

BAB II

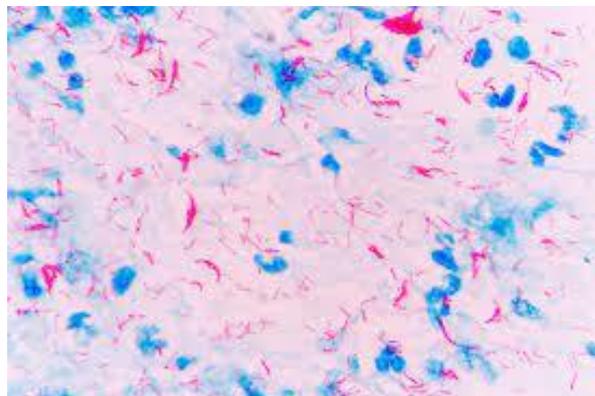
TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Tuberkulosis

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Pertama kali pada tanggal 2 Maret 1882 bakteri ini ditemukan oleh ilmuwan Robert Koch penyebab penyakit tuberkulosis sehingga membantu dalam pengembangan ilmu pengetahuan untuk diagnosis dan penyembuhan dari penyakit TB. Kelompok bakteri *Mycobacterium* selain *M.tuberculosis* yang dapat mengakibatkan suatu gangguan atau kerusakan pada saluran pernafasan disebut dengan MOTT (*Mycobacterium Other Than Tuberculosis*) yang dapat mengganggu dalam diagnosis dan pengobatan TB (Kemenkes, 2018).

Mycobacterium tuberculosis merupakan bakteri aerob yang sering menginfeksi jaringan yang mempunyai kandungan oksigen tinggi. Bakteri ini berbentuk batang atau basil dan merupakan bakteri gram positif, serta dapat diamati dengan pewarnaan asam melalui pemeriksaan mikroskopis disebut dengan basil tahan asam (BTA). Dinding *Mycobacterium tuberculosis* banyak akan lipid dan lapisan tebal peptidoglikan yang mengandung *micolic acid*. Bakteri ini dapat mati langsung dengan sinar matahari namun dapat bertahan hidup pada keadaan lembab dan gelap. Serta dapat menjadi *dormant* (tidur) di dalam makrofag dan jaringan tubuh (Bernadette, 2019).



Sumber : www.rockefeller.edu

Gambar 2.1 Bakteri *Mycobacterium tuberculosis*

a. Pathogenesis Tuberkulosis

Infeksi TB dimulai ketika kuman *Mycobacterium tuberculosis* mencapai alveoli paru, lalu sel makrofag mengenali *Mycobacterium tuberculosis* yang mengikat lipoprotein *Mycobacterium tuberculosis* dan melepas sitokin berupa mediator proinflamasi seperti IL1, IL6 dan iNOS. Pada kondisi ini pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* tidak terjadi karena sering kali telah dirusak atau dihambat oleh makrofag alveolar melalui proses fagositosis (Bernadette, 2019).

Tidak semua *Mycobacterium tuberculosis* dapat dieliminasi; sebagian produk mikobakterial dapat menghentikan makrofag alveolar yang mempunyai sifat bakterisid, memungkinkan bakteri untuk mereplikasi diri di dalamnya. Makrofag dan monosit lain bereaksi terhadap kemokin yang dibuat. Mereka kemudian bermigrasi ke lokasi infeksi dan menghasilkan reaksi imun. Area inflamasi ini kemudian disebut *Ghon focus*. Antigen dan basil kemudian pergi dari *Ghon focus* melalui jalur limfatik ke nodus limfe hilus dan membentuk kompleks Ghon primer. Di dalam nodus limfe, limfosit T akan mengaktifkan makrofag untuk mencegah pertumbuhan basil yang terfagositosis. Fokus awal ini mengandung antara 1000-10.000 basil, yang kemudian terus melakukan replikasi. Dalam area inflamasi terdapat makrofag yang mengandung basil yang akan mati jika sistem kekebalan tuan rumah cukup kuat. "Kuman laten" adalah ketika sejumlah basil tetap diam di dalam fokus primer. Infeksi primer biasanya tidak menimbulkan gejala dan mengakibatkan tuberkulin positif dalam waktu empat hingga enam minggu setelah infeksi. Dalam beberapa kasus, sistem kekebalan tidak cukup kuat untuk mencegah pertumbuhan bakteri, sehingga basil menyebar dari sistem limfatik ke aliran darah dan menyebar ke seluruh tubuh, menyebabkan tuberkulosis aktif. (Kemenkes 2020)

