

**HUBUNGAN JUMLAH *LEUKOSIT*, *NEUTROFIL* , *LIMFOSIT*, DAN
NEUTROFIL LIMFOSIT RASIO (NLR) SEBAGAI BIOMARKER
TINGKAT DETEKSI KUMAN DENGAN TES CEPAT MOLEKULER
PADA PASIEN *TUBERKULOSIS PARU***



ANDI YUSRAN

P062211002

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**HUBUNGAN JUMLAH *LEUKOSIT*, *NEUTROFIL* , *LIMFOSIT*, DAN
NEUTROFIL LIMFOSIT RASIO (NLR) SEBAGAI BIOMARKER
TINGKAT DETEKSI KUMAN DENGAN TES CEPAT MOLEKULER
PADA PASIEN *TUBERKULOSIS PARU***

Tesis
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi
Ilmu Biomedik Konsentrasi Mikrobiologi

Disusun Dan Diajukan Oleh

ANDI YUSRAN

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT, NEUTROFIL, LIMFOSIT, DAN NEUTROFIL LIMFOSIT RASIO (NLR) SEBAGAI BIOMARKER TINGKAT DETEKSI KUMAN DENGAN TES CEPAT MOLEKULER PADA PASIEN TUBERCULOSIS PARU

Disusun dan diajukan oleh

ANDI YUSRAN
P062211002

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Program Studi Magister Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Pada tanggal 29 November 2023 Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



dr. Firdaus Hamid, PhD., SpMK (K)
NIP. 19771231 200212 1 002

Pembimbing Pendamping



Prof. Dr. Moch Hatta, PhD, SpMK(K)
NIP. 19570416 198503 1 001

**Ketua Program Studi
Ilmu Biomedik**



dr. Rahmawati, PhD., Sp.PD-KHOM., FINASIM
NIP. 19680218 199903 2 002

**Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin**



Prof. dr. Budu, PhD., Sp.M(K), M.Med.Ed.
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Andi Yusran
Nomor Mahasiswa : P062211002
Program Studi : Ilmu Biomedik
Konsentrasi : Mikrobiologi

Menyatakan dengan sebenarnya, bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, dan tidak mengambil alih tulisan dan ide orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas Tindakan tersebut.

Makassar, 4 Desember 2023

Yang menyatakan



Andi Yusran

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim,

Alhamdulillah puji dan syukur peneliti ke hadirat **Allah SWT** atas segala berkah, rahmat dan rinho-Nya, dan salawat serta salam kepada junjungan **Nabi Muhammad SAW** sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagai syarat untuk menyelesaikan Program Magister Ilmu Biomedik pada Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin.

Penyusunan tesis ini juga tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, maka dari itu penulis menyakpaikan ucapan terima kasih yang tulus dan ikhlas serta penghargaan yang setinggi – tingginya kepada :

1. **dr. Firdaus Hamid, Ph.D., SpMK(K)** sebagai ketua komisi pembimbing; dan **Prof. Dr. Mochammad Hatta, Ph.D., SpMK(K)** sebagai pembimbing pendamping, yang telah banyak meluangkan waktunya untuk membimbing serta mengarahkan sehingga penulis dapat merampungkan penulisan tesis ini.
2. **Dr. Rosana Agus., M.si ; Prof.dr.Rosdiana Natsir., Ph.D., SpBiok(K)** dan **Dr. dr. Nadyah., M.kes., SpMK**, masing – masing sebagai penguji dan pembahas yang banyak memberikan dorongan, motivasi serta saran yang sangat berguna demi penyempurnaan dari tesis ini.
3. Rektor Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** Dekan Sekolah Pascasarjana **Prof.Dr.Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.MedEd** dan ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik **dr. Rahmawati, Ph.D., Sp.PD-KHOM., FINASIM** yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Program Magister Ilmu Biomedik.
4. Kementerian Kesehatan, Khususnya Kepala Badan PPSDM Kesehatan, yang telah memberikan kesempatan dan bantuan Tugas Belajar, Direktur RSUD Undata Palu, Kepala Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Tengah, dan Badan Kepegawaian Daerah Sulawesi Tengah, yang telah memberikan izin kepada penulis untuk melanjutkan studi

pada Program Magister Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin.

5. Orang tua penulis **Hi.Andi Muh Yusuf.D** dan **Andi Hartatiah, SPd** terima kasih atas segala kasih sayang, doa dan dukungan baik moril maupun meteril yang diberikan dalam membesarkan dan membimbing penulis, berkat didikan keduanya penulis dapat mengenal Islam serta mencintai ilmu pengetahuan. Kesuksesan dan hal baik yang akan penulis dapatkan kedepannya adalah karena dan untuk kalian berdua. Kepada saudara penulis **Andi Yuda Darman S.Pt.,Andi Hermawan S.Pd., M.Pd., Andi Yusriana Amd.Keb.**, atas doa dan dukungan yang diberikan kepada penulis.
6. Kepada istri tercinta **Dahlia Jamal** yang selalu menjadi penyejuk hati dalam suka dan duka, terimakasih atas segala doa – doa terbaik yang telah dipanjatkan sehingga penulis dapat terus berjuang meraih sukses. **Hi. Abdul Jamal dan Hj.Sitti Mardaya** mertua penulis yang selalu memberikan kasih sayang, semangat dan motivasi positif. **Andi Muhammad Akhtar Abdullah dan Andi Mauliyah Azzahra** anak – anak penulis yang selalu menjadi kebanggaan, penyemangat dan penyejuk hati sehingga proses pendidikan yang penulis lalui dapat selesai dengan baik.
7. Kepada rekan – rekan seperjuangan penulis pada Program Magister Ilmu Biomedik Konsentrasi Mikrobiologi Angkatan 2021, yang Bersama – sama saling memotivasi dan memberi semangat selama proses pendidikan di Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin. Semoga **Allah SWT** memberikan rahmat dan hidayah-Nya, khususnya atas budi baik yang diberikan kepada penulis

Makassar,4 Desember 2023

Penulis,



Andi Yusran

ABSTRAK

ANDI YUSRAN *Hubungan Jumlah Leukosit, Neutrofil, Limfosit, dan Neutrofil Limfosit Rasio sebagai Biomarker Tingkat Deteksi Kuman Mycobacterium Tuberculosis dengan Tes Cepat Molekuler* (dibimbing oleh **Firdaus Hamid** dan **Mochammad Hatta**).

