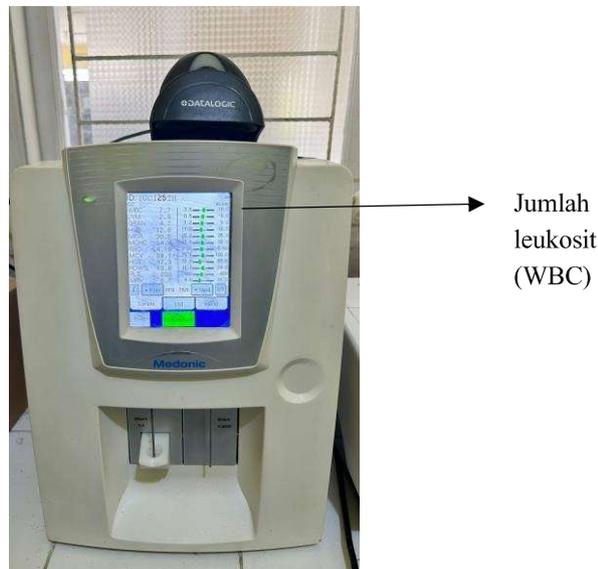
3. Leukosit

Leukosit merupakan sel darah yang mempunyai inti sel, berbeda dengan eritrosit. Leukosit memiliki ciri khas yaitu ukuran lebih besar dari eritrosit, tidak berwarna, masa hidup 13-20 hari, jumlah leukosit sekitar $4.000-11.000/\text{mm}^3$ (Nugraha, 2018). Leukosit atau sel darah putih (Yunani; leuko = putih dan cyte = sel) adalah bagian dari kekebalan tubuh, bersirkulasi dalam darah dan meningkatkan respon inflamasi dan seluler terhadap cedera dan pathogen (Tigner dkk, 2022)

Fungsi leukosit adalah respon kekebalan, baik bawaan (nonspesifik) ataupun spesifik (adatif). Pertahanan non spesifik leukosit dalam merespon radang adalah rekrutmen netrofil, eosinofil, dan makrofag (monosit) ke lokasi infeksi. Mekanisme respon imun bawaan (non spesifik) berfungsi sebagai aktivasi sistem kompelemen, fagositosis, dan respon inflamasi. Imunitas bawaan juga dapat mengontrol pertumbuhan bakteri. Sistem imun spesifik berfungsi untuk mendeteksi menghilangkan mikroba pathogen dan eliminasi. Sel fagosit berperan untuk system imun spesifik adalah limfosit. Limposit merupakan inti dalam respon imun spesifik karena sel-sel ini dapat mengenal setiap jenis antigen intraselluler dan ekstraselluler dalam darah atau cairan tubuh. (Hadi, 2020). Respon imunspesifik di bagi menjadi 3 yaitu :

- a. Respon imun selluler : dilaksanakan oleh limfosit T untuk melawan mikroorganisme intraselluler.
- b. Respon imun humoral : di laksanakan oleh sel B dan produknya, yaitu antibody berfungsi dalam pertahanan mikroba ekstraselluler.

- c. Interaksi antara respon imun seluler dengan imun humoral : *Antibody dependent cell mediated Cytotoxicity* (ADCC).



User s Manual Medonic, 2016

Gambar 2.5 Alat Hematolyzer, *Medonic M-Series*

Pemeriksaan jumlah leukosit dapat di lakukan dengan manual dan otomatis. Pemeriksaan dengan manual yaitu metode hemositometer (kamar hitung), nilai normal Leukosit orang dewasa 4.500- 10.000 sel/mm² (Nugraha, 2018) dan pemeriksaan otomatis dengan alat hematolyzer contohnya Medonik M-series, nilai normal leukosit 3.500- 10.000 sel/ul. Seri Medonik menggunakan teknologi Impedansi untuk perhitungan sel darah dan spektrofotometer untuk pengukuran konsentrasi Hb. Pemeriksaan Jumlah Leukosit menggunakan metode Impedance (medan listrik statis) sel (pengenceran 1:250 000 kali) di lewatkan pada celah sempit yang diletakkan dua buah elektroda (sisi vakum dan konstan) maka akan terjadi peningkatan resistensi listrik pada kedua elektroda sesuai dengan volume sel (ukuran sel) yang melewati. Hemoglobin di ukur dengan melisiskan Red Blood Cell (RBC) dengan Sys LYSE membentuk methemoglobin/cyanmethemoglobin dan diukur secara spektrofotometer pada Panjang gelombang 550 nm pada chamber.