b. Diagnosis Penyakit Tuberkulosis

Definisi kasus TB terdiri dari dua, yaitu pasien TB terkonfirmasi bakteriologis dan pasien TB terkonfirmasi klinis. Pasien TB yang terkonfirmasi bakteriologis adalah pasien TB yang positif pada hasil

pemeriksaan spesimen biologis yaitu sputum dan jaringan lain melalui pemeriksaan mikroskopis BTA, TCM TB, dan biakan. Sedangkan pasien TB yang terkonfirmasi klinis adalah pasien yang tidak memenuhi kriteria terdiagnosis secara bakteriologis tetapi terdiagnosis sebagai pasien TB oleh dokter atau klinisi dan dianjurkan untuk melakukan pengobatan. Jenis-jenis pemeriksaan laboratorium untuk diagnosa tuberkulosis :

1) Pemeriksaan Bakteriologis

a) Pemeriksaan BTA

Pemeriksaan dahak mikroskopis BTA berfungsi untuk menegaskan diagnosis, juga untuk menentukan potensi penularan dan sebagai pemeriksaan *follow up* pengobatan.

b) Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM)

Pemeriksaan tes cepat molekuler dengan metode Xpert MTB/RIF. TCM merupakan pemeriksaan yang digunakan sebagai diagnosis, tetapi tidak dapat fungsikan sebagai *follow up* pengobatan.

c) Pemeriksaan Biakan

Pemeriksaan biakan dapat dilakukan dengan menggunakan media cair MGIT (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) dan media padat LJ (*Lowenstein-Jensen*) untuk identifikasi *Mycobacterium tuberculosis*.

2) Pemeriksaan penunjang lainnya

a) Pemeriksaan histopatologi digunakan pada pasien TB Ekstra paru

b) Pemeriksaan Foto toraks

3) Pemeriksaan uji kepekaan obat

Bertujuan untuk menentukan resistensi terhadap jenis antibiotik obat TB. (Kemenkes, 2016).

4) Pemeriksaan serologi CRP, PAP TB, MycoDot, ICT, ELISA dan LED

Pemeriksaan serologi tidak direkomendasikan sebagai diagnosis karena memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tidak konsisten. Tetapi sebagai pemeriksaan penunjang dan juga dapat menilai keparahan penyakit TB (Sharma, 2016)

Pada tahun 2021 Kementerian Kesehatan melalui Direktorat Jendral P2P telah mengeluarkan Surat Edaran No. HK.02.02/III.1/936/2021 tentang perubahan alur diagnosa TB. TCM adalah alat diagnosis utama untuk penegakan diagnosa TB. Pemeriksaan ini digunakan untuk mendiagnosis TB, baik TB paru maupun TB ekstra paru, baik dari riwayat pengobatan TB baru maupun sebelumnya. Pemeriksaan TCM dilakukan dengan spesimen dahak (untuk mendiagnosis TB paru) dan non-dahak (untuk mendiagnosis TB ekstra paru, yaitu dari cairan serebro spinal, kelenjar limfe, dan jaringan).