Leukosit, neutrofil, limfosit, dan neutrofil limfosit rasio (NLR), telah menjadi penanda inflamasi yang potensial sebagai respon imun fisiologis untuk mengetahui adanya infeksi *Tuberculosis (TB)*. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan jumlah leukosit, neutrofil, limfosit, dan NLR pada tingkat deteksi kuman dengan Tes Cepat Molekuler (TCM) pada pasien TB. Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional*, menggunakan data rekam medik pasien TB tahun 2022 di RSUD Undata Palu, dengan teknik total sampling yang sesuai dengan kriteria eksklusi dan inklusi. Jumlah sampel sebanyak 207 orang yang terdiri dari 67 sampel TB sensitif, 20 sampel TB resisten dan 120 sampel negatif. Pada penelitian ini infeksi TB terbanyak dijumpai pada laki-laki, skala umur di atas 45 tahun, memiliki kebiasaan merokok, dengan riwayat kontak dengan pasien TB. Secara statistik terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin ($p=0.022$), skala umur ($p=0.021$), kebiasaan merokok ($p=0.001$), dan riwayat kontak ($p=0.001$). dengan kejadian TB negatif, TB sensitif, dan TB resisten. Terdapat hubungan yang signifikan antara deteksi kuman *high, medium, low*, dan negatif dengan jumlah leukosit ($p=0.003$), neutrofil ($p=0.001$), limfosit ($p=0.001$), NLR ($p=0.001$), pada TB sensitif, tetapi tidak terdapat hubungan yang signifikan antara deteksi kuman *high, medium, low*, dan negatif dengan jumlah leukosit ($p=0.763$), neutrofil ($p=0.470$), limfosit ($p=0.600$), NLR ($p=0.628$), pada TB resisten yang mungkin disebabkan oleh jumlah sampel yang sedikit. Leukosit, neutrofil, limfosit, dan NLR, adalah penanda inflamasi yang potensial untuk mengetahui tingkat deteksi kuman pada pemeriksaan TCM. Tingginya deteksi kuman pada TCM berpengaruh dengan peningkatan jumlah leukosit, neutrofil, NLR, serta penurunan jumlah limfosit, pada pasien TB sensitif.

Kata Kunci : *TB paru, TCM, leukosit, neutrofil, limfosit, NLR*


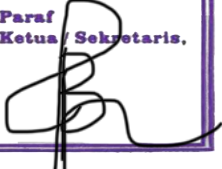
	
GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris.
Tanggal : _____	

ABSTRAC

ANDI YUSRAN *Relationship between amount of leukocytes, neutrophils, lymphocytes, and neutrophil lymphocyte ratio as a biomarker of the level germs detection by molecular rapid test in Mycobacterium Tuberculosis* (supervised by **Firdaus Hamid** and **Mochammad Hatta**).

Leukocytes, neutrophils, lymphocytes, and neutrophil lymphocyte ratio (NLR) have become potential inflammatory markers as a physiological immune response to determine the presence of *Tuberculosis* (TB) infection. This study aims to determine the relationship between the number of leukocytes, neutrophils, lymphocytes, and NLR with the level of germ detection using the Rapid Molecular Test (TCM) in TB patients. This research is a cross-sectional study using medical record data from TB patients in 2022 at Undata Hospital, Palu, with a total sampling technique that meets the exclusion and inclusion criteria. The total sample was 207 people, consisting of 67 Sensitive TB samples, 20 Resistant TB samples, and 120 Negative samples. In this study, TB infection was mostly found in men aged over 45 years, with a smoking habit and a history of contact with TB patients. Statistically, there is a significant relationship between gender ($p=0.022$), age scale ($p=0.021$), smoking habits ($p=0.001$), and contact history ($p=0.001$) with the incidence of negative TB, sensitive TB, and resistant TB. There is a significant relationship between *high, medium, low*, and negative germ detection with the amount of leukocytes ($p=0.003$), neutrophils ($p=0.001$), lymphocytes ($p=0.001$), NLR ($p=0.001$) in sensitive TB. However, there is no significant relationship between the detection of *high, medium, low*, or negative germs with the number of leukocytes ($p=0.763$), neutrophils ($p=0.470$), lymphocytes ($p=0.600$) NLR ($p=0.628$), in possibly resistant TB caused by the small number of samples. Leukocytes, neutrophils, lymphocytes, and NLR are potential inflammatory markers to determine the level of germ detection in TCM examinations. The *high* level of germ detection in TCM results in an increase in the number of leukocytes, neutrophils, NLR and a decreased amount of lymphocytes in sensitive TB patients

Keywords: *Pulmonary TB, TCM, Leukocytes, Neutrophils, Lymphocytes, NLR*

	
GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris.
Tanggal : _____	

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan Tesis	i
Abstrak.....	ii
Daftar Isi	iv
Daftar Gambar	vii
Daftar Tabel	ix
Daftar Singkatan	x
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Hipotesis Penelitian	5
1.5. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. <i>Tuberkulosis</i> Paru	6
2.1.1. Epidemiologi	7
2.1.2. Etiologi	8
2.1.3. Cara penularan	10
2.1.4. Pathogenesis	10
2.1.5. Gejala Klinis	15
2.1.6. Diagnosis	17
2.1.7. Alur Diagnostik <i>MTB</i> di Indonesia	21
2.1.8. Faktor Risiko	23
2.1.9. Peran Imunitas Terhadap <i>MTB</i>	24
2.2. Darah	32
2.2.1. Karakteristik Darah	32
2.2.2. Fungsi darah	33
2.3. Leukosi.....	34

2.3.1. Proses Pembentukan <i>Leukosit</i>	36
2.3.2. Hitung Jenis <i>Leukosit</i>	37
2.4. <i>Neutrofil</i>	39
2.4.1. Jumlah Normal <i>Neutrofil</i>	41
2.4.2. Faktor yang Mempengaruhi Angka <i>Neutrofil</i>	41
2.4.3. Faktor yang Meningkatkan Angka <i>Neutrofil</i>	43
2.5. <i>Limfosit</i>	44
2.5.1. <i>Limfosit T</i>	45
2.5.2. <i>Limfosit B</i>	46
2.6. <i>Neutrofil Limfosit Rasio</i>	48
2.7. Tes Cepat Molekuler	49
2.7.1. Prinsip Kerja	51
2.7.2. Interpretasi Hasil	52
2.8. Kerangka Teori.....	54
2.9. Kerangka Konsep.....	55
2.10. Defenisi Operasional	56
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	57
3.1. Desain Penelitian	57
3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian	57
3.3. Populasi dan Sampel	57
3.4. Teknik Pengumpulan Sampel	57
3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	58
3.6. Variabel Penelitian	58
3.7. Izin Penelitian	58
3.8. Prosedur Kerja	59
3.9. Analisis Data	59
3.10. Alur Penelitian	60
3.11. Jadwal Penelitian.....	61
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	62
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	84

DAFTAR PUSTAKA	85
LAMPIRAN.....	93

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Perkiraan Insiden MTB di dunia (WHO, 2021).....	7
Gambar 2. Ilustrasi paru-paru pasien pengidap <i>Tuberkulosis</i> . Sumber health.kompas.com.....	9
Gambar 3. Patogenesis MTB (Shastri, et al.,, 2018).....	11
Gambar 4. Pengecatan BTA, BTA Positif Tampak Bakteri Bentuk Batang Berwarna Merah. Sumber http://www.analiskesehatanatlm.com	19
Gambar 5. Foto Ronsen Toraks dengan Kaviti pada Lobus Inferior Paru. Sumber https://caiherang.com/Tuberkulosis/	21
Gambar 6. Alur diagnostic MTB di Indonesia kemenkes 2017	22
Gambar 7. Mekanisme respon imun alamiah Pertahana Tubuh terhadap MTB pada sel epitel saluran nafas. Sumber Chandra Wijaya et.al 2022) ..	25
Gambar 8. Mekanisme Pertahanan tubuh terhadap MTB pada Makrofag. (Sumber Sia.J.K 2015)	27
Gambar 9. Mekanisme Pertahanan tubuh terhadap MTB pada <i>Limfosit</i> . (Sumber Sia.J.K 2015)	29
Gambar 10. Pembatasan replikasi M. <i>Tuberkulosis</i> oleh sel NK(Sia.J.K 2015).	30
Gambar 11. Peran Sel dendritik yang merupakan APC primer pada system imunitas (Sia.J.K 2015).....	31
Gambar 12.Sel darah Sumber Arif, Mansyur.et.al. 2015.....	36
Gambar 13. Area dan arah gerakan pada lapang pandang dalam pemeriksaan sediaan apusan darah tepi (Arif, Mansyur.et.al. 2015).....	39
Gambar 14. Neutrofil. Sumber wikipedia.org.....	40
Gambar 15. Limfosit Sumber wikipedia.org	45
Gambar 16. Komponen perangkat GeneXpert GX-IV (Sumber: GeneXpert Training Package, Global Laboratory Initiative).....	51
Gambar 17. Kerangka Teori Hubungan jumlah Leukosit, Neutrofil, dan Limfosit absolut dengan tingkatan deteksi kuman dengan tes cepat molekuler (TCM) pada pasien TB	54

