

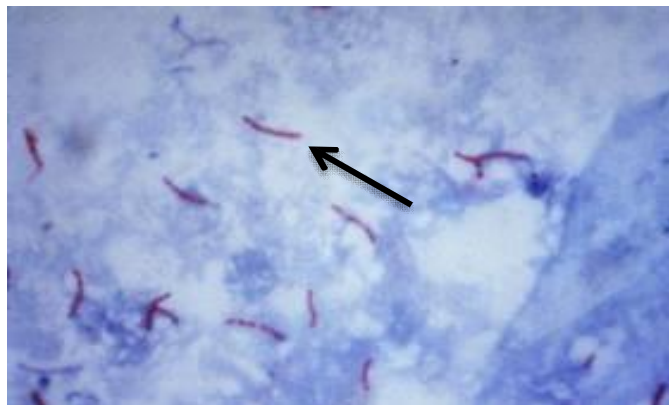
## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tinjauan Teoritis

#### 1. *Mycobacterium Tuberculosis*

*Mycobacterium tuberculosis* adalah mikobakteri penyebab utama tuberkulosis pada manusia. *M. tuberculosis* terkadang disebut sebagai *tubercle bacillus*. *M. tuberculosis* merupakan organisme *obligate aerobe* yang berarti membutuhkan oksigen untuk tumbuh. *M. tuberculosis* banyak ditemukan di lobus paru-paru bagian atas yang dialiri udara dengan baik (Irianti dkk, 2016).

*Mycobacterium tuberculosis* berbentuk basil, tidak berspora dan tidak berkapsul. Bakteri ini berukuran panjang 1-10 mikron dan lebar 0,2-0,8 mikron. Dinding *M. tuberculosis* terdiri dari lapisan lipid cukup tinggi (60%). Penyusun utama dinding sel *M. tuberculosis* ialah asam mikolat, lilin kompleks (*complex-waxes*), trehalosa dimikolat yang disebut *cord factor*, dan *mycobacterial sulfolipids* yang berperan dalam virulensi. Asam mikolat merupakan asam lemak berantai panjang (C60-C90) yang dihubungkan dengan arabinogalaktan oleh ikatan glikolipid dan dengan peptidoglikan oleh ikatan fosfodiester. Unsur lain yang terdapat pada dinding sel bakteri tersebut adalah polisakarida seperti arabinogalaktan dan arabinoman yang menyebabkan bakteri *M. tuberculosis* bersifat tahan asam, yaitu apabila diwarnai akan tetap tahan asam terhadap zat warna tersebut dengan larutan asam-alkohol (PDPI, 2006).



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

Taksonomi dari *M. tuberculosis* ialah:

Kingdom : *Bacteria*,  
 Filum : *Actinobacteria*,  
 Ordo : *Actinomycetes*,  
 Sub Ordo : *Corynebacterinea*,  
 Famili : *Mycobactericiae*,  
 Genus : *Mycobacterium*,  
 Spesies : *Mycobacterium tuberculosis* (Irianti dkk, 2016).

a. Unsur-unsur *Mycobacterium tuberculosis*

1) Lipid

*Mycobacterium* terdiri dari lipid yang cukup tinggi. Lipid ini mencakup asam mikolat, lilin, fosfolipida. Pada sel, lipid sangat terikat dengan protein dan polisakarida (Brooks et al, 2014).

2) Protein

Masing-masing tipe mikrobakteri mengandung beberapa protein yang menimbulkan reaksi tuberkulin. Protein ini yang berikatan dengan sebuah fraksi lilin dengan injeksi dapat menginduksi sensitivitas tuberkulin. Protein tersebut juga dapat menyebabkan pembentukan berbagai antibodi (Brooks et al, 2014).

3) Polisakarida

*Mycobacterium* mengandung berbagai polisakarida. Polisakarida tersebut dapat menginduksi hipersensitivitas tipe cepat dan berfungsi sebagai antigen dalam reaksi dengan serum pasien yang terinfeksi (Brooks et al, 2014).

b. Sifat

Secara umum sifat bakteri *M. tuberculosis* antara lain adalah sebagai berikut:

- 1) Berbentuk basil dengan panjang 1-10 mikron dan lebar 0,2-0,8 mikron.
- 2) Bersifat tahan asam dalam pewarnaan dengan metode Ziehl Neelsen, berbentuk batang berwarna merah dalam pemeriksaan di bawah mikroskop.

- 3) Memerlukan media khusus untuk biakan, antara lain Lowenstein Jensen, Ogawa.
- 4) Tahan terhadap suhu rendah sehingga dapat bertahan hidup dalam jangka waktu lama pada suhu antara 4°C sampai minus 70°C.
- 5) Bakteri sangat peka terhadap panas, sinar matahari dan sinar ultra violet. Paparan langsung terhadap sinar ultra violet, sebagian besar bakteri akan mati dalam waktu beberapa menit. Pada sputum dengan suhu diantara 30-37°C akan mati dalam waktu kurang lebih 1 minggu. Bakteri dapat bersifat dorman (Kemenkes, 2017).