2. Tes Cepat Molekuler

Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM) menggunakan prinsip pemeriksaan PCR (*Polymerase Chain Reaction*) untuk mendiagnosa penyakit tuberkulosis. Pemeriksaan TCM dengan Xpert MTB/RIF adalah satu-satunya pemeriksaan molekuler saat ini yang mencakup seluruh elemen reaksi yang diperlukan, termasuk seluruh reagen yang diperlukan untuk proses PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dalam satu katrid. Pemeriksaan ini mampu mendeteksi DNA kuman TB dari spesimen dahak dan non dahak (Kemenkes RI, 2017)

Pemeriksaan dengan TCM dapat mendeteksi *M. tuberculosis* dan gen pengkode resistan rifampisin (*rpoB*) pada spesimen sputum kurang lebih dalam waktu 2 (dua) jam.. Pemeriksaan TCM digunakan untuk penegakan diagnosis TB, sedangkan pemantauan atau *follow up* pengobatan tetap dengan pemeriksaan BTA (Kemenkes, 2020).

a. *Cycle Threshold*

Salah satu jenis metode pemeriksaan PCR ialah Real-time PCR. Real-Time PCR adalah suatu teknik PCR yang dapat mendeteksi dan menampilkan progres reaksi PCR secara kontinyu (*real time*). Hal ini dapat terjadi dikarenakan terdapat senyawa yang berikatan dengan DNA untai ganda dapat menghasilkan suatu *fluoresens*. Terdapat *Baseline Threshold* yang merupakan suatu garis batas yang ditentukan atau dibuat untuk menentukan *starting quantity* dari sampel, apabila sinyal *fluoresen*

melewati garis tersebut maka disitulah DNA target mulai terdeteksi (Mashuri, 2008).

Nilai cycle threshold atau Ct adalah jumlah siklus yang dibutuhkan hingga sinyal *fluoresens* melewati garis batas (threshold). Nilai Ct tersebut berbanding terbalik dengan jumlah target asam nukleat atau materi genetik yang ada di dalam sampel, artinya semakin rendah nilai Ct maka semakin banyak jumlah asam nukleat yang terdeteksi didalam sampel. (Tamara dkk, 2021).

b. Prinsip pemeriksaan TCM dengan GeneXpert MTB/RIF

Pemeriksaan TCM dengan GeneXpert MTB/RIF adalah metode deteksi molekuler yang berbasis *nested real-time* PCR. Primer PCR yang digunakan dapat mengamplifikasi sekitar 81bp daerah inti gen *rpoB* MTB kompleks, sedangkan *probe* dimaksudkan untuk membedakan sekuen *wild type* dan mutasi pada daerah inti yang terkait dengan resistensi terhadap rifampisin.

Alat GeneXpert adalah komponen dari sistem otomatis yang mengintegrasikan proses purifikasi spesimen, amplifikasi asam nukleat, dan deteksi sekuen target. Sistem ini terdiri dari alat GeneXpert, komputer, dan perangkat lunak. Setiap pemeriksaan menggunakan katrid sekali pakai yang dirancang untuk mengurangi kontaminasi silang. Selain itu, katrid Xpert MTB/RIF memiliki *Sample Processing Control* (SPC) dan *Probe Check Control* (PCC). PCC memastikan integritas probe, stabilitas dye, pengisian tabung PCR pada katrid, dan pengendalian bakteri target serta penghambat reaksi PCR. Dengan menggunakan lima *probe molecular beacons* (probe A-E), yang dilabeli dengan dye fluorofor yang berbeda, pemeriksaan Xpert MTB/RIF dapat mendeteksi MTB kompleks dan resistansi terhadap rifampisin secara stimulan. Ini mengamplifikasi sekuen spesifik gen *rpoB* dari MTB kompleks. *Cycle threshold* (Ct) yang dapat digunakan untuk analisis hasil dari *probe* A, B, dan C adalah 39 siklus, dan untuk probe D dan E adalah 36 siklus. Hasil dapat diinterpretasikan sebagai berikut:

- 1) “MTB terdeteksi” jika didapat dua *probe* memberikan nilai Ct dalam batas valid dan delta Ct min (selisih/perbedaan Ct terkecil antar pasangan probe) < 2 .
- 2) “Rifampisin Resistan tidak terdeteksi” jika delta Ct maks (selisih/perbedaan antara *probe* yang paling awal muncul dengan paling akhir muncul) ≤ 4 .
- 3) “Rifampisin Resistan terdeteksi” jika delta Ct maks > 4 .
- 4) “Rifampisin Resistan Indeterminate” jika ditemukan dua kondisi sebagai berikut:
 - a) Nilai Ct pada *probe* melebihi nilai valid maksimal (atau nilai 0)
 - b) Nilai Ct pada *probe* yang paling awal muncul $>$ (nilai Ct valid maksimal-delta Ct maksimal cut-off 4)
- 5) “Tidak terdeteksi MTB” jika hanya ada satu atau tidak terdapat *probe* yang positif (Kemenkes, 2017)

