

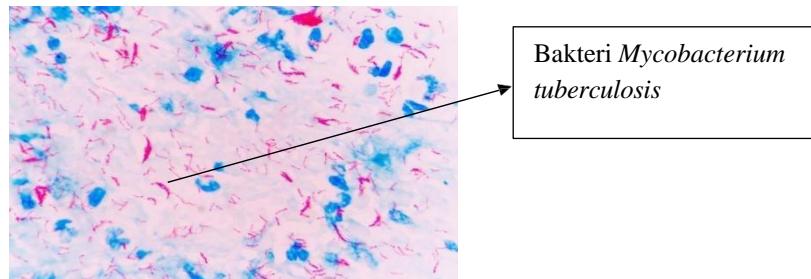
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Teori

##### 1. Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini dapat menyerang paru-paru dan bagian tubuh lainnya. TB merupakan penyakit menular yang sebagian besar mempengaruhi paru-paru, tetapi juga dapat menyerang organ tubuh lain. Ini adalah infeksi kronis dan berulang yang umumnya mempengaruhi paru-paru, disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang, memiliki dinding sel yang tebal dan berlemak, tumbuh dengan lambat, serta tahan terhadap asam dan alkohol, sehingga sering disebut basil tahan asam (BTA) (kartika dkk, 2022).



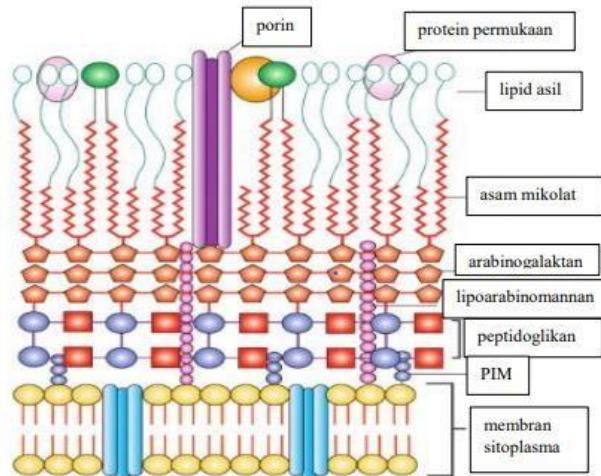
Sumber: Mertaningsih, 2013

Gambar 2.1 Bakteri BTA yang diperiksa secara Mikroskopis

###### a. *Mycobacterium tuberculosis*

###### 1) Morfologi dan Struktur

*Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC), yang merupakan penyebab tuberkulosis, memiliki ciri morfologi berbentuk batang ramping, baik yang lurus maupun sedikit melengkung, dengan ujung yang bulat. Ukuran bakteri ini bervariasi antara 0,3-0,6  $\mu\text{m}$  lebar dan 1-4  $\mu\text{m}$  panjang. MTBC juga tahan terhadap asam, tidak membentuk spora, dan tidak memiliki kapsul (Karolina Maria Estela,et al., 2024).



Sumber: Irianti dkk, 2016

Gambar 2.2 Diagram skema dinding Sel

*Mycobacterium tuberculosis*

Berkat strukturnya, bakteri *Mycobacterium tuberculosis* memiliki kemampuan pertahanan yang efektif dan dapat menahan berbagai tekanan dari lingkungan. Dinding sel bakteri ini memiliki sifat dinamis, yang memungkinkan pembaruan struktur saat bakteri tumbuh di lingkungan yang berbeda (adaptasi). Namun, ketika berada dalam kondisi lingkungan yang tidak menguntungkan, seperti terpapar mekanisme pertahanan atau imunitas inang, bakteri ini dapat menghasilkan bentuk defisiensi dinding sel yang dikenal sebagai L-form. Bakteri dalam bentuk L-form dapat bertahan lama dalam keadaan dorman di dalam makroorganisme (inang). L-form ini dapat memicu manifestasi penyakit setelah diaktifkan oleh berbagai faktor stres (Irianti dkk, 2016).

Klasifikasi *Mycobacterium tuberculosis* sebagai berikut :

*Kingdom : Bacteria*

*Filum : Actinobacteria*

*Class : Actinobacteria*

*Ordo : Actinomycetales*

*Famili : Mycobacteriaceae*

*Genus : Mycobacterium*

*Spesies : Mycobacterium tuberculosis*

## 2) Sifat Pertumbuhan

*Mycobacterium tuberculosis* tumbuh sebagai bakteri obligat aerob, yang berarti pertumbuhan dan perkembangannya memerlukan oksigen. Oleh karena itu, kompleks MTB sering ditemukan di daerah lobus atas paru-paru, di mana aliran udara lebih baik. Bakteri ini adalah patogen yang dapat hidup dan berkembang baik di dalam maupun di luar sel inang (sel fagosit), terutama pada makrofag dan monosit (Irianti dkk, 2016).

*Mycobacterium tuberculosis* tahan terhadap suhu rendah dan kondisi atmosfer kering, mampu bertahan lama pada suhu antara 4°C hingga minus 70°C. Bakteri ini dapat bertahan hidup selama 1-2 jam di udara dengan sirkulasi dan kelembapan rendah serta sedikit paparan sinar matahari, namun sangat sensitif terhadap sinar matahari dan sinar ultraviolet. Di dalam dahak pada suhu 30-37°C, *Mycobacterium tuberculosis* dapat mati dalam waktu sekitar satu minggu. Bakteri ini bersifat dorman dan juga aerob (Kemenkes RI, 2017).