## 2. Tuberkulosis

### a. Definisi Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah penyakit infeksi yang bersifat kronis dan menular, disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan dapat menyerang berbagai organ tubuh termasuk paru-paru (Hardjoeno dkk, 2007).

### b. Klasifikasi Tuberkulosis

#### 1) Tuberkulosis Paru

Tuberkulosis paru adalah tuberkulosis yang menyerang jaringan paru atau parenkim paru, tidak termasuk pleura (selaput paru).

Berdasarkan hasil pemeriksaan sputum, tuberkulosis paru dibagi dalam:

#### a) Tuberkulosis Paru BTA Positif

- (1) Sekurang-kurangnya 2 dari 3 spesimen sputum Sewaktu-Pagi (SP) hasilnya BTA positif.
- (2) 1 spesimen sputum SP hasilnya BTA positif dan foto rontgen dada menunjukkan gambaran tuberkulosis aktif.

#### b) Tuberkulosis Paru BTA Negatif

Pemeriksaan 3 spesimen sputum SP hasilnya BTA negatif dan foto rontgen dada menunjukkan gambaran tuberkulosis aktif (Hardjoeno dkk, 2007).

## 2) Tuberkulosis Ekstra Paru

Tuberkulosis ekstra paru adalah tuberkulosis yang menyerang organ selain paru seperti pleura, kelenjar getah bening, abdomen, traktus, genitorinarus, kulit, tulang dan sendi serta selaput otak. Diagnosis dibuat berdasarkan satu spesimen dengan biakan positif atau histologi atau bukti klinis kuat yang konsisten dengan tuberkulosis ekstra paru dan diikuti keputusan klinisi untuk memulai terapi anti tuberkulosis. Pasien dengan diagnosa tuberkulosis paru dan ekstra paru diklasifikasikan sebagai kasus tuberkulosis paru (Kemenkes, 2016).

Berdasarkan tingkat keparahannya, tuberkulosis ekstra paru dibagi:

### a) Tuberkulosis Ekstra Paru Ringan

Misalnya : tuberkulosis kelenjar limfe, pleuritis eksudativa unilateral, tulang (kecuali tulang belakang), sendi, dan kelenjar adrenal.

### b) Tuberkulosis Ekstra Paru Berat

Misalnya : tuberkulosis meningitis, millier, perikarditis, peritonitis, pleuritis eksudativa duplex, tulang belakang, usus, saluran kencing dan alat kelamin (Hardjoeno dkk, 2007).

### c. Penularan

Penyakit tuberkulosis yang disebabkan oleh bakteri *M. tuberculosis* ditularkan melalui udara dalam bentuk percikan dahak (*droplet nuclei*) pada waktu seorang pasien tuberkulosis batuk, bersin, atau berbicara saat berhadapan dengan orang lain. Penularan tuberkulosis terjadi ketika seseorang menghirup *droplet nuclei*. *Droplet nuclei* akan melewati mulut/saluran hidung, saluran pernafasan atas, bronkus kemudian menuju alveolus. Setelah *tubercle bacillus* sampai di jaringan paru-paru, mereka akan mulai memperbanyak diri (Irianti dkk, 2016).

#### d. Gejala-gejala Klinis

Gejala yang dirasakan pasien tuberkulosis dapat bermacam-macam namun banyak juga ditemukan pasien tuberkulosis paru tanpa gejala sama sekali dalam pemeriksaan kesehatan. Gejala yang banyak dirasakan adalah:

##### 1) Demam

Biasanya menyerupai demam influenza. Akan tetapi kadangkadangkang panas badan dapat mencapai 40-41°C. Serangan demam pertama dapat sembuh sebentar, tetapi kemudian dapat timbul kembali. Keadaan ini sangat dipengaruhi oleh daya tahan tubuh pasien dan berat ringannya infeksi bakteri tuberkulosis yang masuk (Amin dkk, 2014).

##### 2) Batuk/batuk darah

Gejala ini banyak ditemukan. Batuk terjadi karena adanya iritasi pada bronkus. Sifat batuk dimulai dari batuk kering (non-produktif) kemudian setelah timbul inflamasi menjadi produktif (menghasilkan sputum). Keadaan yang lanjut adalah berupa batuk darah karena terdapat pembuluh darah yang pecah. Kebanyakan batuk darah pada tuberkulosis terjadi pada kavitas, tetapi dapat juga terjadi pada ulkus dinding bronkus (Amin dkk, 2014).

##### 3) Sesak napas

Pada penyakit yang ringan belum dirasakan sesak napas. Sesak napas akan ditemukan pada penyakit yang sudah lanjut, yang infiltrasinya sudah meliputi setengah bagian paru-paru (Amin dkk, 2014).

##### 4) Nyeri dada

Nyeri dada timbul bila infiltrasi inflamasi sudah sampai ke pleura sehingga menimbulkan pleuritis. Akan terjadi gesekan kedua pleura sewaktu pasien menarik/melepaskan napasnya (Amin dkk, 2014).

#### 5) Malaise

Gejala malaise sering ditemukan berupa anoreksia tidak ada nafsu makan, berat badan turun, sakit kepala, meriang, nyeri otot, dan keringat malam. Gejala malaise ini makin lama makin berat dan terjadi hilang timbul secara tidak teratur (Amin dkk, 2014).