c. Sampel pemeriksaan TCM dengan GeneXpert MTB/RIF

Spesimen yang dipakai untuk melakukan pemeriksaan TCM dengan alat geneXpert MTB/Rif yaitu dahak dan non dahak, berikut hal yang perlu diperhatikan dalam penanganannya

1) Sampel Dahak

Spesimen dahak dapat berupa dahak yang dikeluarkan langsung atau dengan tidak langsung (induksi dan *suction*).

2) Sampel Non Dahak

Spesimen non-dahak yang dapat diperiksa dengan TCM terdiri dari cairan serebrospinal (CSF), bilasan lambung (*gastric lavage*), jaringan biopsi-aspirasi, feses, dan cairan tubuh lainnya kecuali darah. Beberapa hal yang perlu diperhatikan sebelum mengelola spesimen non-dahak :

- a) Untuk mencegah petugas laboratorium menghirup aerosol selama proses pengolahan spesimen, spesimen non-dahak harus dikelola di BSC (*Bio Safety Cabinet*).
- b) Volume minimal 5 ml atau 2gr, harus dibagi menjadi dua sebelum diperiksa dengan TCM karena untuk mengantisipasi hasil TCM yang

tidak diinginkan (*error, invalid*) kemudian dilanjutkan dengan uji biakan dan kepekaan.

- c) Seluruh spesimen non-dahak harus diproses sesegera mungkin untuk mendapatkan hasil pemeriksaan yang paling baik. Spesimen harus disimpan pada suhu 2-8°C dan segera diproses dalam waktu 7 hari (Kemenkes, 2017).

d. Interpretasi Hasil Pemeriksaan TCM

Alat GeneXpert menghasilkan hasil pemeriksaan melalui pengukuran sinyal fluoresens dan algoritma perhitungan secara otomatis. Hasil pemeriksaan TCM akan menunjukkan ada tidaknya DNA *Mycobacterium tuberculosis* dan ada tidaknya mutasi penyandi resistansi terhadap antibiotik rifampisin, serta perhitungan semikuantitatif banyaknya basil atau kuman TB pada spesimen berdasarkan nilai Ct (*high*= <16 , *medium*= 16 – 22 , *low* = 22 – 28, dan *very low* = >28).

Adapun interpretasi hasil dapat dilihat pada Tabel di bawah ini.

Tabel 2.1 Interpretasi Hasil Pemeriksaan TCM

Hasil	Interpretasi
MTB DETECTED; Rif Resistance DETECTED	<ul style="list-style-type: none"> • DNA MTB terdeteksi • Mutasi gen <i>rpoB</i> terdeteksi, kemungkinan besar resistan terhadap rifampisin
MTB DETECTED; Rif Resistance NOT DETECTED	<ul style="list-style-type: none"> • DNA MTB terdeteksi • Mutasi gen <i>rpoB</i> tidak terdeteksi. Kemungkinan besar sensitif terhadap rifampisin
MTB DETECTED; Rif Resistance INDETERMINATE	<ul style="list-style-type: none"> • DNA MTB terdeteksi • Mutasi gen <i>rpoB</i> / resistansi rifampisin tidak dapat ditentukan karena sinyal penanda resistansi tidak cukup terdeteksi
MTB Not Detected	DNA MTB tidak terdeteksi
INVALID	Keberadaan DNA MTB tidak dapat ditentukan karena kurva SPC tidak menunjukkan kenaikan jumlah amplikon, proses sampel tidak benar, reaksi PCR terhambat
ERROR	Keberadaan DNA MTB tidak dapat ditentukan, <i>quality control internal</i> gagal atau terjadi kegagalan sistem
NO RESULT	Keberadaan DNA MTB tidak dapat ditentukan karena data reaksi PCR tidak mencukupi

3. C-Reactive Protein

a. Definisi CRP

Tubuh menggunakan CRP atau Protein C-Reaktif sebagai biomarker atau penanda biologis ketika terjadi infeksi atau inflamasi. Dibandingkan dengan penanda inflamasi lainnya, CRP dianggap sebagai respons peradangan fase akut yang sederhana dan murah (Dewi, 2016).