### b. Klasifikasi penyakit Tuberkulosis

Diagnosis tuberkulosis (TB) dengan konfirmasi bakteriologis atau klinis dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

#### 1. Tuberkulosis paru

TB paru adalah kasus tuberkulosis yang melibatkan parenkim paru atau tracheobronkial. TB milier juga termasuk dalam kategori TB paru.

#### 2. Tuberkulosis ekstra paru

TB ekstra paru adalah kasus tuberkulosis yang melibatkan organ di luar parenkim paru, seperti pleura, kelenjar getah bening, abdomen, saluran genitourinaria, kulit, sendi, tulang, dan selaput otak. Diagnosis TB ekstra paru dapat ditegakkan secara klinis atau histologis, setelah upaya maksimal dilakukan untuk mendapatkan konfirmasi bakteriologis (Kemenkes RI, 2020).

c. Penularan

Penyakit TB paru disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, yang termasuk dalam kelompok Bakteri Tahan Asam (BTA). Sumber utama penularan TB paru adalah pasien dengan BTA positif. Saat batuk atau bersin, pasien TB paru dapat menyebarkan kuman ke udara dalam bentuk percikan dahak (*droplet nuclei*), dengan satu kali batuk dapat menghasilkan sekitar 3000 percikan. Penularan bakteri penyebab TB paru dapat terjadi di dalam ruangan karena percikan dahak dapat bertahan lama. Ventilasi yang baik dapat mengurangi jumlah percikan, sementara sinar matahari langsung dapat membunuh kuman. Percikan ini dapat bertahan selama beberapa jam dalam kondisi gelap dan lembab. Hal ini menunjukkan bahwa kondisi lingkungan tempat tinggal penderita TB paru merupakan faktor risiko penting dalam penyebaran penyakit ini (Nursia dkk, 2022).

d. Patogenesis

Setelah inhalasi, nukleus percik renik akan terbawa menuju percabangan trakea-bronkial dan didepositkan di dalam bronkiolus respiratorik atau alveolus. Di sini, nukleus percik renik tersebut akan dicerna oleh makrofag alveolus, yang kemudian menghasilkan respon nonspesifik terhadap basilus. Infeksi tergantung pada kapasitas virulensi bakteri dan kemampuan bakterisid makrofag alveolus. Jika basilus berhasil bertahan dari mekanisme pertahanan awal ini, ia dapat mulai bermultiplikasi di dalam makrofag (Kemenkes RI, 2020).

Bakteri tuberkulosis tumbuh perlahan dan membelah setiap 23-32 jam di dalam makrofag. *Mycobacterium* tidak memiliki endotoksin atau eksotoksin, sehingga tidak terjadi reaksi imun segera pada inang yang terinfeksi. Bakteri ini kemudian terus berkembang dalam 2-12 minggu, mencapai jumlah antara 103 hingga 104, yang cukup untuk memicu respon imun seluler yang dapat terdeteksi melalui uji tuberkulin (skin test). Selanjutnya, bakteri akan merusak makrofag dan melepaskan produk berupa tuberkel basilus dan kemokin, yang akan menstimulasi respon imun (Kemenkes RI, 2020).

Sebelum imunitas seluler berkembang, tuberkulosis basili akan menyebar melalui sistem limfatik menuju nodus limfe hilus, lalu masuk ke dalam aliran darah dan menyebar ke organ lain. Beberapa organ dan jaringan memiliki resistensi terhadap replikasi basilus ini. Sumsum tulang, hati, dan limpa seringkali mudah terinfeksi oleh *Mycobacteria*. Organisme ini dapat terdeposit di bagian atas paru-paru, ginjal, tulang, dan otak, di mana kondisi organ-organ tersebut mendukung pertumbuhan bakteri *Mycobacteria*. Dalam beberapa kasus, bakteri dapat berkembang dengan cepat sebelum terbentuknya respon imun seluler spesifik yang dapat membatasi multiplikasinya (Kemenkes RI, 2020).

e. Diagnosis Laboratorium

Melihat prevalensi kasus TB yang masih cukup tinggi, semua penderita yang diduga terinfeksi TB harus menjalani pemeriksaan bakteriologis untuk mengonfirmasi dan memantau kebenaran penyakit yang dialami. Pemeriksaan bakteriologis untuk diagnosis tuberkulosis mencakup pemeriksaan sediaan (dahak atau spesimen pendukung lainnya), pemeriksaan biakan, serta identifikasi *Mycobacterium tuberculosis* atau tes cepat molekuler yang direkomendasikan oleh WHO (Permenkes RI, 2019).

1. Pemeriksaan mikroskopis dahak

a) Pemeriksaan bakteriologis bertujuan untuk menegakkan diagnosis, menentukan potensi penularan, serta menilai keberhasilan pengobatan yang dilakukan. Untuk penegakan diagnosis, pemeriksaan sputum dilakukan melalui pengumpulan dua uji dahak Sewaktu-Pagi (SP) menurut (Permenkes RI, 2016):

(a). Sewaktu (S): Dahak diambil langsung saat pasien berada di fasilitas kesehatan tempat pemeriksaan dilakukan.