Gambar 18. Kerangka Konsep Hubungan jumlah Leukosit, Neutrofil, dan Limfosit absolut dengan tingkatan deteksi kuman dengan tes cepat molekuler (TCM) pada pasien TB berdasarkan data sekunder dari Rekam medik dan hasil Laboratorium.	55
Gambar 19. Alur Penelitian	60
Gambar 20. Hubungan Jumlah Leukosit Pada pemeriksaan TCM MTB Positif, Rifampisin Sensitif dengan Tingkat deteksi kuman <i>High, Medium, Low</i> dan Negatif.....	64
Gambar 21. Hubungan Jumlah Neutrofil Pada pemeriksaan TCM MTB Positif, Rifampisin Sensitif dengan Tingkat deteksi kuman <i>High, Medium, Low</i> dan Negatif.....	65
Gambar 22. Hubungan Jumlah Limfosit Pada pemeriksaan TCM MTB Positif, Rifampisin Sensitif dengan Tingkat deteksi kuman <i>High, Medium, Low</i> dan Negatif.....	66
Gambar 23. . Hubungan Jumlah NLR Pada pemeriksaan TCM MTB Positif, Rifampisin Sensitif dengan Tingkat deteksi kuman <i>High, Medium, Low</i> dan Negatif.....	67
Gambar 24. Hubungan Jumlah Leukosit Pada pemeriksaan TCM MTB Positif, Rifampisin Resisten dengan Tingkat deteksi kuman <i>High, Medium, Low</i> dan Negatif.....	69
Gambar 25. . Hubungan Jumlah Neutrofil Pada pemeriksaan TCM MTB Positif, Rifampisin Resisten dengan Tingkat deteksi kuman <i>High, Medium, Low</i> dan Negatif.....	70
Gambar 26. . Hubungan Jumlah Limfosit Pada pemeriksaan TCM MTB Positif, Rifampisin Resisten dengan Tingkat deteksi kuman <i>High, Medium, Low</i> dan Negatif.....	71
Gambar 27. . Hubungan Jumlah NLR Pada pemeriksaan TCM MTB Positif, Rifampisin Resisten dengan Tingkat deteksi kuman <i>High, Medium, Low</i> dan Negatif.....	72

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hasil dan Interpretasi Pemeriksaan TCM	53
Tabel 2. Defenisi Operasional	56
Tabel 3 Jadwal Penelitian	61
Tabel 4 Distribusi sampel berdasarkan karakteristik jenis kelamin, umur, kontak dengan penderita <i>MTB</i> , dan kebiasaan merokok, serta hubungan dengan hasil TCM negative, positif dan resistant.	62
Tabel 5. . Perbandingan Jumlah Leukosit, Neutrofil, <i>Limfosit</i> Pada pemeriksaan TCM <i>MTB</i> Positif, Rifampisin Sensitif dengan Tingkat deteksi kuman <i>High, Medium Low</i> , dan Negatif.	64
Tabel 6. Perbandingan Jumlah Leukosit, Neutrofil, <i>Limfosit</i> , NLR Pada pemeriksaan TCM <i>MTB</i> Positif, Rifampisin Resisten dengan Tingkat deteksi kuman <i>High, Medium, Low</i> , dan Negatif	68

DAFTAR SINGKATAN

<i>APC</i>	<i>: Antigen Presenting Cells</i>
<i>ANC</i>	<i>: Absolut Neutrofil Count</i>
<i>BTA</i>	<i>: Basil Tahan Asam</i>
<i>CD4</i>	<i>: Kluster Diferensiasi 4</i>
<i>CD8</i>	<i>: Kluster Diferensiasi 8</i>
<i>MTB</i>	<i>: Mycobacterium Tuberculosis</i>
<i>MDR</i>	<i>: Multi Drug Resistant</i>
<i>Tb</i>	<i>: Tuberculosis</i>
<i>HIV</i>	<i>: Human immunodeficiency virus</i>
<i>AIDS</i>	<i>: Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
<i>LTBI</i>	<i>: Laten Tuberculosis</i>
<i>SITB</i>	<i>: Sistem Informasi Tuberculosis</i>
<i>NAAT</i>	<i>: Nucleic Acid Amplification Test</i>
<i>DNA</i>	<i>: Deoxyribo Nucleic Acid</i>
<i>RNA</i>	<i>: Ryibo Nucleic Acid</i>
<i>PCR</i>	<i>: Polymerase Chain Reaction</i>
<i>PD-L1</i>	<i>: Programmed Death Ligand 1</i>
<i>NLR</i>	<i>: Neutrofil Limfosit Rasio</i>
<i>NETS</i>	<i>: Neutrophyl Extracellular Traps</i>
<i>NK</i>	<i>: Natural Killer</i>
<i>OAT</i>	<i>: Obat Anti Tuberculosis</i>
<i>TCM</i>	<i>: Tes Cepat Molekuler</i>
<i>WHO</i>	<i>: Word Health Organizazion</i>
<i>TST</i>	<i>: Mantoux Tuberculin Skin Test</i>
<i>PRRs</i>	<i>: Pattern Recognition Receptors</i>
<i>PMN</i>	<i>: Polymorphonuclear</i>

PDPI	: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
<i>INFγ</i>	: <i>Interferon Gamma</i>
<i>TNFα</i>	: <i>Tumor Nekrosis Faktor α</i>
<i>IL</i>	: <i>Interleukin</i>
<i>G-CSF</i>	: <i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>
<i>ICAM-1</i>	: <i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
<i>IG.G</i>	: <i>Immunoglobulin G</i>
<i>IG.M</i>	: <i>Immunoglobulin M</i>
<i>MCH</i>	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
<i>WBC</i>	: <i>White Blood Cell Count</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Tuberkulosis (TB) paru adalah penyakit inflamasi kronik yang disebabkan oleh *Mycobacterium Tuberculosis (MTB)*, Penyakit menular dengan karakteristik kuman berbentuk batang gram positif, hidup pada suasana aerob, dan tahan terhadap asam. Bakteri ini pada umumnya menyerang bagian paru-paru (*pulmonal TB*) yang kemudian menimbulkan gangguan pada saluran pernapasan, akan tetapi bisa juga menyerang organ tubuh yang lainnya (*ekstrapulmonal TB*), dan umumnya disebarkan melalui perantara udara dalam bentuk droplet (Shastri, *et al.*, 2018).