Setelah distimulasi oleh mediator inflamasi seperti IL-6, sel hati melepaskan CRP. Ini terjadi setelah protein C-reaktif berikatan dengan polisakarida dan peptidopolisakarida yang ada pada bakteri, fungi, dan parasit dengan adanya kalsium. C-reaktif protein juga dapat terikat pada bagian inti sel pejamu yang mati atau nekrosis, seperti ribonukleo protein, sehingga melakukan pekerjaannya untuk membersihkan jaringan (Purwanto, 2019).

b. Pembentukan CRP

CRP plasma hanya diproduksi oleh hepatosit, terutama di bawah kendali oleh sitokin IL-6, meskipun tempat lain untuk sintesis CRP lokal dan kemungkinan sekresi juga bisa dilakukan. Sintesis CRP di organ hati dimulai dengan sangat cepat setelah satu stimulus, konsentrasi serum meningkat di atas 5 mg/l dalam waktu sekitar 6 jam dan mencapai puncaknya dalam waktu 48 jam. (Pepys, 2003)

Konsentrasi CRP serum pada orang dewasa normal rata-rata ialah 0,8 mg/L (kisaran 0,3-1,7 mg/L) dan <10 mg/L pada 99% sampel normal. Dengan rangsangan berupa reaksi inflamasi yang terus berlanjut, konsentrasi CRP dapat mencapai 500 mg/L atau lebih dari seribu kali lipat nilai normal. Setelah rangsangan hilang, kadar CRP dapat turun dengan cepat karena memiliki waktu paruh selama 19 jam. Meskipun begitu kadar CRP bisa terus tinggi sampai dengan waktu yang lama jika hal yang merangsang pembentukan CRP masih tetap ada. (Purwanto, 2019).

Pada pasien TB terjadi peningkatan kadar CRP karena infeksi bakteri TB. Hasil penelitian (Sharma, 2016) menunjukkan kadar CRP pasien TB di awal *treatment* OAT sebesar 46,20 mg/L lebih tinggi jika dibandingkan dengan kadar CRP pada akhir *treatment* sebesar 5,39 mg/L. Hasil tersebut

sejalan dengan penelitian yang dilakukan (Pansey, 2017) yang menunjukkan kadar CRP penderita TB pada awal pengobatan sebesar 66,55 mg/L sedangkan setelah akhir pengobatan sebesar 23,87. Kadar CRP yang mengalami peningkatan pada akhir pengobatan OAT mengindikasikan adanya kegagalan pengobatan dan atau terjadinya resistensi terhadap TB.

Kadar CRP pada pasien TB sebelum memulai terapi anti tuberkulosis (OAT) menunjukkan korelasi positif dengan gambaran gejala klinis TB seperti adanya demam, takikardia, takipnea, hipotensi, gangguan pernapasan, kebutuhan akan dukungan ventilator, tingkat keparahan radiologis dan pada pasien yang meninggal. Dengan demikian, kadar CRP serum dapat digunakan sebagai penanda tingkat keparahan tuberkulosis paru pada pasien TB (Sharma, 2016).

Penelitian Kalma (2018) menunjukan bahwa kadar CRP meningkat pula pada pasien yang mempunyai penyakit kronik diabetes melitus. Sekitar 80% mengalami peningkatan kadar CRP dengan demikian dapat disimpulkan bahwa terjadi peningkatan kadar CRP pada penderita DM tipe 2 sebagai petanda adanya proses inflamasi akibat komplikasi kronik DM.

c. Fungsi CRP

Peran dari CRP di dalam tubuh belum diketahui seluruhnya, dan banyak hal yang masih menjadi hipotesis. Walaupun CRP bukan merupakan antibodi, tetapi CRP memiliki berbagai fungsi biologis yang memperlihatkan fungsinya pada proses peradangan dan mekanisme daya tahan tubuh terhadap infeksi. Beberapa hal yang diketahui tentang fungsi biologis CRP adalah:

- 1) CRP dapat mengikat C-polisakarida (CPS) dari berbagai bakteri melalui reaksi presifitasi atau aglutinasi.
- 2) CRP dapat meningkatkan aktivitas, dan motilitas sel fagosit seperti monosit dan granulosit.
- 3) CRP dapat menghambat agregasi sel trombosit, baik yang ditimbulkan adrenalin, ADP, maupun kolagen.