(b). Pagi (P): Dahak ditampung pada pagi hari setelah bangun tidur. Pengambilan dapat dilakukan di rumah pasien atau di ruang khusus pengambilan dahak jika pasien berada di bangsal rawat inap.

- b) Kriteria sampel dahak yang baik adalah yang berasal dari saluran napas bagian bawah, berupa lendir yang berwarna kuning kehijauan atau mukopurulen (Kemenkes RI, 2017).



a.Mukoid

b.Purulen

c.Hemoptisis

d. Air Liur

Sumber: Kemenkes, 2017

Gambar 2.3 Contoh Spesimen Dahak

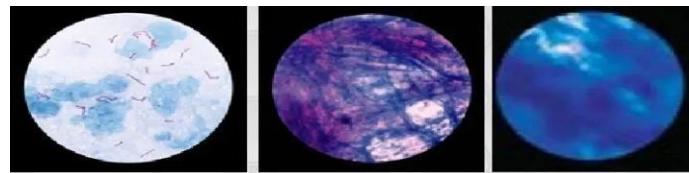
- c) Untuk menilai ketebalan sediaan sebelum melakukan pengecatan pewarnaan Ziehl Neelsen, dapat dilakukan dengan meletakan sediaan yang kering 4-5 cm di atas kertas koran. Sediaan yang baik apabila masih dapat dilihat tulisan secara samar.

The Japanese pair, in second position behind Russian astana Davydova and astana Ermakova after today's technical routine and Tuesday's free-routine elimination, displayed fitness in a humorous "Japanese pair" routine to receive a standing ovation.	The Japanese pair, in second position behind Russian astana Davydova and astana Ermakova after today's technical routine and Tuesday's free-routine elimination, displayed fitness in a humorous "Japanese pair" routine to receive a standing ovation.	The Japanese pair, in second position behind Russian astana Davydova and astana Ermakova after today's technical routine and Tuesday's free-routine elimination, displayed fitness in a humorous "Japanese pair" routine to receive a standing ovation.
A. Ketebalan sediaan terlalu tipis	B. Ketebalan sediaan ideal	C. Ketebalan sediaan terlalu tebal

Sumber: Kemenkes RI, 2017

Gambar 2.4 Kriteria Ketebalan Sediaan Sputum.

- d) Pewarnaan dengan Ziehl-Neelsen bertujuan untuk memberikan warna pada badan bakteri agar dapat dibedakan saat diamati di bawah mikroskop. Sediaan yang baik dari hasil pengecatan Ziehl-Neelsen akan menunjukkan kontras yang jelas antara Bakteri Tahan Asam (BTA) dengan warna latar. Jika pewarnaan latar yang menggunakan Methylene blue dibiarkan terlalu lama, sediaan akan tampak didominasi warna biru. Sediaan yang baik, ketika diperiksa di bawah mikroskop, akan menunjukkan bakteri tahan asam (BTA) berwarna merah, baik dalam bentuk tunggal maupun bergerombol, serta terlihat jelas gambaran leukosit (Kemenkes RI, 2017).

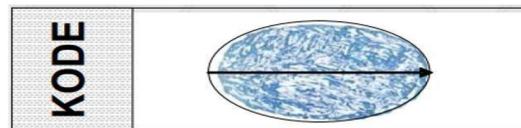


a.Sediaan Baik b.Dekolorisasi kurang c.Tidak Baik

Sumber: Kemenkes, 2017

Gambar 2.5 Kriteria Pewarnaan Sediaan Sputum

- e) Pembacaan sediaan dahak yang telah jadi dilakukan di bawah mikroskop dengan perbesaran lensa objektif 10x untuk menentukan fokus. Selanjutnya, gunakan lensa objektif 100x untuk mengamati jumlah bakteri yang ada. Pembacaan dilakukan sepanjang garis horizontal dari ujung kiri ke ujung kanan atau sebaliknya, dengan minimal pembacaan sebanyak 100 lapang pandang (Kemenkes RI, 2017).



Sumber: Kemenkes, 2017

Gambar 2.6 Pelaporan Skala IUATLD

- f) Pelaporan derajat kepositifan BTA berasal dari hasil pemeriksaan mikroskopis dengan acuan dari skala International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) (Kemenkes RI, 2017), yaitu sebagai berikut:

Tabel 2. 1 Interpretasi hasil berdasarkan Skala IUATLD

Skor	Kriteria	Cara penulisan
<b>Negatif</b>	tidak ditemukan adanya BTA dalam 100 lapang pandang	Negatif
<b>Scanty</b>	jika ditemukan adanya 1-9 BTA dalam 100 lapang pandang dan ditulis jumlah kumannya	Tulis jumlah BTA yang ditemukan
<b>1+</b>	jika ditemukan 10-99 BTA dalam 100 lapang pandang	+1
<b>2+</b>	jika ditemukan 1-10 BTA dalam 1 lapang pandang	+2
<b>3+</b>	jika ditemukan >10 BTA dalam 1 lapang pandang dibaca dalam 20 lapang pandang	+3

Sumber:(Kemenkes RI, 2017)

## 2. Pemeriksaan Biakan

Pemeriksaan ini dilakukan menggunakan media padat (Louwenstein Jensen) dan media cair (Mycobacteria Growth Indicator Tube) untuk mengidentifikasi *Mycobacterium tuberculosis*. Proses pemeriksaan ini dilakukan di laboratorium dengan pengawasan mutu yang terjamin (Permenkes RI, 2016).