MTB adalah bakteri patogen intraseluler yang memiliki lapisan asam mikolat, non-motil, dan mengalami pembelahan sel setiap 18-24 jam sekali. Penyakit ini menyebabkan lebih dari 4.000 kematian per hari, 1,2–1,5 juta kematian per tahun, dan telah menginfeksi 1,7–2 miliar orang di seluruh dunia, dengan sebanyak 13 juta orang di Amerika Serikat mengalami infeksi *Tuberkulosis* laten (LTBI). 5-10% dari orang-orang dengan LMTBI ini akan mengembangkan *Tuberkulosis* aktif. Ada sekitar 15 juta kasus *Tuberkulosis* aktif setiap tahun, dengan beban terberat terjadi di India, Indonesia, Afrika Selatan, Nigeria, Filipina, Pakistan, Bangladesh, dan China. Orang dengan gangguan sistem kekebalan memiliki risiko yang lebih signifikan untuk *Tuberkulosis* aktif, antara lain orang dengan human immunodeficiency virus (HIV), transplantasi organ, diabetes mellitus, dan silicosis (David P. Maison 2022). Data Dinas Kesehatan Kota Palu pada tahun 2020 menemukan 598 penderita *MTB* dari 3.389 pasien terduga *MTB*, serta mengalami peningkatan pada tahun 2021 yaitu 776 penderita *MTB* dari 2.959 pasien terduga *MTB* (Sitb. Kota Palu. 2022).

Uji Xpert *MTB*/RIF merupakan alat otomatis yang memiliki kemampuan yang tinggi untuk mendeteksi DNA *MTB* yang dengan waktu bersamaan mendeteksi resistensi terhadap Rifampisin. yang terbukti menjadi alat

diagnostik yang sangat membantu dalam memerangi *Tuberkulosis* (Kemenkes 2017).

TCM yang berbasis *Cepheid GeneXpert* platform, merupakan alat diagnostic yang cukup mudah pengoperasiannya dan sensitif menggunakan metode *nucleic acid amplification test* (NAAT). Ini merupakan metode yang mempurifikasi, membentuk konsentrat dan mengamplifikasi (dengan metode real time *PCR*) serta mengidentifikasi sekuenses asam nukleat pada genom *MTB*. Alat ini menggunakan primer *PCR* yang mampu mengamplifikasi sekitar 81 bp daerah inti *gen rpoB MTB* kompleks, dengan probe yang dirancang untuk membedakan *sekuen wild type* dan mutasi pada daerah inti yang berhubungan dengan resistansi terhadap *rifampisin* (Kemenkes.2017). Waktu yang digunakan dalam pengelolaan uji ini tergolong singkat yang memakan waktu sekitar 1- 2 jam. Metode ini bermanfaat dalam penyaringan kasus terduga *TB* Resisten obat secara cepat dengan menggunakan dahak sebagai bahan pemeriksaan. Pemeriksaan ini memiliki sensitifitas dan spesifisitas sekitar 99% (PDPI 2021). Namun demikian ketersediaan alat TCM belum sepenuhnya bisa diakses di setiap layanan Kesehatan, serta biaya pemeriksaan yang cukup mahal.

Imunitas merupakan bentuk pertahanan terhadap penyakit menular, termasuk infeksi *MTB* yang berusaha masuk ke dalam tubuh dan segera dihadapi oleh sistem imun non spesifik berupa fagositosis, komplemen, APP atau akan dinetralkan oleh antibodi secara spesifik yang sudah ada di dalam darah. Pertumbuhan *MTB* sangat dipengaruhi oleh aktivitas sel *leukosit*, sel komplemen dan antibodi. (Baratawijaya, 2010). Respon imun bawaan yang berperan melawan bakteri intraseluler seperti *MTB* adalah fagositosis. Mekanisme imun seluler pada *MTB* dilakukan oleh limfosit T, namun fungsi eliminasi bakteri dilakukan oleh makrofag yang diaktivasi oleh sitokin yang dihasilkan oleh limfosit T. Tes jumlah limfosit dapat digunakan untuk tujuan skrining atau untuk membantu diagnosis infeksi

MTB. Leukosit berperan penting dalam respon inflamasi sistemik terhadap infeksi. Setelah infeksi, jumlah neutrofil yang bersirkulasi meningkat sementara jumlah limfosit menurun, yang merupakan parameter potensial untuk memprediksi sepsis dan tingkat keparahan beberapa penyakit menular seperti infeksi *Tuberkulosis*. Kombinasi kedua parameter ini, seperti rasio neutrofil limfosit (NLR), juga semakin banyak digunakan sebagai penanda klinis. NLR telah banyak dipelajari sebagai penanda infeksi terkait tingkat keparahannya, termasuk *Tuberkulosis* (Yongmei Yin et al., 2017). Penyebab penurunan jumlah *limfosit* diperankan oleh *apoptosis limfosit*. *Apoptosis limfosit* merupakan akibat respon tubuh terhadap stress dari masuknya kuman *MTB* (produksi *interferon gamma* dari sel *natural killer* dan pelepasan *steroid endogen*) (Rosa Dwi Wahyuni 2017). Sedangkan *Neutrofil* adalah sel fagosit yang mempengaruhi dan berkontribusi untuk pengendalian infeksi *MTB* dalam darah. *Neutrofil* memfagositosis mikroorganisme secara aktif atau memerangkap dan membunuh bakteri dengan pembentukan *neutrophyl extracellular traps* (NETs) di area terinfeksi. Dari beberapa penelitian menyatakan *Neutrofil* merespon infeksi kuman *MTB* bersifat bifasik. Yaitu terjadinya peningkatan di hari pertama infeksi, yang kemudian jumlahnya akan menurun. Dan setelah 8 -15 hari kemudian jumlah *Neutrofil* akan meningkat kembali dan bertahan hingga akhir infeksi. Hal ini menggambarkan bahwa *Neutrofil* memiliki peranan yang sangat penting di fase awal infeksi *MTB* (Hafida.M 2019).

Jumlah *Leukosit*, *Neutrofil* *Limfosit* dan *NLR* merupakan parameter yang dapat dijumpai dalam pemeriksaan hematologi rutin. Tes cepat molekuler (TCM), Hematologi dan pemeriksaan penunjang lainnya merupakan pemeriksaan rutin dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis *MTB* di Rumah sakit.

Pada penelitian Rosa Dwi Wahyuni (2017) pada Pasien *MTB* Paru di RSUD Anutapura Palu menunjukkan nilai rata-rata jumlah *Neutrofil* pada

pasien *MTB* paru BTA positif lebih tinggi jika dibandingkan pada pasien *MTB* paru BTA negatif, Serta jumlah NLR pada BTA positif *MTB* paru lebih tinggi dari BTA negatif.

Berdasarkan latar belakang masalah diatas penulis menganggap pentingnya mengetahui adanya hubungan jumlah *Leukosit*, *Neutrofil*, *Limfosit*, dan *Neutrofil Limfosit Rasio (NLR)* terhadap tingkatan jumlah kuman pada tes cepat molekuler (TCM) sebagai penanda inflamasi dalam membantu penegakan diagnosis dan derajat virulensi awal pada Penderita *Tuberkulosis* Paru.