- 4) CRP memiliki daya ikat selektif terhadap limfosit T. Dalam hal ini diduga selama proses peradangan CRP memegang peranan dalam pengaturan beberapa fungsi tertentu.
- 5) CRP dapat mengikat dan mendetoksikasi bahan toksin endogen yang terbentuk sebagai produk dari kerusakan jaringan (Sitompul, 2019).

4. Laju Endap Darah

Pemeriksaan Laju endap darah (LED atau bisa disebut juga dengan Erythrocyte sedimentation rate (ESR) adalah suatu pemeriksaan untuk mengukur kecepatan jatuhnya sel darah merah atau eritrosit, dalam sampel darah utuh ke dasar tabung Westergren. Proses “jatuhnya” ini disebut sedimentasi. Sel darah merah biasanya turun lebih cepat pada orang dengan kondisi peradangan seperti infeksi, kanker, atau kelainan autoimun. Kondisi tersebut menyebabkan peningkatan jumlah protein dalam darah (protein fase akut). Peningkatan ini menyebabkan sel darah merah saling menempel (menggumpal) dan lebih cepat mengendap.

Pada dasarnya sel darah merah memiliki muatan negatif di bagian luar sel, yang menyebabkan sel darah merah saling tolak menolak. Banyak protein plasma mempunyai muatan positif dan secara efektif dapat menetralkan muatan permukaan negatif pada sel darah merah, sehingga memungkinkan terbentuknya rouleaux. Oleh karena itu, peningkatan protein plasma (yang terdapat pada kondisi peradangan) akan menyebabkan peningkatan pembentukan *rouleaux*.

Pembentukan Rouleaux dipengaruhi oleh jumlah imunoglobulin dan protein fase akut (protrombin, plasminogen, fibrinogen, *protein C-reaktif*, antitripsin alfa-1, haptoglobin, protein komplemen) yang terdapat pada beberapa kondisi inflamasi sebagai respons terhadap infeksi dan peradangan. Protein fase akut diproduksi oleh hati dan secara fungsional dikontrol oleh tubuh sebagai respons terhadap beberapa bentuk kerusakan organ dan protein ini bertindak sebagai penghambat atau mediator respon inflamasi (Tishkowski, 2023).

a. Mekanisme Pemeriksaan LED

Mekanisme proses LED dapat dibagi dalam 3 fase yaitu:

- 1) fase pertama disebut dengan fase agregasi, dimana eritrosit mulai menyatukan diri dan membentuk *rouleaux*, sehingga terjadi pengendapan eritrosit, inilah yang menjadi faktor utama yang mempengaruhi laju pengendapan.
- 2) Fase kedua disebut fase pengendapan cepat, dimana pengendapan eritrosit terjadi secara konstan dan cepat karena telah terjadinya agregasi atau pembentukan *rouleaux* dimana sel eritrosit menjadi lebih besar dengan permukaan yang lebih kecil dan oleh karena lebih cepat pula pengendapannya.
- 3) Fase ketiga disebut fase pemadatan dimana kecepatan eritrosit sudah mulai berkurang dikarenakan telah terbentuknya proses pemadatan dari eritrosit (Dekayana, 2019)

b. Faktor yang mempengaruhi hasil LED

1) Faktor Eritrosit

Jumlah eritrosit yang rendah, ukuran eritrosit yang lebih besar dari normal dan eritrosit yang mudah beraglutinasi akan menyebabkan LED cepat atau meningkat. Tetapi tidak semua anemia disertai LED yang cepat. Pada anemia *akantositosis*, sel sabit, *sferositosis* serta *poikilositosis* berat, LED tidak cepat karena pada keadaan tersebut pembentukan *rouleaux* sukar terjadi.