## 3. Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM)

Pemeriksaan TCM dengan Xpert MTB/RIF merupakan metode deteksi molekuler berbasis nested real-time PCR untuk diagnosis TBC. Primer PCR yang digunakan mampu mengamplifikasi sekitar 81 bp daerah inti gen *rpoB* MTB kompleks. Probe dirancang untuk membedakan sekuens wild type dan mutasi pada daerah inti yang berhubungan dengan resistansi terhadap rifampisin. Pemeriksaan tersebut dapat dilakukan dengan alat GeneXpert ® tipe 6-Color dan 10-Color, menggunakan sistem otomatis yang mengintegrasikan proses purifikasi spesimen, amplifikasi asam nukleat, dan deteksi sekuens target. Sistem tersebut terdiri dari alat GeneXpert ®, komputer dan perangkat lunak. Setiap pemeriksaan menggunakan kartrid sekali pakai dan dirancang untuk meminimalkan kontaminasi silang. Kartrid Xpert MTB/RIF juga memiliki Sample Processing Control (SPC) dan Probe Check Control (PCC). SPC berfungsi sebagai kontrol proses yang adekuat terhadap bakteri target untuk memonitor keberadaan penghambat reaksi PCR, sedangkan PCC berfungsi untuk memastikan proses rehidrasi reagen, pengisian tabung PCR pada kartrid, integritas probe, dan stabilitas dye.k (Kemenkes RI, 2023).



Sumber : Kemenkes RI, 2023  
Gambar 2.7 Alat GeneXpert

Sumber : Kemenkes RI  
Gambar 2.8 Kartrid GeneXpert

a) Interpretasi Hasil Pemeriksaan Xpert MTB/RIF

Hasil pemeriksaan GeneXpert akan menunjukkan ada tidaknya DNA *Mycobacterium tuberculosis* kompleks dan ada tidaknya mutasi menjadi resistensi rifampisin, serta perhitungan semikuantitatif jumlah basil pada spesimen berdasarkan nilai Ct (high, 28). Semakin tinggi kandungan basil dalam spesimen maka semakin sedikit siklus PCR yang dibutuhkan untuk memberikan hasil (Kemenkes RI, 2023)

Tabel 2.2 Interpretasi Hasil Pemeriksaan Alat GeneXpert

Hasil	Interpretasi Hasil	Tindak Lanjut
MT DETECTED Rif Resistance DETECTED	a) Dna Mtb Terdeteksi b) Mutasi Gen Rpob Terdeteksi,Kemungkinan Besar Resisten Terhadap Rifampisin	Lanjutkan Sesuai Dengan Alur Diagnosis Tb Resistan Obat
MTB DETECTED; Rif Resistance NOT DETECTED	a) Dna Mtb Terdeteksi. b) Mutasi Gen Rpob Tidak Terdeteksi.Kemungkinan Besar Sensitif Terhadap Rifampisin.	Lanjutkan Sesuai Dengan Alur Diagnosis Tb Biasa.
MTB DETECTED; Rif Resistance INDETERMINATE	a) Dna Mtb Terdeteksi b) Mutasi Gen Rpob/Resistensi Rifampisin Tidak Dapat Ditentukan Besar Sensitif Terhadap Rifampisin.	Ulangi Pemeriksaan*) Secepatnya Menggunakan Spesimen Dahak Baru Dengan Kualitas Yang Baik.
MTB NOT DETECTED INVALID	DNA MTB tidak terdeteksi Keberadaan DNA MTB tidak dapat ditentukan karena kurva SPC tidak menunjukkan kenaikan jumlah amplikon, proses sampel tidak benar, reaksi PCR terhambat	Lanjutkan sesuai alur diagnosis TB Ulangi pemeriksaan dengan katrid dan spesimen dahak baru*), pastikan spesimen tidak terdapat bahan-bahan yang menghambat PCR.
ERROR	Keberadaan DNA MTB tidak dapat ditentukan, quality control internal gagal atau terjadi kegagalan sistem.	Ulangi pemeriksaan dengan katrid baru*) pastikan pengolahan spesimen sudah benar.
NO RESULT	Keberadaan DNA MTB tidak dapat ditentukan karena data reaksi PCR tidak mencukupi	Ulangi pemeriksaan dengan katrid baru*)

Sumber : Kemenkes RI, 2023

Keterangan:

\*) Apabila terjadi Indeterminate/Invalid/Error/No Result maka hanya diperbolehkan untuk mengulang proses pemeriksaan sebanyak 1 kali.

f. Pengobatan Tuberkulosis

1) Tujuan pengobatan TB

Menyembuhkan, mempertahankan kualitas hidup dan produktivitas pasien, Mencegah kematian akibat TB aktif atau efek lanjutan, Mencegah kekambuhan TB, Mengurangi penularan TB kepada orang lain, Mencegah perkembangan dan penularan resistan obat (Keputusan Menteri Kesehatan RI, 2019).