#### e. Diagnosis

Diagnosis tuberkulosis dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik/jasmani, pemeriksaan bakteriologi, radiologi dan pemeriksaan penunjang lainnya.

##### 1) Pemeriksaan Jasmani

Pemeriksaan jasmani pada tuberkulosis paru, kelainan yang akan didapat tergantung kelainan struktur paru (PDPI, 2006).

##### 2) Pemeriksaan Bakteriologik

Pemeriksaan bakteriologik yang paling penting untuk diagnosis tuberkulosis adalah pemeriksaan sputum dengan menggunakan pewarnaan cara Ziehl-Neelsen (Price et al, 2006).

##### 3) Pemeriksaan Radiologik

Pemeriksaan radiologik seringkali menunjukkan adanya tuberkulosis, tetapi tidak dapat membuat diagnosis berdasarkan pemeriksaan ini saja karena hampir semua manifestasi tuberkulosis dapat menyerupai penyakit-penyakit lainnya (Price et al, 2006).

##### 4) Pemeriksaan Serologi

Pemeriksaan serologi dilakukan dengan uji IgG yaitu dengan mendeteksi antibodi IgG dengan antigen spesifik untuk *M. tuberculosis* (PDPI, 2006).

##### 5) Pemeriksaan Darah

Hasil pemeriksaan darah rutin kurang menunjukkan indikator yang spesifik untuk tuberkulosis. LED dapat digunakan sebagai indikator penyembuhan pasien. LED meningkat pada proses aktif tuberkulosis (PDPI, 2006).

#### 6) Pemeriksaan Tuberkulin

Uji kulit tuberkulin Mantoux (*tuberculin skin test*, TST) digunakan untuk menentukan apakah seseorang telah terpajan *M. tuberculosis*. Uji kulit yang positif menunjukkan keberadaan *tubercle bacillus*, tetapi tidak selalu penyakit aktif (Delost, 2019).

#### f. Pencegahan

Pencegahan penularan penyakit tuberkulosis dapat dilakukan dengan menghindari kontak langsung dengan penderita, menjalankan pola hidup sehat, misalnya makan makanan bergizi dan seimbang, istirahat yang cukup dan jangan tidur terlalu larut malam, dan menghindari menjadi perokok aktif maupun pasif. Selain itu, sanitasi lingkungan yang baik perlu dilakukan, misalnya dengan menjemur kasur atau alas tidur secara teratur agar tidak lembap dan membuka jendela dari pagi hingga sore hari. Pemberian vaksin BCG (*Bacille Calmette Guerin*) segera setelah bayi lahir (0-1 bulan) dapat memberikan kekebalan aktif terhadap tuberkulosis (Radji, 2010).

### 3. Proses terjadinya Inflamasi pada Infeksi Tuberkulosis Paru

Tuberkulosis paru adalah penyakit infeksi menular pada paru-paru yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Sebagian besar infeksi tuberkulosis terjadi melalui udara dalam bentuk *droplet nuclei*. *Droplet nuclei* yang berisi *M. tuberculosis* terhirup ke saluran hidung masuk ke dalam paru-paru dan menuju ke makrofag alveolus. Selama tahap infeksi awal ini, *M. tuberculosis* akan difagositosis oleh makrofag dan sel dendritik saluran napas. Interaksi antara komponen *Mycobacterium* dengan reseptor makrofag seperti *toll-like receptors* (TLRs) akan memproduksi kemokin dan sitokin yang berfungsi memberi sinyal infeksi dan menyebabkan migrasi makrofag ketempat infeksi dalam paru-paru. Selama proses fagositosis berlangsung *Mycobacterium* berada dalam makrofag yaitu vesikel terikat membran yang disebut fagosom. Fagosom bersama dengan lisosom melakukan suatu proses yang disebut fagolisosom. Proses ini melibatkan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$  yang digunakan untuk menghancurkan *M. tuberculosis*.

Respon imun alamiah melibatkan neutrofil, sel mast, makrofag, sel dendritik dan sel *natural killer* (NK). Neutrofil merupakan sel yang paling awal bermigrasi ke tempat terjadinya infeksi di paru-paru. Sedangkan sel NK, yang merupakan limfosit sirkulasi granular besar, masuk ke tempat infeksi bakteri, dan menghancurkan sel-sel yang terinfeksi. Selama proses ini sel NK memproduksi IFN- $\gamma$  yang mengaktifkan makrofag untuk mengeluarkan sitokin IL-12, IL-15 dan IL-18, yang mengaktifkan sel T CD8<sup>+</sup>, sehingga menggabungkan antara respon imun alamiah dan adaptif.