2) Faktor Plasma

Visikositas plasma ditentukan oleh konsentrasi protein plasma, albumin, dan globulin. Semakin besar konsentrasi protein semakin besar viskositas plasma. Peningkatan kadar protein plasma dapat membantu terbentuknya *rouleaux*. Segala faktor dan kondisi yang menyebabkan plasma bermuatan positif akan meningkatkan pembentukan *rouleaux* yang berdampak pada peningkatan nilai LED.

3) Faktor Teknik Kerja

Faktor teknik dapat menyebabkan kesalahan. Pipet westergren harus tegak lurus karena miring 3 derajat saja dapat menyebabkan

kesalahan 30%. Tidak boleh digoyang atau bergetar karena ini akan mempercepat pengendapan. Selama pemeriksaan, suhu ideal adalah 20 derajat Celcius; suhu yang lebih tinggi akan mempercepat pengendapan, sedangkan suhu yang lebih rendah akan memperlambat pengendapan. Darah yang beku dan hemolisis memperlambat hasil LED dan usahakan sampel darah segera di periksa tidak lebih dari dua jam setelah pengambilan darah. (Dekayana, 2019).

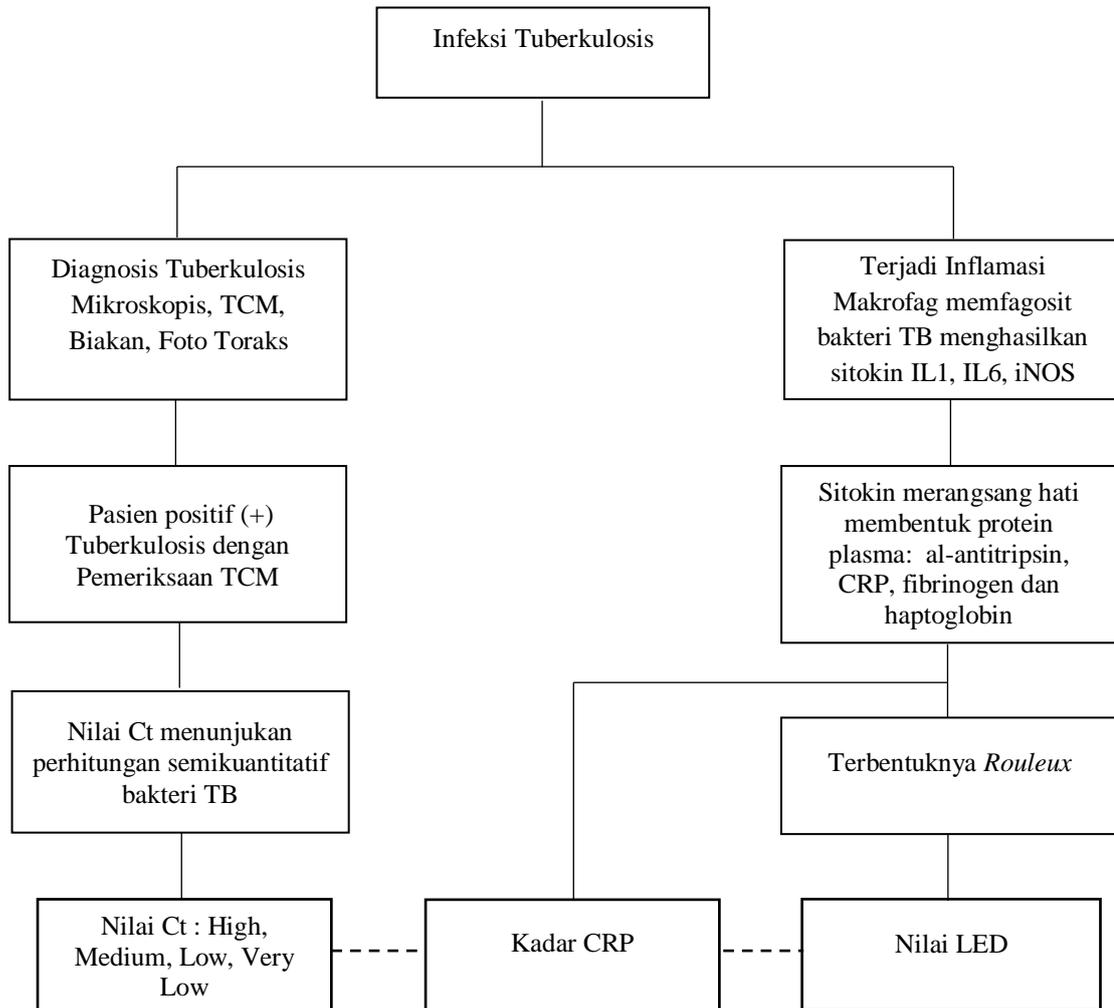
c. Metode Pemeriksaan LED

Internasional Council for Standardization in Hematology (ICSH) menyarankan metode *westergren* untuk pemeriksaan LED, meskipun ada beberapa metode lainnya.

- 1) Metode Westergreen untuk memeriksa tingkat endap darah: darah yang dicampur dengan antikoagulan dalam proporsi tertentu dimasukkan ke dalam tabung khusus (*westergren*) yang diletakkan tegak lurus dan dibiarkan selama satu jam. Setelah itu, eritrosit akan mengendap. Tinggi endapan eritrosit diukur dalam mm/jam (Gandasoebrata, 2010).