2) Tahap pengobatan TB

Obat anti-tuberkulosis (OAT) adalah komponen terpenting dalam pengobatan TB. Pengobatan TB merupakan salah satu upaya paling efisien untuk mencegah penyebaran lebih lanjut dari bakteri penyebab TB. Pengobatan yang adekuat harus memenuhi prinsip yaitu pengobatan diberikan dalam bentuk paduan OAT yang tepat mengandung minimal 4 macam obat untuk mencegah terjadinya resistensi, diberikan dalam dosis yang tepat, ditelan secara teratur dan diawasi secara langsung oleh PMO (pengawas menelan obat) sampai selesai masa pengobatan, pengobatan diberikan dalam jangka waktu yang cukup terbagi dalam tahap awal serta tahap lanjutan untuk mencegah kekambuhan (Keputusan Menteri Kesehatan RI, 2019).

a) Tahap Awal (fase intensif)

Pengobatan diberikan setiap hari. Paduan pengobatan pada tahap ini bertujuan untuk secara efektif menurunkan jumlah kuman dalam tubuh pasien dan meminimalkan pengaruh dari sebagian kecil kuman yang mungkin sudah resisten sebelum pasien memulai pengobatan. Pengobatan tahap awal untuk semua pasien baru harus diberikan selama 2 bulan. (Keputusan Menteri Kesehatan RI, 2019).

Isoniazid merupakan obat yang sangat efektif dalam pengobatan

Tuberkulosis (TB). Mekanisme kerjanya terletak pada kemampuannya menghambat sintesis asam mikolat, suatu komponen penting dari dinding sel kuman TB. Isoniazid mampu menembus makrofag dan aktif dalam mengatasi mikroorganisme, baik yang berada dalam sel atau intraseluler, maupun di luar sel atau ekstraseluler. Pirazinamid merupakan prodrug yang aktif dalam bentuk asam pirazinoat. Obat ini dapat mengganggu metabolisme dinding sel serta fungsi transportasi kuman TB. Rifampisin beroperasi dengan cara menghambat sintesis RNA pada bakteri, mengakibatkan kemampuan bakteri untuk berkembang biak terhambat. Streptomisin bekerja dengan menghambat sintesis protein pada kuman TB. Obat ini berikatan dengan ribosom, mempercepat transportasi aminoglikosida ke dalam sel, dan menyebabkan kerusakan pada membran sitoplasma, yang kemudian diikuti oleh kematian sel. Etambutol memiliki mekanisme kerja yang melibatkan penghambatan sintesis dinding sel pada kuman TB. Hal ini dicapai dengan menghambat enzim arabinosil transferase, yang esensial dalam reaksi polymerase arabinoglikan, sebuah komponen penting dari dinding sel kuman TB (Irianti et al., 2016).

b) Tahap Lanjut

Pengobatan tahap lanjutan bertujuan untuk membunuh sisa-sisa kuman yang masih ada dalam tubuh, terutama kuman persisten, sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan. Durasi untuk tahap lanjutan adalah selama 4 bulan, dan pada fase ini, obat seharusnya diberikan setiap hari (Keputusan Menteri Kesehatan RI, 2019).

3) Efek samping obat anti tuberkulosis

Tabel 2. 3 Efek samping Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Jenis	Sifat	Efek samping
Isoniazid (H)	Bakterisidal	Neuropati perifer (Gangguan saraf tepi), psikosis toksik, gangguan fungsi hati, kejang

Rifampisin (R)	Bakterisidal	<i>Flu syndrome</i> (gejala influenza berat), gangguan gastrointestinal, urine berwarna merah, gangguan fungsi hati, trombositopenia, demam, sesak nafas, anemia hemolitik.
Pirazinamid (Z)	Bakterisidal	Gangguan gastrointestinal, gangguan fungsi hati, gout arthritis.
Streptomisin (S)	Bakterisidal	Gangguan keseimbangan dan pendarahan, anemia, agranulositosis, trombositopenia.
Etambutol (E)	Bakterisidal	Gangguan penglihatan, buta warna, neuritis perifer (gangguan saraf tepi).

Sumber: Permenkes, 2016

## 2. Leukosit

Leukosit adalah kelompok sel darah putih yang dihasilkan oleh jaringan hemopoetik dan berperan sebagai komponen penting dalam sistem pertahanan tubuh untuk melawan berbagai mikroorganisme penyebab infeksi (Bili, 2017). Leukosit dapat melawan antigen berupa mikroorganisme yang telah dikenal dan bersifat spesifik, seperti bakteri penyebab TB. Sel-sel tubuh yang telah mati juga dapat dibersihkan dan dihancurkan oleh leukosit (Alviameita, 2019).

Leukosit berperan penting dalam sistem pertahanan tubuh dengan menahan benda asing atau antigen penyebab penyakit yang masuk ke dalam tubuh. Peran ini dilakukan dengan mengaktifkan respon imun dan melakukan fagositosis terhadap benda asing. Leukosit dapat melawan antigen seperti mikroorganisme yang telah dikenal dan bersifat spesifik, termasuk bakteri penyebab TB (Alviameita, 2019).