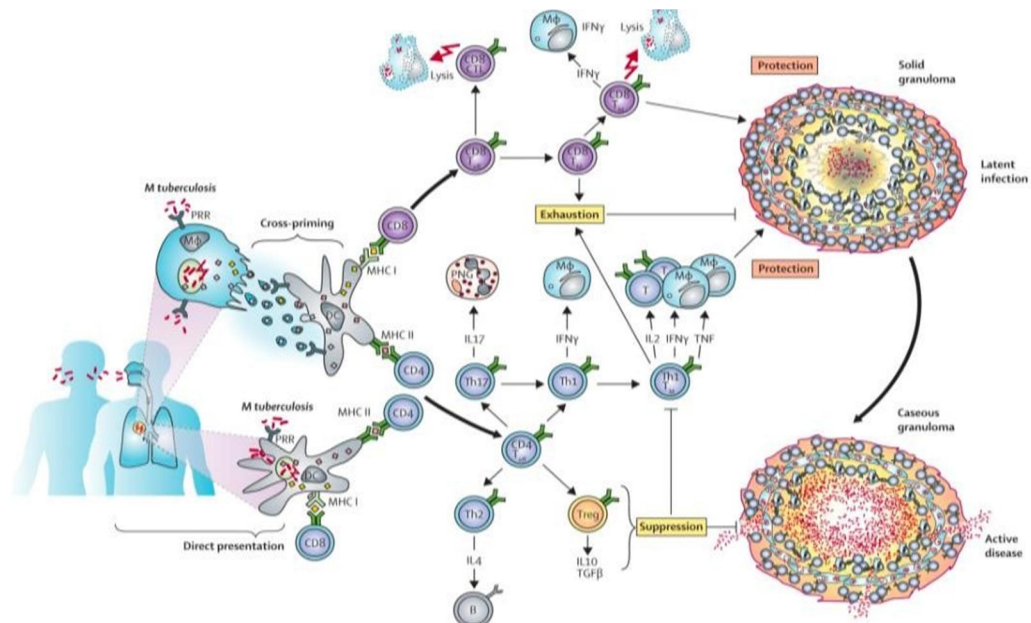
Sel T CD4<sup>+</sup> adalah penentu respon imun adaptif pada tuberkulosis. Namun, akhir-akhir ini, sel CD8<sup>+</sup> dan Th17 dan sel B ikut serta dalam proses respon imun adaptif. Hal ini terjadi ketika mikobakteri dalam makrofag memberi sinyal kepada MHC kelas II yang akan mengangkut fragmen dari *Mycobacterium* yang diproses oleh makrofag sehingga dapat dikenali dan diikat oleh reseptor limfosit T CD4<sup>+</sup>. Adanya antigen mikobakteri terjadi di dalam kelenjar getah bening paru-paru diikuti dengan aktivasi CD4<sup>+</sup> dan sel T lainnya. Sel T ini menggunakan berbagai reseptor, seperti TLRs, *NOD-like receptors* dan *C-type lectins*. Respon sel T terhadap antigen ini tidak spesifik, berbagai epitop sel T terlibat selama fase infeksi. Protein lainnya mengikat sel T terutama selama fase laten.

Aktivasi sel T, dengan pengenalan antigen-antigen pada fase awal, menghasilkan sekresi berbagai sitokin pro-inflamasi, seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-21 dan IL-12p40. Kemudian mengaktifkan sel Th1 CD4<sup>+</sup>, tetapi p40 juga merupakan subunit dari IL-23, yang menginduksi sel Th17, yang menghasilkan IL-17, IL-21 dan IL-22. Sitokin ini penting untuk perlindungan anti-mikroba dan IL-17 memiliki peran penting dalam pembentukan granuloma, serta TNF- $\alpha$  yang juga disekresikan oleh sel CD4<sup>+</sup> membunuh bakteri di makrofag. Selama infeksi mikobakteri sel T mengeluarkan banyak IL-17, yang juga mendorong sekresi IL-12, sehingga meningkatkan proses inflamasi yang terbentuk. Hal ini diikuti dengan sekresi TGF- $\beta$ , yang berperan untuk meredam respon inflamasi yang terlalu aktif, sebagian dengan menginduksi sel Treg yang dapat menghambat respons Th1, sehingga membantu proses replikasi mikobakteri dalam makrofag.



Sel T yang diaktifkan mengalami ekspansi klonal dan bermigrasi keluar dari kelenjar getah bening ke tempat infeksi di paru-paru, sebagai sel T efektor. Proses ini didorong oleh kemokin, yang disekresikan oleh berbagai sel inflamasi. Setibanya di tempat infeksi, akan menghasilkan IFN- $\gamma$ , yang merupakan sitokin utama dalam aktivasi makrofag dan menghasilkan IL-18, di antara sitokin lainnya, yang menjadi bagian dari respons tipe Th1. Sel T CD8<sup>+</sup> juga berperan dalam respons kekebalan, karena ditemukan di kelenjar getah bening mediastinal, bercampur dengan sel CD4<sup>+</sup> dan kemudian di tempat infeksi di paru-paru. Sel CD8<sup>+</sup> mengenali peptida dan lipid bakteri melalui molekul MHC-I CD-1, yang menyebabkan respons sitotoksik terhadap bakteri dan fagosit. Sel CD8<sup>+</sup> juga mengeluarkan IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$ . Dari semua uraian di atas dapat diketahui bahwa respon yang dominan pada tuberkulosis adalah tipe Th1. Limfokin dan sitokin dapat membentuk granuloma.