- 2) Dalam metode wintrobe, darah EDTA dimasukkan ke dalam tabung wintrobe dan dibiarkan tegak lurus pada rak tabung selama 60 menit. (Gandasoebrata, 2010).

Pada pasien TB terjadi respon imun berupa produk sitokin yang dihasilkan oleh makrofag dalam proses fagositosis kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Sitokin yang dihasilkan adalah mediator pro-inflamasi IL1, IL6 dan iNOS. Sitokin merangsang hati untuk membentuk protein plasma yang disebut protein fase akut yang terdiri dari CRP, komplemen (C3 dan C4), alantitripsin, fibrinogen dan haptoglobin (Karnen, 2012). Kondisi ini membuat protein plasma mempunyai muatan positif dan secara efektif dapat menetralkan muatan permukaan negatif pada sel darah merah, sehingga memungkinkan terbentuknya rouleaux sehingga terjadi peningkatan nilai LED pada pasien TB.

B. Kerangka Teori



Sumber : Tishkowsky (2023), Dekayana (2019)

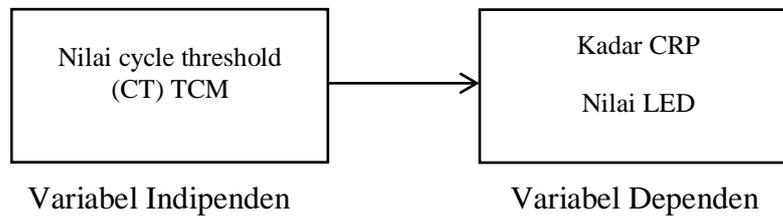
Gambar 2.2 Kerangka Teori

Keterangan :

Variabel yang diteliti : **Garis Tebal**

Variabel yang tidak diteliti : **Garis Tidak Tebal**

C. Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Kerangka Konsep

D. Hipotesis

Hipotesis H0: Tidak ada hubungan nilai *cycle threshold* (Ct) TCM terhadap Kadar CRP pada pasien Tuberkulosis di Kabupaten Pesisir Barat

Hipotesis H1: Ada hubungan nilai *cycle threshold* (Ct) TCM terhadap Kadar CRP pada pasien Tuberkulosis di Kabupaten Pesisir Barat

Hipotesis H0: Tidak ada hubungan nilai *cycle threshold* (Ct) TCM terhadap nilai LED pada pasien Tuberkulosis di Kabupaten Pesisir Barat

Hipotesis H1: Ada hubungan nilai *cycle threshold* (Ct) TCM terhadap nilai LED pada pasien Tuberkulosis di Kabupaten Pesisir Barat