1.2. Rumusan Masalah

Dengan dasar latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan apakah *Leukosit*, *Neutrofil*, *Limfosit*, dan *Neutrofil Limfosit Rasio (NLR)* dapat dijadikan biomarker untuk mendeteksi tingkatan jumlah kuman dengan tes cepat molekuler (TCM) pada *MTB*.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis hubungan jumlah *Leukosit*, *Neutrofil*, *Limfosit*, dan *Neutrofil Limfosit Rasio (NLR)* sebagai biomarker tingkat deteksi kuman dengan tes cepat molekuler (TCM) pada pasien *MTB* di rumah sakit Undata Palu.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Menganalisis hubungan jumlah *Leukosit*, *Neutrofil*, *Limfosit*, dan *Neutrofil Limfosit Rasio (NLR)* terhadap tingkat deteksi kuman *High*, *Medium*, *Low*, dan Negatif dengan Tes Cepat Molekuler Pada Pasien *MTB* Sensitif
- b. Menganalisis hubungan jumlah *Leukosit*, *Neutrofil*, *Limfosit*, dan *Neutrofil Limfosit Rasio (NLR)* terhadap tingkat deteksi kuman *High*,

Medium, Low, dan Negatif dengan Tes Cepat Molekuler Pada Pasien MTB Resisten

- c. Menganalisis hubungan jumlah *Leukosit*, *Neutrofil*, *Limfosit*, dan *Neutrofil Limfosit Rasio (NLR)* pada MTB Negatif dan MTB Positif.

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat hubungan jumlah *Leukosit*, *Neutrofil*, *Limfosit*, dan *Neutrofil Limfosit Rasio (NLR)* terhadap tingkatan deteksi kuman dengan tes cepat molekuler (TCM) pada pasien *MTB* di rumah sakit Undata Palu.

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat dalam hal :

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan jumlah *Leukosit*, *Neutrofil*, *Limfosit*, dan *Neutrofil Limfosit Rasio (NLR)* terhadap tingkatan deteksi kuman dengan tes cepat molekuler (TCM) pada pasien *MTB*
2. Jumlah *Leukosit*, *Neutrofil*, *Limfosit*, dan *Neutrofil Limfosit Rasio (NLR)* dapat dijadikan biomarker untuk mendeteksi bacterial load pada tes cepat molekuler guna penegakan diagnose dan derajat virulensi awal pada Penderita *Tuberculosis*.
3. Sebagai acuan untuk peneliti selanjutnya, khususnya yang berkaitan dengan hubungan antara jumlah *Leukosit*, *Neutrofil*, *Limfosit*, dan *Neutrofil Limfosit Rasio (NLR)* dengan tingkat jumlah kuman yang terdeteksi oleh TCM.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Tuberkulosis Paru*

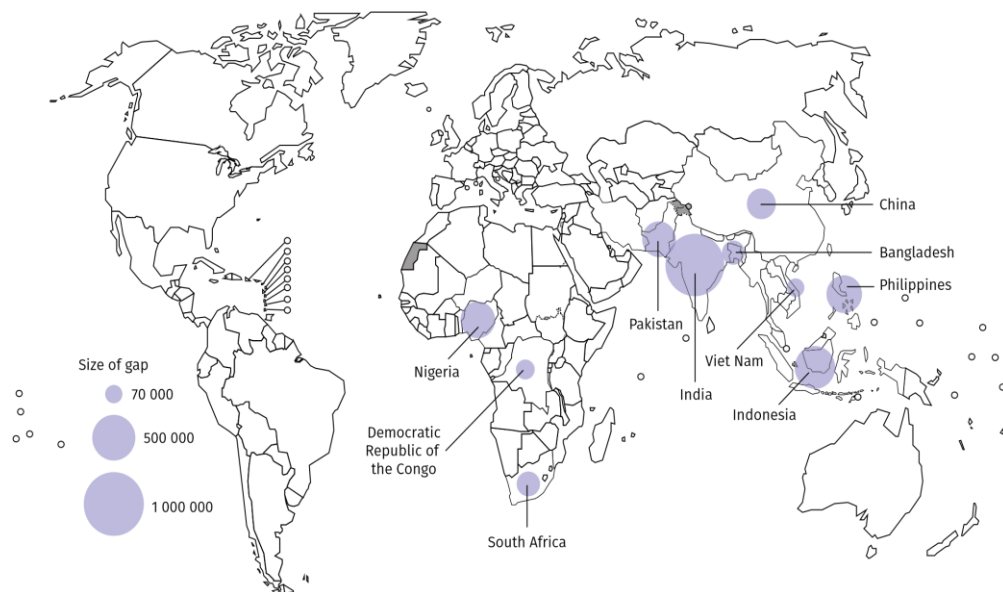
Tuberkulosis adalah satu dari beberapa penyakit menular tertua yang ada sepanjang sejarah peradaban manusia dan hingga saat ini masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang serius di seluruh dunia. MTB telah ada ribuan tahun sebelum Masehi, sejak zaman Mesir kuno, telah di buktikan dengan adanya penemuan pada mumi. *Robert Koch* adalah ilmuwan yang berhasil menemukan patogen MTB penyebab penyakit ini pada tahun 1882. Terdapat ciri-ciri bakteri berbentuk batang (basil) yang disebut *Mycobacteria Tuberkulosis* (MTB). Pada tahun 1993, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan MTB sebagai darurat global karena sebagian besar negara di dunia gagal mengendalikan penyakit MTB. Hal ini menyebabkan rendahnya angka kesembuhan pasien sehingga berdampak pada tingginya angka penularan (Ardhitya Sejati *et.,al* 2015). MTB merupakan agen bakteri penyebab MTB pada manusia dan biasanya menyerang paru-paru. Bakteri ini tergolong bakteri tahan asam (BTA) dengan ciri-ciri bakteri Gram positif berbentuk batang. MTB ditularkan dari orang yang terinfeksi melalui udara, melalui batuk, bersin atau berbicara. Data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) Pada tahun 2020, diperkirakan 10 juta orang terinfeksi TB di seluruh dunia. Yang terdiri dari 5,6 juta laki-laki, 3,3 juta perempuan, dan 1,1 juta anak-anak. Infeksi TB ada di setiap negara dan di segala usia. Namun, TB dapat diobati dan dicegah.

30 negara dengan beban *MTB* yang tinggi telah menyumbang 86% kasus *MTB* baru pada tahun 2020. India sebagai penyumbang terbesar, diikuti Indonesia, Filipina, China, Pakistan, Nigeria, Bangladesh, dan Afrika Selatan adalah delapan negara yang menyumbang dua pertiga kasus MTB di dunia (WHO,2021).

2.1.1. Epidemiologi

TB adalah salah satu penyakit kronis yang meningkatkan mortalitas dan morbiditas di seluruh dunia. Dengan 10 juta kematian akibat MTB pada tahun 2017, penyakit ini merupakan penyebab utama kematian secara global. Setelah HIV/AIDS, dan merupakan penyebab kematian terbanyak kedua di dunia. (Glaziou, *et al.*, 2015, WHO, 2018).