Pembentukan granuloma merupakan upaya pertahanan tubuh sebagai respons terhadap infeksi yang tidak dapat dikendalikan. Dalam kebanyakan kasus hal itu menghasilkan keadaan laten, dengan bakteri yang tidak aktif, tetapi dapat hidup, yang berada di dalamnya. Granuloma mengandung inti jaringan paru-paru nekrotik dan makrofag yang mengandung bakteri intraphagosomal, dikelilingi oleh fibroblas, sel dendritik, neutrofil, sel B dan sel T, serta sitokin terutama IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$ , dan kemokin. TNF- $\alpha$  mengaktifkan molekul adhesi pada imunosit. Dengan demikian, granuloma adalah pertahanan tubuh yang menyeimbangkan bakteri melawan sistem kekebalan. Bakteri dapat merusak membran fagosom dan melepaskan diri, menyebabkan apoptosis atau nekrotik makrofag. Hal ini menyebabkan bakteri untuk meningkatkan proses inflamasi yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Handzel, 2013).



Sumber : O'Garra et al, 2013

Gambar 2.2. Respon Imun Tuberkulosis

#### 4. Hubungan Tuberkulosis Paru dengan CRP dan LED

Tuberkulosis paru adalah penyakit infeksi menular pada paru-paru yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Sebagian besar infeksi tuberkulosis terjadi melalui udara dalam bentuk *droplet nuclei*. *Droplet nuclei* yang berisi *M. tuberculosis* terhirup ke saluran hidung masuk ke dalam paru-paru dan menuju ke makrofag alveolus. Selama tahap infeksi awal ini, *M. tuberculosis* akan difagositosis oleh makrofag dan sel dendritik saluran napas sehingga menghasilkan sel CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup>. Sel T kemudian menghasilkan IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  yang memiliki peran dalam mengaktivasi makrofag dan menghasilkan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, IL-12, IL-18. Selama infeksi *M. tuberculosis* sel T mengeluarkan IL-17, yang mendorong sekresi IL-12, sehingga meningkatkan proses inflamasi yang terbentuk. Selanjutnya sitokin akan membentuk granuloma yang merupakan pertahanan tubuh sebagai respons terhadap infeksi yang menyebabkan bakteri meningkatkan proses inflamasi (Handzel, 2013).

Inflamasi merupakan mekanisme tubuh untuk mempertahankan diri dari bakteri yang masuk. Pelepasan berbagai sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 terjadi saat infeksi bakteri yang selanjutnya akan menginduksi sel hati untuk mensintesis protein fase akut seperti CRP dan fibrinogen yang berfungsi sebagai opsonin pada proses fagositosis bakteri. CRP akan mengikat senyawa

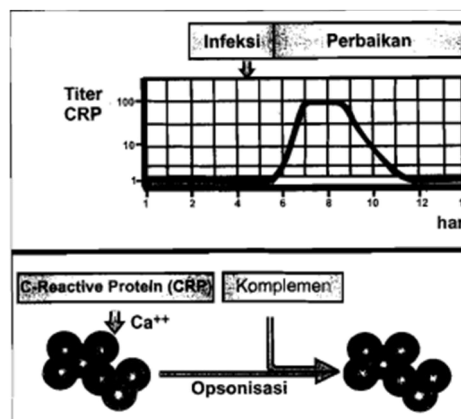
fosforilkolin pada lapisan luar bakteri yang masuk ke dalam tubuh sehingga sintesis CRP di hati berlangsung sangat cepat setelah adanya rangsangan, yang menyebabkan CRP meningkat (Kosasih, 2008).

Sama halnya dengan LED dimana dalam proses inflamasi tersebut terjadi peningkatan protein fase akut yaitu peningkatan kadar fibrinogen. Fibrinogen mempunyai muatan positif dan mengakibatkan muatan eritrosit menjadi netral, hal ini menyebabkan eritrosit mengendap dan mempercepat terjadinya agregasi eritrosit. Setelah terjadi agregasi eritrosit maka rasio antara volume dan luas permukaan eritrosit menjadi mengecil yang akan memudahkan pembentukan *rouleaux* sehingga mempercepat terjadinya proses LED (Kiswari, 2014).

## 5. C-Reaktif Protein

CRP merupakan protein fase akut, serta suatu alphaglobulin yang timbul saat terjadinya proses inflamasi. Awalnya protein ini disangka mempunyai respon spesifik terhadap C-polisakarida dari *pneumococcus*, tetapi ternyata protein ini adalah suatu reaktan fase akut yang timbul akibat proses inflamasi (Arnadi dkk, 2015).

CRP dapat meningkat 100x atau lebih dan berperan pada imunitas non-spesifik yang dengan bantuan  $Ca^{++}$  dapat mengikat berbagai molekul antara lain fosforilkolin yang ditemukan pada permukaan bakteri, sehingga mengaktifkan komplemen jalur klasik. CRP juga mengikat protein C dari *pneumococcus*. Oleh karena itu, CRP merupakan opsonin yang juga memudahkan proses fagositosis (Baratawidjaja, 2002).