Hasil penelitian Ainurohmah, (2020) menunjukkan rerata leukosit pada penderita TB sebelum pengobatan adalah 11.316,67 sel/uL, adanya peningkatan jumlah leukosit sebelum mengkonsumsi OAT.

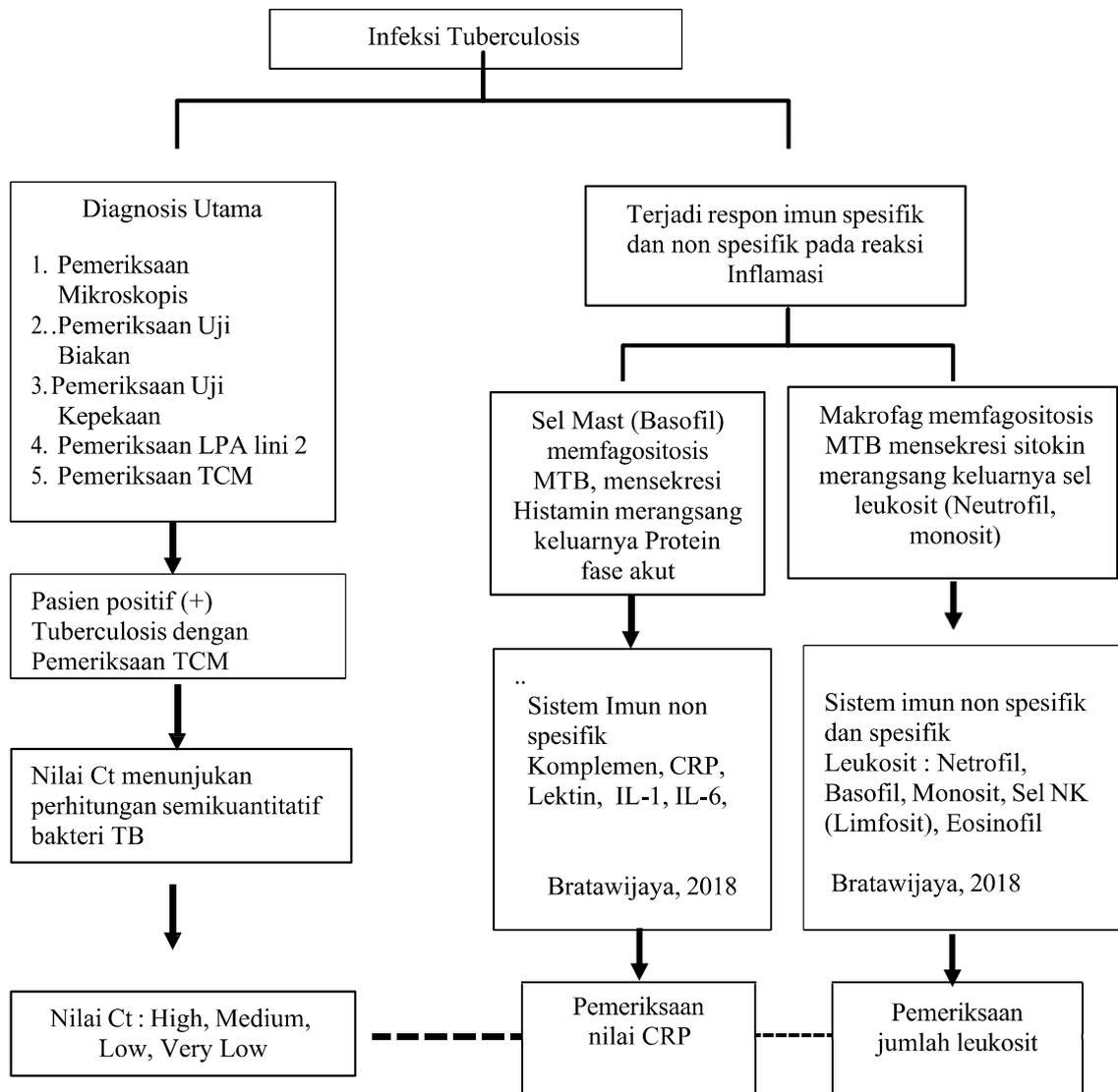
Penelitian Ergiana, (2022) didapatkan 15 orang (50%) rerata nilai CRP 66+102,553 mg/L, nilai CRP paling tinggi 384 mg/L. Kesimpulannya semakin tinggi nilai CRP maka jumlah leukosit akan semakin banyak.

Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* di tahap awal (Infeksi Primer) menimbulkan respon imun non spesifik, droplet terhirup maka sel goblet di saluran pernafasan yang mempunyai mikrofilia akan mencegah masuknya MTB ke alveoli tetapi jika bakteri MTB terlalu banyak maka dapat menembus masuk ke alveoli.

Pada saat *Mycobacterium tuberculosis* masuk ke dalam alveoli dapat menyebabkan inflamasi dan respon imun non spesifik dan spesifik. Ketika tubuh mengalami inflamasi, pada proses ini makrofag akan melepaskan sitokin proinflamasi antara lain IL-6, kemudian sel tersebut akan menginduksi sel hati untuk mensintesis protein fase akut seperti CRP. Fungsi CRP sebagai protein ekstraseluler bersama dengan kalsium berikatan dengan polisakarida fosforikolin dari MTB mengaktifkan komplemen akan untuk fagositosis MTB di paru paru.

Sel Makrofag akan mensekresi sitokin merangsang sel Netrofil keluar membantu proses fagositosis apabila makrofag sudah tidak mampu maka akan terjadi infeksi aktif/kronis yang menimbulkan respon imun spesifik. Sel Leukosit yang meningkat pada tahap ini adalah Limfosit T dan Limfosit B.

B. Kerangka Teori

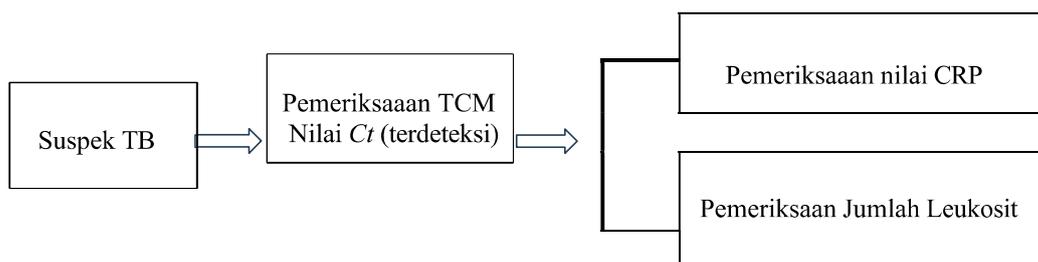


Keterangan :

Variabel yang diteliti : Garis Tidak Tebal

Variabel yang tidak diteliti : **Garis Tebal**

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

- Ho : Tidak ada hubungan nilai *Cycle threshold* pemeriksaan TCM terhadap nilai CRP.
- Ho : Tidak ada hubungan nilai *Cycle threshold* pemeriksaan TCM terhadap jumlah Leukosit
- H1 : Ada Hubungan nilai *Cycle threshold* pemeriksaan TCM terhadap nilai CRP.
- H1 : Ada Hubungan nilai *Cycle threshold* pemeriksaan TCM terhadap jumlah Leukosit.