Berdasarkan *Global Tuberculosis Report 2020* yang diterbitkan oleh WHO, diperkirakan pada tahun 2019 terdapat Insidens kasus *MTB* : 10 juta (8,9 – 11 juta), Kasus meninggal dengan HIV negative : 1,2 juta (1,1 – 1,3 juta), Kasus meninggal dengan HIV positif : 208.000 (177.000 - 242.000) (WHO.2020).



Gambar 1. Perkiraan Insiden *MTB* di dunia (WHO, 2021)

Regio Asia Tenggara masih menjadi penyumbang kasus TB tertinggi dengan 44% kasus, kemudian Afrika.25% kasus dan regio Pasifik Barat dengan 18.% kasus. Dua pertiga dari seluruh kasus *MTB* global disumbangkan oleh 8 negara yaitu India dengan 26%, Indonesia 8,5%, Cina 8,4%, Filipina 6%, Pakistan 5,7%, Nigeria 4,4%, Bangladesh 3,6%, dan Afrika Selatan 3,6%. Dan sebanyak 8,2% kasus *MTB* adalah HIV positif.

Pada tahun.2019, diperkirakan sebanyak 3,3 % dari *MTB* Paru kasus baru dan 18% dari *TB* Paru dengan riwayat pengobatan *TB* sebelumnya merupakan *TB* multidrug-resistant atau rifampicin-resistant (*TB* MDR) dengan jumlah absolut sebanyak 465.000 (400.000 – 535.000) kasus *TB.MDR* baru., (WHO 2020).

Pada tahun 2019 di Indonesia terdapat 845.000 (770.000 – 923.000) kasus baru *MTB*, sebanyak 19.000 kasus baru di antaranya merupakan kasus *MTB* dengan HIV positif. Diperkirakan terdapat 92.000 kematian pada kasus *MTB* dengan HIV negatif dan 4.700 kematian pada pasien *MTB* dengan HIV positif (WHO., 2020).

2.1.2. Etiologi

Penyakit *Tuberculosis* adalah suatu kondisi penyakit yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium Tuberculosis* (*MTB*). *MTB* mewakili kelas bakteri yang sudah ada di permukaan bumi bertahun-tahun lamanya dan beradaptasi dengan sebagian besar lingkungan terestrial seperti air, tanah, debu, dan udara. *MTB* termasuk dalam famili *Mycobacteriaceae* dan ordo *Actinomyecetale*. Kelompok ini mencakup *Mycobacterium Tuberculosis*, *Mycobacteria bovis*, *Mycobacteria africanum*, *Mycobacteria microti* dan *Mycobacteria canettii*. Bakteri yang utama menyebabkan penyakit TBC adalah *Micobacterium Tuberculosis* (*Highsmith et al.,2018*).

Penyakit menular *Tuberculosis* paru ini disebabkan oleh bakteri tipe *Mycobacterium Tuberculosis humanus* berbentuk batang, yaitu bakteri aerob obligat yang tidak memiliki endospora dan kapsul, tidak motil, bersifat Gram-positif, dan tumbuh lambat antara dua sampai enam puluh hari pada suhu 37 °C. Asam lemak menyusun sebagian besar kuman (lipid). Kuman dilindungi oleh lipid bahkan dari zat asam (Gannika.Lenny.2016). untuk mewarnai kuman ini cukup sulit tetapi sekali diwarnai, warna yang dihasilakn sangat baik dan dan sulit untuk melunturkannya, bahkan dengan

asam dan alkohol. Mycobacterium ini kemudian dikenal sebagai Bakteri Tahan Asam. (BTA) (Jawets, *et al.*, 2012).

Sel bakteri ini merespons dengan pewarna bermuatan positif karena kaya akan asam amino dan mengandung muatan negatif seperti fosfat. Pewarna asam digunakan sebagai pewarna kontras untuk mewarnai latar belakang karena tidak mewarnai sel bakteri. Semua bakteri diwarnai secara merata oleh pewarna dasar, kecuali RNA sitoplasma, yang dihancurkan terlebih dahulu. Bakteri tahan asam adalah bakteri yang setelah dihilangkan warnanya oleh asam klorida dalam alkohol, masih mampu mengikat karbokol fuchsin. Bakteri merah adalah bakteri tahan asam; bakteri lain memiliki warna yang kontras (Syahrini , 2010).



*Gambar 2. Ilustrasi paru-paru pasien pengidap Tuberkulosis.
Sumber Garcel H.G.2018*

Bakteri ini dapat bertahan hidup dalam keadaan udara kering maupun dalam keadaan dingin (mampu bertahan bertahun-tahun dalam lemari es). Kondisi ini terjadi karena MTB berada dalam kondisi dormant. Dari sifat dormant ini kuman dapat bangkit kembali dan menjadikan MTB aktif kembali. Sifat lain dari MTB adalah dapat hidup dalam kondisi aerob. Hal ini menunjukkan bahwa MTB lebih senang pada jaringan yang memiliki kandungan oksigen yang tinggi. Tekanan oksigen pada bagian apikal paru-paru lebih tinggi dari pada bagian lainnya, sehingga bagian apikal ini merupakan tempat predileksi penyakit MTB (Gannika.Lenny.2016).

MTB paru adalah penyakit infeksi yang penting saluran pada pernafasan. *Basil Mycobacterium* akan masuk kedalam jaringan paru-paru melewati saluran pernafasan (*droplet infection*) sampai ke *alveoli*, maka terjadilah infeksi primer (*ghon*) yang selanjutnya menyebar kedalam kelenjar getah bening setempat dan terbentuklah primer kompleks. Keduanya juga dinamakan *MTB* primer, yang Sebagian besar akan mengalami penyembuhan. *MTB* paru primer, peradangannya terjadi sebelum tubuh memiliki system kekebalan spesifik terhadap kuman *MTB* yang biasanya akan didapatkan pada usia 1-3 tahun. Sedangkan terjadinya peradangan pada jaringan paru-paru karena penularan yang berulang maka didalam tubuh akan terbentuk system kekebalan yang spesifik terhadap *MTB* yang juga disebut *MTB* post primer (*reinfection*) (Gannika Lenny.,2016).

2.1.3. Cara penularan

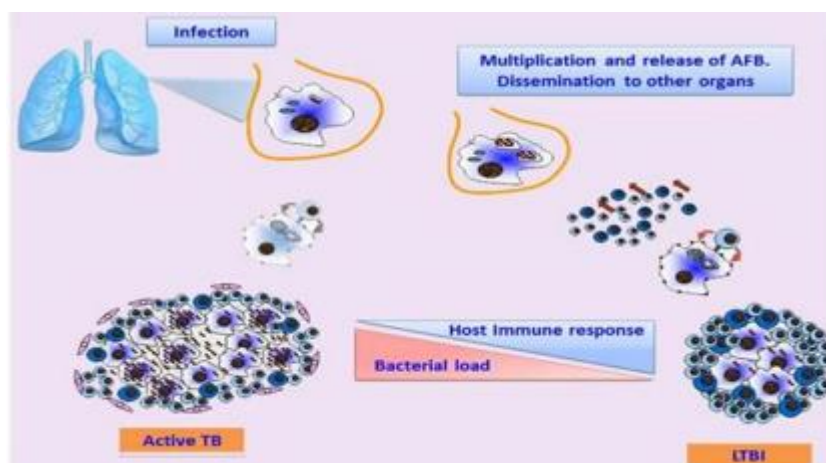
Proses penularan *MTB* sangat dipengaruhi oleh padatnya lingkungan hidup di area perkotaan sehingga mempermudah proses infeksi dan peningkat jumlah kasus *MTB*. Dibandingkan organ lain, *MTB* paru merupakan manifestasi klinis infeksi *MTB* yang paling umum karena biasanya didapat melalui inhalasi. Cara penularan penyakit ini yang paling umum adalah dengan menghirup droplet nuklei basil, terutama yang berasal dari pasien *MTB* paru yang batuk darah atau dahak yang mengandung basil tahan asam.(BTA). Inokulasi langsung dapat digunakan untuk menularkan *MTB* melalui kulit atau jaringan lunak. Infeksi *Mycobacterium bovis* dapat disebabkan oleh susu yang terkontaminasi atau tidak disterilkan dengan benar.