Sumber : Baratawidjaja, 2002  
Gambar 2.3. C-Reaktif Protein

a. Fungsi Biologis CRP

Meskipun CRP bukan suatu antibodi, tetapi CRP mempunyai berbagai fungsi biologis yang menunjukkan peranannya pada proses inflamasi dan mekanisme daya tahan tubuh terhadap infeksi. Fungsi biologis CRP adalah sebagai berikut:

- 1) CRP dapat mengikat C-polisakarida dari berbagai bakteri melalui reaksi presipitasi atau aglutinasi.
- 2) CRP dapat meningkatkan aktivitas, dan motilitas sel fagosit seperti granulosit dan monosit.
- 3) CRP dapat mengaktifkan komplemen melalui jalur klasik.
- 4) CRP mempunyai daya ikat selektif terhadap limfosit T yang diduga CRP memegang peranan dalam pengaturan beberapa fungsi tertentu selama proses inflamasi.
- 5) CRP dapat mengikat dan mendetoksikasi bahan toksin endogen yang terbentuk sebagai hasil kerusakan jaringan (Handojo, 2004).

b. Prinsip Dasar Penentuan CRP

CRP dianggap sebagai antigen yang akan ditentukan dengan suatu antibodi spesifik yang diketahui (antibodi anti-CRP). Pada suatu antisera yang spesifik, maka CRP di dalam serum mudah dipresipitaskan.

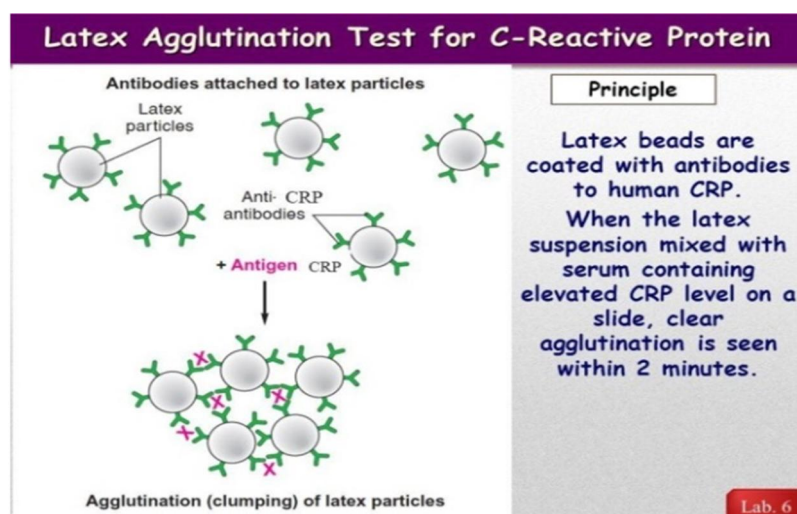
Cara penentuan CRP yaitu:

- 1) Tes presipitasi : sebagai antigen ialah CRP yang akan ditentukan dan sebagai antibodi adalah anti-CRP yang telah diketahui.
- 2) Tes aglutinasi : antibodi disalurkan pada partikel untuk menentukan adanya antigen di dalam serum.
- 3) Uji ELISA : biasanya dipakai teknik *Double Antibody Sandwich* ELISA. Antibodi pertama (antibodi pelapis) dilapiskan pada fase padat, selanjutnya ditambahkan serum pasien. Kemudian ditambahkan antibodi kedua (antibodi pelacak) lalu ditambahkan substrack dan reagen penghenti reaksi. Interpretasi hasil dinyatakan secara kuantitatif.

- 4) Imunokromatografi : merupakan uji *Sandwich Immunometri*. Pada tes ini antibodi monoklonal terhadap CRP diproses pada membran selulosa nitrat di garis pengikat. Bila ditambahkan serum yang diencerkan sampai ambang batas titer rujukannya pada bantalan sampel maka CRP dalam sampel akan ditarik oleh bantalan absorban menuju bantalan konjugat dan akan diikat oleh konjugat (antibodi monoklonal) pertama. CRP yang telah mengikat konjugat akan ditarik oleh bantalan absorban menuju ke garis pengikat yang mengandung antibodi monoklonal kedua terhadap CRP sehingga terjadi perubahan warna menjadi merah coklat.
- 5) Imunoturbidometri : merupakan cara penentuan CRP secara kuantitatif. Prinsip dasarnya hampir sama dengan penentuan kadar protein lain secara turbidometris. Jadi CRP dalam serum akan mengikat antibodi spesifik terhadap CRP membentuk suatu kompleks imun. Kekeruhan yang terjadi sebagai akibat ikatan tersebut diukur secara fotometris. Konsentrasi dari CRP ditentukan secara kuantitatif dengan pengukuran turbidometri (Handojo, 2004).

c. Prinsip

Uji CRP-lateks adalah uji aglutinasi slide. Partikel lateks dilapisi IgG anti-human CRP. Saat reagen lateks dicampur dengan serum yang mengandung CRP, maka akan terbentuk aglutinasi (Nugraha dkk, 2018).



Sumber : Ayuk, 2016  
Gambar 2.4. Prinsip CRP

d. Prosedur Kerja

1) Uji Kualitatif

- a) Pipet 1 tetes kontrol positif pada posisi kiri slide, 1 tetes kontrol negatif pada posisi tengah slide dan 1 tetes sampel serum pada posisi kanan slide.
- b) Pada masing-masing slide ditambahkan 1 tetes reagen lateks CRP.
- c) Homogenkan reagen dan sampel serum ke seluruh area lingkaran slide menggunakan ujung pipet.
- d) Slide dirotator selama 2 menit.