Leukosit yang beredar dalam aliran darah berasal dari sumsum tulang. Selain leukosit, sumsum tulang juga memproduksi sel darah merah dan trombosit secara terus-menerus. Dalam kondisi normal, sumsum tulang mengandung banyak leukosit yang belum matang dari berbagai jenis, serta “pool” leukosit matang yang disimpan sebagai cadangan untuk dilepaskan ke dalam sirkulasi darah. Jumlah setiap jenis leukosit yang beredar dalam darah perifer diatur dengan ketat dan dapat berubah sesuai kebutuhan saat terjadi

proses peradangan. Ini berarti bahwa dengan adanya rangsangan dari respon peradangan, sinyal umpan balik dari tubuh akan mempengaruhi laju produksi dan pengeluaran satu atau lebih jenis leukosit ke dalam aliran darah (Kiswari, 2014).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Bili pada tahun 2017, leukosit memiliki peran sebagai elemen pertahanan tubuh terhadap benda asing yang masuk ke dalam tubuh. Peningkatan jumlah leukosit dianggap sebagai tanda adanya suatu proses peradangan. Dalam konteks TB, kedatangan *M. tuberculosis* ke dalam tubuh menyebabkan peningkatan jumlah leukosit sebagai respons terhadap sistem kekebalan tubuh. Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis dalam pengobatan TB dapat menyebabkan kematian bakteri sehingga terjadi penurunan jumlah leukosit, yang disebut leukopenia. Nilai normal jumlah leukosit berkisar antara 4.000-11.000 sel/mm<sup>3</sup>. Leukositosis terjadi ketika jumlah leukosit melebihi 11.000 sel/mm<sup>3</sup>, sementara leukopenia terjadi jika jumlahnya kurang dari 4.000 sel/mm<sup>3</sup> (Bili, 2017).

### **3. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)**

Sistem imun merupakan gabungan sel, mokelul dan jaringan yang berperan dalam resistensi terhadap infeksi. Sistem imun diperlukan tubuh untuk mempertahankan keutuhannya terhadap bahaya yang akan ditimbulkan berbagai bahan dalam lingkungan hidup. Sistem imun dapat dibagi dapat dibagi menjadi dua yaitu sistem imun nonspesifik dan sistem imun spesifik (Baratawidjaja, 2010).

Sistem imun nonspesifik merupakan komponen normal tubuh, selalu ditemukan dalam kondisi sehat dan siap mencegah mikroba masuk ke dalam tubuh dan dengan cepat menyingkirkannya. Jumlahnya dapat ditingkatkan oleh infeksi, misalnya jumlah sel darah putih yang meningkat selama fase akut pada banyak penyakit. Mekanismenya tidak menunjukkan spesifisitas terhadap bahan asing dan mampu melindungi tubuh terhadap banyak patogen potensial. Sistem tersebut merupakan pertahanan terdepan dalam menghadapi serangan berbagai mikroba dan dapat memberikan respon langsung (Baratawidjaja, 2010).

Neutrofil merupakan salah satu sel yang termasuk dalam sistem imun nonspesifik, neutrofil merupakan sel yang pertama dikerahkan ke tempat bakteri masuk dan berkembang dalam tubuh. Neutrofil merupakan sebagian besar dari leukosit dalam sirkulasi. Biasanya hanya berada dalam sirkulasi kurang dari 7-10 jam sebelum bermigrasi ke jaringan, dan hidup selama beberapa hari didalam jaringan. Neutrofil mempunyai reseptor imun untuk IgG dan komplemen. Neutrofil yang bermigrasi pertama dari sirkulasi ke jaringan terinfeksi dengan cepat dilengkapi dengan berbagai reseptor seperti TLR 2, TLR 4 dan reseptor dengan pola lain (Baratawidjaja, 2010).

Neutrofil dapat mengenal patogen secara langsung. Ikatan dengan patogen dan fagositosis dapat mengikat bila antibodi atau komplemen yang berfungsi sebagai opsonin diikatannya. Tanpa bantuan antibodi spesifik, komplemen dalam serum dapat mengendapkan fragmen protein di permukaan patogen sehingga memudahkan untuk diikat oleh neutrofil dan fagositosis. Neutrofil menghancurkan mikroba melalui jalur oksigen independen dan oksigen depenen (Baratawidjaja, 2010).

Sistem imun spesifik mempunyai kemampuan untuk mengenal benda yang dianggap asing pada dirinya. Benda asing yang pertama kali terpapar dengan tubuh segera dikenal oleh sistem imun spesifik. Paparan tersebut menimbulkan sensitasi, sehingga antigen yang sama dan masuk ke tubuh untuk kedua kali akan terdeteksi lebih cepat dan kemudian dihancurkan. Untuk menghancurkan benda asing yang berbahaya bagi tubuh, sistem imun spesifik dapat bekerja tanpa bantuan sistem imun nonspesifik. Sistem imun spesifik terdiri dari sistem humorai dan sistem selular. Pada imunitas humorai, Sel B melepas antibodi untuk menyingkirkan mikroba ekstraselular. Pada imunitas selular, Sel T mengaktifkan makrofag sebagai efektor untuk menghancurkan mikroba atau mengaktifkan sel CTC/Tc sebagai efektor untuk menghancurkan sel yang terinfeksi (Baratawidjaja, 2010).