2.1.4. Pathogenesis

Terjadinya penularan TB melalui inhalasi *droplet nuklei* yang mengandung basil *MTB* (penyebaran aerosol). droplet yang mengandung *MTB* menyebar ketika pasien TBC paru aktif batuk dengan basil yang dapat melayang

beberapa jam di kondisi udara tertentu. . Faktor-faktor yang mempengaruhi kemungkinan penularan termasuk jumlah basil dari sumber kasus (sputum BTA positif atau rongga paru pada radiografi dada), serta kedekatan dan durasi paparan. Penularan berkurang secara dramatis dan cepat dengan pengobatan yang efektif . Secara umum, risiko infeksi diantara pasien TB yang kontak serumah adalah 30 % (Dorothe Heemskerk *et al.*,2015).

Selanjutnya, droplet yang mengandung *MTB* masuk dalam alveoli paru. Jika lolos dari system imun tubuh, maka bakteri akan masuk ke dalam *Makrofag alveolar* dan bereplikasi, Kemudian tersebar menuju jaringan dan organ lain melalui aliran darah serta limfatik. Replikasi *MTB* akan terus berlangsung dan membentuk koloni seiring semakin menurunnya imunitas tubuh (Glaziou *et al.*, 2019).



Gambar 3. Patogenesis *MTB* (Shastri, *et al.*, 2018).

Dari fokus *primer*, bakteri *MTB* menyebar melalui saluran limfa menuju kelenjar limfa regional, yaitu kelenjar limfa yang mempunyai saluran limfa ke lokasi fokus *primer*. Penyebaran kuman di saluran limfa (*limfangitis*) dan

di kelenjar limfa (*limfadenitis*) yang terinfeksi akan menyebabkan inflamasi. Kelenjar getah bening parakiliaris akan terpengaruh jika penekanan utama berada di lobus paru bawah atau tengah, namun kelenjar getah bening paratrakeal akan terpengaruh jika fokus utama berada di apeks paru. Fokus utamanya, pembengkakan kelenjar getah bening lokal (*limfadenitis*), dan peradangan saluran limfatik (*limfangitis*) yang semuanya merupakan kompleks utama.

Masa inkubasi MTB adalah lamanya waktu yang diperlukan sejak masuknya kuman MTB hingga kompleks utama terbentuk sempurna. Berbeda dengan masa inkubasi proses infeksi lain, masa inkubasi M.tb lebih lama hingga timbulnya gejala penyakit. MTB biasanya memiliki masa inkubasi 4 hingga 8 minggu, berkisar antara 2 hingga 12 minggu. Kuman berkembang sepanjang masa inkubasi hingga mencapai jumlah 10³–10⁴, yang cukup untuk memicu respons imun seluler (Retno AW., 2015).

Bakteri MTB berkembang biak secara logaritmik sepanjang beberapa minggu pertama proses infeksi, menyebabkan jaringan tubuh yang sebelumnya tidak sensitif terhadap tuberkulin menjadi lebih sensitif. Dikatakan bahwa infeksi MTB primer terjadi ketika kompleks primer ini terbentuk. Hal ini ditandai dengan berkembangnya hipersensitivitas terhadap protein yang berhubungan dengan MTB, yaitu munculnya hasil tes tuberkulin positif. Uji tuberkulin masih negative selama masa inkubasi. Pertahanan seluler tubuh terhadap MTB telah berkembang setelah kompleks primer terbentuk. Setelah sistem kekebalan seluler matang, pertumbuhan kuman MTB sering kali berakhir pada orang dengan sistem kekebalan tubuh yang sehat. Namun, bakteri MTB memiliki peluang kecil untuk bertahan hidup di granuloma. Setiap bakteri MTB baru yang masuk ke alveoli akan langsung musnah jika imunitas seluler sudah berkembang (Retno AW 2015).

Fokus primer pada jaringan paru seringkali mengalami resolusi lengkap setelah berkembangnya imunitas seluler dan berkembang menjadi fibrosis

atau kalsifikasi setelah melalui kasus nekrosis dan enkapsulasi. Fibrosis dan enkapsulasi juga akan terjadi pada kelenjar getah bening regional, namun pemulihan biasanya kurang sempurna dibandingkan fokus pada jaringan paru-paru. Bakteri MTB dapat bertahan dan hidup di kelenjar tersebut selama bertahun-tahun.

Komplikasi juga bisa terjadi pada kompleks primer. Kelenjar getah bening regional atau fokus paru mungkin menjadi sumber komplikasi. Fokus utama paru-paru akan tumbuh, mengakibatkan pneumonitis atau radang selaput dada yang terlokalisasi. Inti lesi akan membentuk perkijuan dan keluar melalui bronkus pada kasus nekrosis kasus yang parah, sehingga menciptakan lubang di jaringan paru-paru. Respon inflamasi yang terus menerus akan menyebabkan kelenjar getah bening hilus atau paratrakeal, yang semula berukuran normal pada awal infeksi, mengalami pembengkakan. Obstruksi bronkus mungkin terjadi. Tekanan dari luar dapat menyebabkan oklusi parsial pada bronkus, yang dapat menyebabkan atelektasis. MTB endobronkial atau perkembangan fistula dapat terjadi akibat kelenjar yang meradang dan nekrotik yang merusak dan mengikis dinding bronkus. Massa kiju dapat menimbulkan penyumbatan total pada bronkus yang menyebabkan pneumonitis dan atelektasis (Retno AW 2015).

Sebelum imunitas seluler terbentuk, pada masa inkubasi dapat terjadi penyebaran limfogen dan hematogen. Ketika kuman berkembang biak secara limfogen, mereka menciptakan kompleks utama dengan melakukan perjalanan ke kelenjar getah bening lokal. Sedangkan bakteri MTB berpindah ke seluruh tubuh melalui penyebaran hematogen yang terjadi saat masuk ke aliran darah. Istilah penyakit sistemik mengacu pada MTB karena penyebarannya secara hematogen.

Penyebaran hamatogenik secara tersembunyi adalah salah satu cara umum penyebaran hamatogen. Dengan cara ini, bakteri MTB berkembang biak secara perlahan dan tidak menentu tanpa menimbulkan gejala klinis.

Bakteri MTB selanjutnya akan menyebar ke seluruh organ tubuh. Selain itu, virus ini sering kali menyebar melalui arteri darah ke organ-organ termasuk ginjal, otak, tulang, dan paru-paru—terutama lobus atas atau ujung paru-paru. Di beberapa lokasi tersebut, kuman MTB akan berkembang biak dan membentuk koloni kuman sebelum berkembangnya imunitas seluler (Retno AW., 2015).