2) Semi Kuantitatif

- a) Pipet 50  $\mu$ L larutan NaCl 0,9% dalam lingkaran 2, 3, 4 dan 5.
- b) Tambahkan 50  $\mu$ L sampel serum pada lingkaran 1 dan 2.
- c) Homogenkan NaCl 0,9 % dan sampel serum pada lingkaran 2.
- d) Dipipet 50  $\mu$ L dari lingkaran 2 ke lingkaran 3. Lakukan pengenceran dengan cara yang sama sampai lingkaran terakhir, buang 50  $\mu$ L setelah lingkaran terakhir.
- e) Slide dirotator selama 2 menit.

e. Interpretasi Hasil

- 1) Hasil negatif : tidak terbentuk aglutinasi, kadar CRP < 6 mg/L.
- 2) Hasil positif : terbentuk aglutinasi, kadar CRP > 6 mg/L.

f. Profil CRP pada pasien tuberkulosis

Tuberkulosis paru adalah penyakit infeksi menular pada paru-paru yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. CRP adalah salah satu metode pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk melihat adanya inflamasi. Pelepasan berbagai sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 terjadi saat infeksi bakteri yang selanjutnya akan menginduksi sel hati untuk mensintesis protein fase akut seperti CRP dan fibrinogen yang berfungsi sebagai opsonin pada proses fagositosis bakteri. CRP akan mengikat senyawa fosforilkolin pada lapisan luar bakteri yang masuk ke dalam tubuh sehingga sintesis CRP di hati berlangsung sangat cepat setelah adanya rangsangan, yang menyebabkan CRP meningkat (Kosasih, 2008).

## 6. Laju Endap Darah

LED digunakan untuk mengukur kecepatan eritrosit mengendap dalam darah. Ketika darah dengan antikoagulan dalam tabung dibiarkan berdiri tegak lurus tanpa terganggu selama jangka waktu tertentu, eritrosit cenderung mengendap ke bawah. Dua lapisan terbentuk, lapisan atas berupa plasma dan bagian bawah merupakan eritrosit. Tingkat dimana sel-sel eritrosit mengendap dikenal sebagai laju endap darah. Peningkatan LED menandakan adanya inflamasi. Nilai LED umumnya tetap dalam batas normal pada penyakit-penyakit infeksi lokal yang kecil, misalnya apendisitis akut, infeksi selaput lendir dan pada lesi-lesi kulit. Akan tetapi, sebaliknya LED menjadi sangat tinggi pada tuberkulosis. Nilai normal LED 0-15 mm/jam (Kiswari, 2014).

### a. Faktor-faktor yang mempengaruhi LED

#### 1) Faktor Plasma

LED dipercepat oleh peningkatan kadar fibrinogen dan globulin. Beberapa protein plasma mempunyai muatan positif dan mengakibatkan muatan permukaan eritrosit menjadi netral, hal ini menyebabkan eritrosit menurun dan mempercepat terjadinya agregasi atau endapan eritrosit (Kiswari, 2014).

#### 2) Faktor Eritrosit

Perubahan rasio eritrosit plasma akan memudahkan pembentukan *rouleaux* sehingga mempercepat LED (Kiswari, 2014).

#### 3) Faktor Teknik Pemeriksaan

Tabung harus diletakkan pada posisi vertikal, deviasi dari posisi tabung akan menyebabkan kesalahan pada pemeriksaan (Kiswari, 2014).

### b. Fase-fase Pengendapan Eritrosit

1) Fase pertama. Disebut juga *phase of aggregation*, karena pada fase ini eritrosit mulai saling menyatukan diri sehingga pengendapan eritrosit dalam fase ini berlangsung lambat sekali.

2) Fase kedua. Pada fase ini, pengendapan eritrosit berlangsung cepat, karena setelah terjadi agregasi (melekatkan diri antara satu dengan yang lainnya), maka rasio antara volume dan luas permukaannya

menjadi mengecil sehingga pengendapannya berlangsung lebih cepat. Pada fase ini, juga terbentuk formasi *rouleaux* (saling menumpuk).

- 3) Fase ketiga. Pada fase ini, kecepatan mengendapnya eritrosit mulai berkurang seiring dengan pepadatan pengendapan eritrosit (Kiswari, 2014).

c. Proses Pengendapan Darah

Darah dengan antikoagulan dalam tabung LED yang dibiarkan tegak lurus dalam waktu tertentu akan mengalami pemisahan sehingga menjadi dua lapisan, lapisan atas berupa plasma dan lapisan bawah berupa eritrosit. Pemisahan tersebut ditentukan oleh masa jenis eritrosit yang dipengaruhi oleh komposisi plasma. Proses pengendapan darah tersebut terjadi dalam tiga tahap:

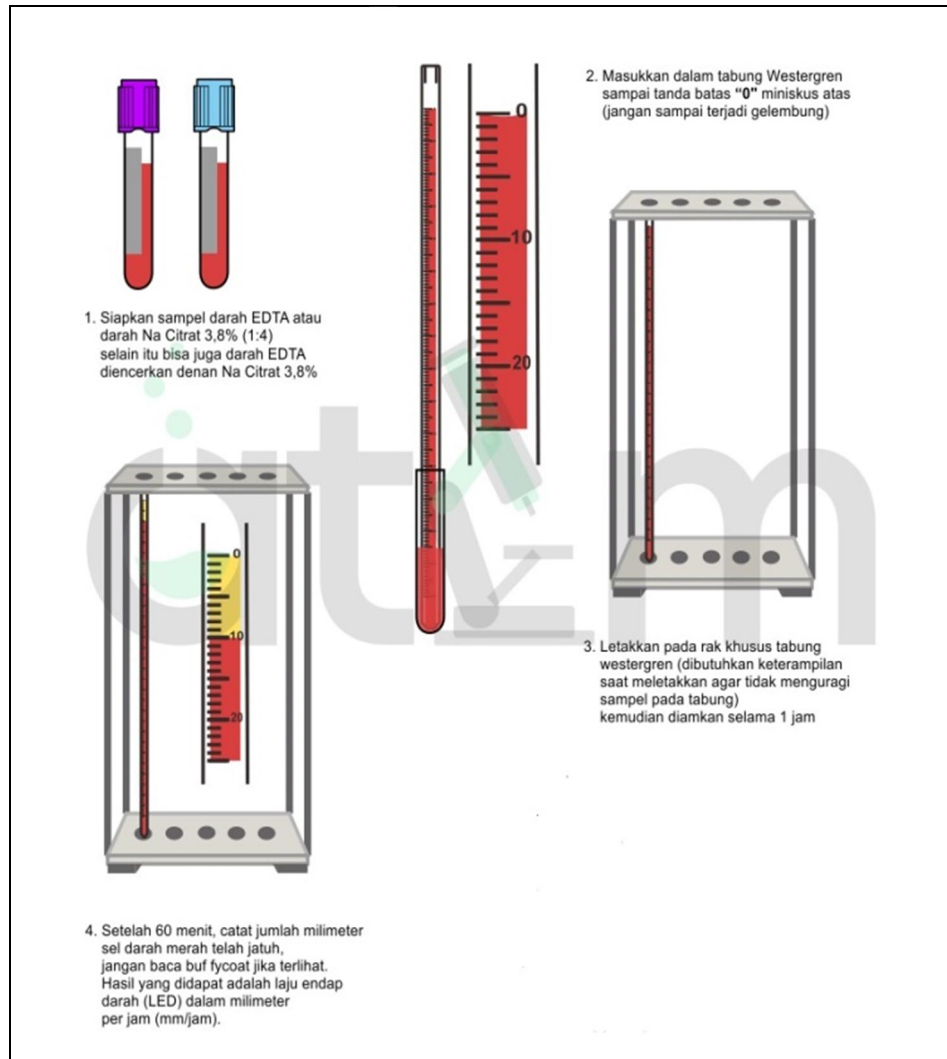
- 1) Tahap pertama pembentukan *rouleaux*, sel-sel eritrosit mengalami agregasi dan membentuk *rouleaux* dengan kecepatan pengendapan darah lambat yang berlangsung dalam waktu 10 menit.
- 2) Tahap kedua proses sedimentasi, eritrosit akan mengalami pengendapan lebih cepat dan konstan yang berlangsung selama 40 menit, kecepatan sedimentasi tergantung pada tahap agregasi, semakin besar pembentukan *rouleaux* maka semakin tinggi kecepatan sedimentasi.
- 3) Tahap ketiga adalah tahap pepadatan, eritrosit yang mengendap akan mengisi celah-celah atau ruang kosong pada tumpukan eritrosit lain di bawah tabung hingga eritrosit benar-benar memadat dan terakumulasi, tahap ini berlangsung selama 10 menit dengan kecepatan lambat (Nugraha dkk, 2018).

d. Prinsip

Sejumlah darah yang telah ditambah dengan Na citrat 3,8% dalam perbandingan (4:1) apabila didiamkan dalam tabung Westergren dalam posisi tegak lurus, dengan adanya perbedaan berat jenis antara sel darah dengan plasma, maka sel darah akan mengendap (Kiswari, 2014).



### e. Prosedur Kerja



Sumber : Kurniawan, Sodikin, 2020  
Gambar 2.5. Pemeriksaan LED Metode Westergren

### f. Profil LED pada pasien tuberkulosis

Penyakit tuberkulosis merupakan penyakit infeksi kronik. Sebagaimana infeksi pada umumnya pada pasien dengan tuberkulosis terjadi peningkatan berbagai protein fase akut seperti peningkatan kadar fibrinogen. Fibrinogen mempunyai muatan positif dan mengakibatkan muatan eritrosit menjadi netral, hal ini menyebabkan eritrosit mengendap dan mempercepat terjadinya agregasi eritrosit. Setelah terjadi agregasi eritrosit maka rasio antara volume dan luas permukaan eritrosit menjadi mengecil yang akan memudahkan pembentukan *rouleaux* sehingga mempercepat terjadinya proses LED (Kiswari, 2014).

**B. Kerangka Konsep**