Limfosit T melakukan beberapa fungsi dalam mempertahankan diri terhadap infeksi oleh berbagai jenis mikroba. Peran utama limfosit T adalah dalam imunitas yang diperantari sel, yang memberikan pertahanan terhadap infeksi mikroba yang hidup berkembang biak di dalam sel inang. Mikroba

yang ditelan oleh fagosit merupakan bagian dari mekanisme pertahanan awal imunitas bawaan yang dibunuh oleh mekanisme mikrobisidal yang sangat terbatas pada vesikula fagositik (Abbas, 2020). Pada inflamasi sel T umumnya berperan sebagai aktivasi fagositosis makrofag, aktivasi dan proliferasi sel B dalam produksi antibodi. Sel T juga berperan dalam pengenalan dan penghancuran sel yang terinfeksi virus. Sel T terdiri atas sel Th yang mengaktifkan makrofag untuk membunuh mikroba dan sel CTL/Tc yang membunuh sel terinfeksi mikroba /virus dan menyingkirkan sumber infeksi (Baratawidjaja, 2010).

Nilai NLR dapat dihitung dengan beberapa cara, yang pertama jumlah neutrofil absolute dibagi dengan jumlah limfosit absolute untuk mendapatkan nilai NLR. Yang kedua dengan neutrofil dalam satuan persen dibagi limfosit dalam satuan persen. Hanya jumlah relatif setiap jenis sel yang ditampilkan oleh jumlah leukosit (diff count). Nilai relatif (%) dikalikan dengan jumlah total leukosit (sel/ $\mu$ L) untuk mendapatkan jumlah absolut setiap jenis sel. Jumlah neutrofil absolute 3000-7000 sel/ $\mu$ L (60-70%), dianggap normal. Jumlah limfosit absolut harus berkisar antara 1000- 4000 sel/ $\mu$ L (20-40%) (Wahyuni Dwi Rosa dkk, 2017).

- 1) Cara menghitung nilai NLR : 
$$\frac{\text{Neutrofil absolute}}{\text{Limfosit absolute}}$$

Perhitungan Neutrofil absolute : 
$$\frac{a}{100} \times \text{jumlah leukosit (sel}/\mu\text{L})$$

Perhitungan Limfosit absolute : 
$$\frac{b}{100} \times \text{jumlah leukosit (sel}/\mu\text{L})$$

Keterangan :

a = nilai neutrofil dalam satuan persen

b = nilai limfosit dalam satuan persen

(Citu Cosmin et al, 2022)

- 2) Cara menghitung nilai NLR dengan Nilai Relatif (%) : 
$$\frac{\text{Neutrofil \%}}{\text{Limfosit \%}}$$

- 3) Contoh cara menghitung Nilai NLR dengan absolute :

$$\frac{5.400 \text{ sel}/\mu\text{L}}{3.000 \text{ sel}/\mu\text{L}} : 1,8$$

- 4) Contoh cara menghitung Nilai NLR dengan (%) :

$$\frac{59.1 \%}{33.5 \%} : 1.8$$

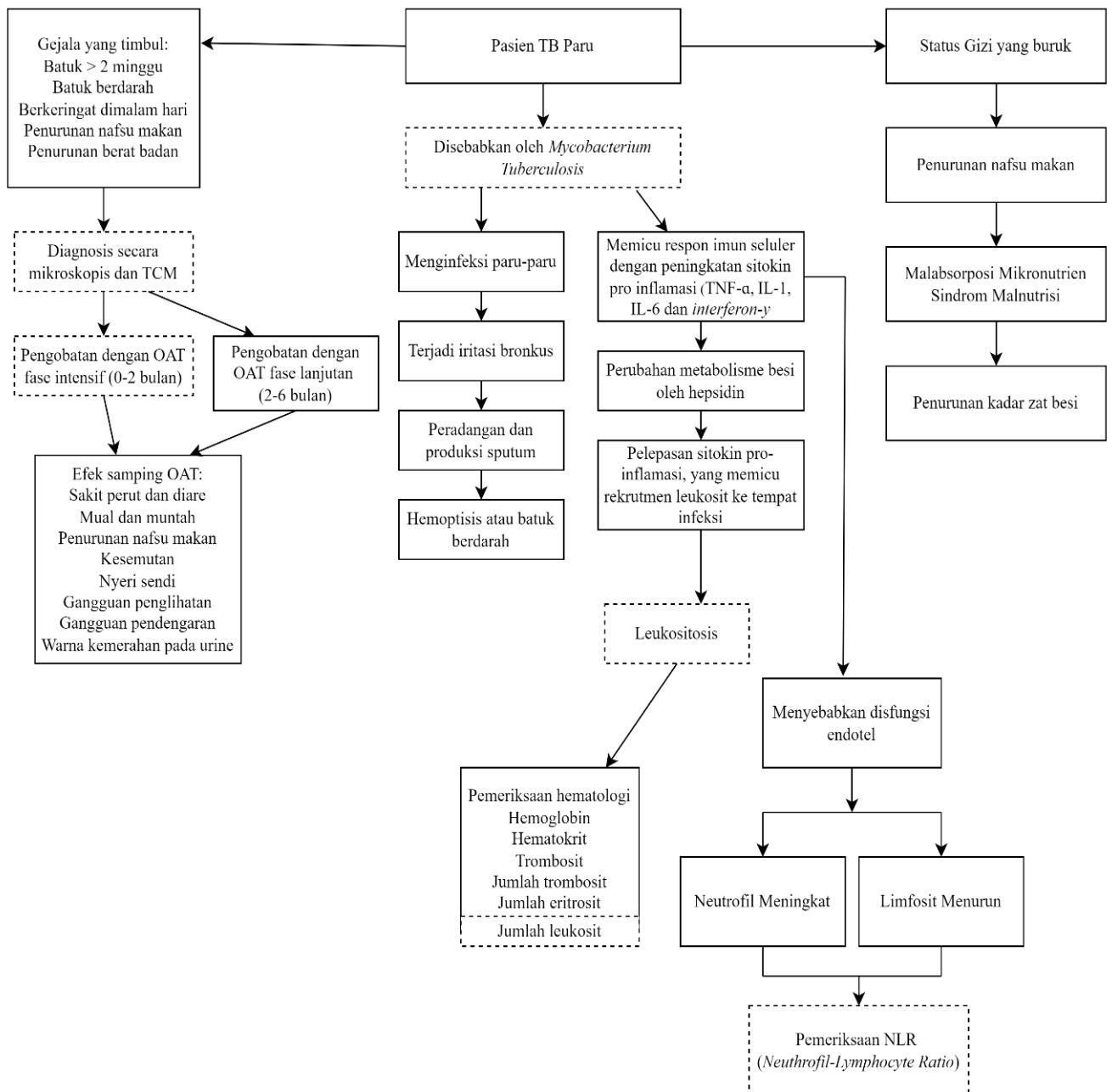
#### **4. Hubungan Leukosit dan NLR pada pasien Tuberkulosis**

Pemeriksaan jumlah leukosit dan jenis leukosit dapat memberikan gambaran tentang kejadian penyakit dan proses penyakit pada tubuh, terutama penyakit infeksi yakni infeksi M.tuberculosis (Ulya dkk, 2018). Ketika bakteri M.tuberculosis masuk ke dalam tubuh, respon imun akan meningkat untuk melawan bakteri tersebut. Salah satu bentuk respon tubuh adalah jumlah sel leukosit. Jumlah leukosit meningkat ketika terdapat benda asing dalam tubuh. Leukositosis terjadi ketika bakteri MTB menginfeksi tubuh penderita TB, karena peradangan atau inflamasi pada paru-paru, sehingga imunitas seluler terpacu untuk menghasilkan lebih banyak leukosit (Nurhayati dkk, 2016).

Pada kondisi infeksi bakteri tahan asam (BTA) juga menyebabkan peningkatan jumlah leukosit polimorfonuclear sebagai bentuk respon sistem imun tubuh terhadap adanya patogen bakteri (Saktiawati & Sumardi, 2021). Adanya respon imun fisiologis leukosit dalam aliran darah ditandai dengan peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit. Neutrofilia pada infeksi ini disebabkan karena pelepasan sel neutrofil pada aliran pembuluh darah, terjadinya penundaan dari apoptosis neutrofil, dan stimulasi sel punca oleh faktor pertumbuhan (Saputra, 2019).

Sedangkan penurunan jumlah limfosit pada kondisi infeksi diakibatkan karena redistribusi limfosit ke area yang terinfeksi di paru-paru sehingga limfosit di perifer darah jumlahnya sedikit (Sahal, 2014). Rasio antara neutrofil dan limfosit bisa dijadikan sebagai penanda adanya inflamasi atau peradangan dengan melihat perbandingan jumlah keduanya di dalam hitung darah lengkap (Iliaz, 2014).

## B. Kerangka Teori



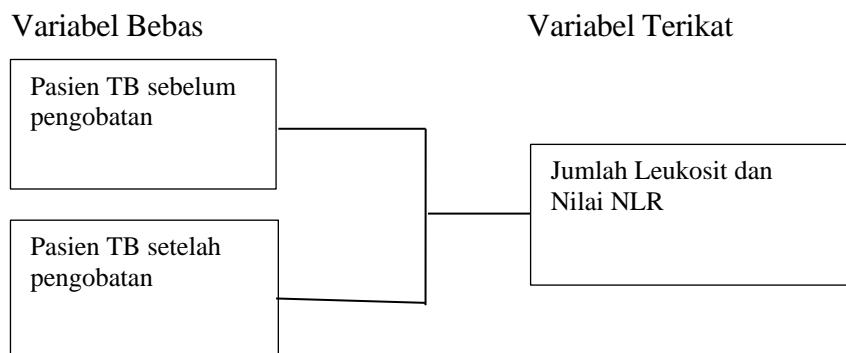
Keterangan :

\_\_\_\_\_ : Variabel yang tidak diteliti

----- : Variabel yang diteliti

Sumber : PBPI, 2021; Chapparo dan suchdev, 2019; Nasution SD, 2015; Madu, 2016

### C. Kerangka Konsep



**H0 :** Tidak ada hubungan Jumlah Leukosit dan Nilai NLR Sebelum dan Setelah pengobatan OAT fase intensif di Beberapa Puskesmas di Bandar Lampung.

**H1 :** Ada hubungan Jumlah Leukosit dan Nilai NLR Sebelum dan Setelah pengobatan OAT fase intensif di Beberapa Puskesmas di Bandar Lampung.