MTB akan terus ada dalam keadaan laten di koloni yang tercipta, yang perluasannya kemudian dibatasi oleh imunitas seluler. Kondisi ini biasanya tidak langsung menyebabkan penyakit, tetapi sangat berpotensi menjadi fokus yang aktif kembali. Fokus potensial di apkes paru disebut sebagai Fokus Ghon. Fokus MTB ini dapat aktif kembali beberapa tahun kemudian dan menyebabkan penyakit MTB pada organ terkait, seperti meningitis, TBC tulang, dan yang lainnya jika sistem kekebalan tubuh melemah.

Penyebaran hematogen bentuk yang lainnya adalah dengan penyebaran hematogenik generalisata akut (acute generalized hematogenic spread). Pada bentuk ini, kuman MTB banyak yang masuk dan menyebar ke seluruh tubuh melalui darah. Hal ini dapat menyebabkan timbulnya gejala klinis akut penyakit MTB, yang disebut MTB diseminata. MTB diseminata ini biasanya timbul dalam waktu dua sampai enam bulan setelah terjadinya infeksi. Jumlah dan patogenisitas kuman MTB yang beredar serta frekuensi penyebaran berulang dapat menentukan kapan gejala penyakit akan mulai muncul. Ketika sistem kekebalan tubuh, seperti anak-anak, tidak mampu melawan infeksi MTB secara efektif, maka timbullah perluasan infeksi MTB. TB milier disebabkan oleh penyebaran beberapa bakteri berbeda secara akut, luas, dan hematogen. Cara ini akan menghasilkan tuberkel berukuran yang hampir sama. Kata "miliary" mengacu pada lesi tersebar yang menyerupai biji millet. Secara anatomi, lesi ini berupa nodul kuning berukuran 1-3 mm yang secara histologis merupakan granuloma (Retno AW., 2015).

Penyebaran hematogen yang berkepanjangan ini merupakan jenis penyebaran hematogen yang jarang terjadi. Ketika fokus infeksi menyebar ke saluran pembuluh darah di sekitarnya, banyak bakteri MTB yang masuk dan bersirkulasi di dalam darah sehingga menyebabkan penyebaran tersebut. Secara klinis, penyebaran hematogenik global akut dan penyakit MTB yang disebabkan oleh bentuk penularan ini tidak dapat dibedakan satu sama lain, dan hal ini mungkin terjadi berulang kali.

2.1.5. Gejala Klinis

Penyakit *MTB* sering disebut sebagai *the great imitator* yaitu suatu kondisi penyakit yang memiliki banyak persamaan dengan penyakit lain pada umumnya, serta memberikan gejala yang biasa seperti demam dan lemas. Beberapa pasien TB mengalami gejala yang tidak jelas sehingga sering diabaikan dan kadang-kadang bersifat *asimtomatik*.

Gambaran klinik *MTB* Paru dapat dibagi menjadi 3 golongan: (Lenny Gannika., 2016).

a. Gejala *respiratorik* meliputi:

1. Batuk

Batuk adalah kondisi yang paling sering dilaporkan dan terjadi pada awal penyakit. Ini tidak efektif pada awalnya dan kemudian menimbulkan dahak, yang biasanya bercampur dengan darah jika terjadi cedera jaringan paru.

2. Batuk darah

Dahak biasanya mengandung berbagai bentuk darah yang keluar, seperti darah segar dalam jumlah besar, gumpalan darah, atau guratan atau bercak darah. muntah darah akibat pecahnya pembuluh darah.

3. Sesak Napas

Gejala ini muncul ketika parenkim paru mengalami kerusakan parah atau ketika terdapat kondisi lain, seperti efusi pleura, pneumotoraks, anemia, dan lain-lain.

4. Nyeri dada

Pada MTB Paru, nyeri pleuritik ringan muncul disertai rasa tidak nyaman di dada. Ketika sistem saraf pleura rusak, gejala-gejala ini akan muncul.

b. Gejala sistemik meliputi:

1. Demam.

Gejala ini umum terjadi dan biasanya muncul pada sore atau malam hari. Penyakit ini mirip dengan demam influenza yang timbul hilang.

2. Gejala sistemik lain.

Berkeringat di malam hari, anoreksia, penurunan berat badan, dan kelelahan adalah tanda dan gejala sistemik lainnya. Gejala pneumonia sering kali timbul dalam beberapa minggu hingga bulan, namun terkadang dapat muncul secara tiba-tiba dengan gejala seperti batuk, demam, dan sesak napas.

3. Gejala klinis Haemoptoe

Untuk memastikan bahwa perdarahan berasal dari nasofaring, kita harus membedakan hal berikut:

a. Batuk darah

Darah dibatukkan dengan rasa terbakar di tenggorokan. darah merah segar dan berbusa digabungkan darah yang asam. Terkadang, anemia dapat terjadi.

b. Muntah darah

Rasa mual menyebabkan darah dimuntahkan bercampur sisa makanan dengan rasa asam, hal ini dapat menyebabkan anemia.

c. Epistaksis

Darah yang menetes melalui hidung atau kadang batuk yang mengeluarkan tetes darah yang asam, hal ini jarang menyebabkan anemia.

2.1.6. Diagnosis

Pasien dengan MTB paru biasanya batuk berdahak selama dua sampai tiga minggu atau lebih. Gejala tambahan yang mungkin muncul setelah batuk

antara lain dahak yang mengandung darah, batuk darah, sesak napas, lemas, nafsu makan berkurang, berat badan menurun, malaise, keringat malam tanpa aktivitas, dan demam yang berlangsung lebih dari sebulan. Selain MTB, penyakit paru-paru lainnya seperti bronkiektasis, bronkitis kronis, asma, kanker paru-paru, dan lain-lain juga dapat muncul dengan gejala-gejala tersebut di atas.

Jika seseorang dicurigai terinfeksi oleh penyakit *MTB*, untuk menegakkan diagnostik maka hal yang harus dilakukan adalah :

a. Riwayat Medis

Dengan menggunakan teknik anamnesis, riwayat kesehatan pasien dapat diketahui sehubungan dengan gejala yang mereka alami saat ini serta potensi paparan terhadap orang lain yang mengidap penyakit MTB yang menular. Selain itu, Anda juga harus menanyakan riwayat penyakit MTB Anda sebelumnya. Dokter mempunyai pilihan untuk membuka kembali berkas medis pasien dalam situasi ini. Penting juga untuk menentukan apakah pasien telah menyelesaikan terapi MTB mereka sepenuhnya atau apakah mereka menunjukkan resistensi obat, terutama pada mereka yang mempunyai riwayat MTB. Penting juga untuk menanyakan penyakit pasien saat ini dan sejumlah faktor risiko yang meningkatkan kemungkinan berkembangnya MTB.

b. Pemeriksaan Fisik

Penderita MTB biasanya mempunyai kelainan paru pada daerah lobus superior, khususnya pada segmen apeks dan posterior, serta pada daerah apeks lobus inferior. Pada pemeriksaan fisik, daerah paru yang mengalami kelainan dapat diketahui melalui bunyi napas bronkial, bunyi amforik, bunyi napas lemah, ronki basah, serta gejala retraksi paru, diafragma, dan mediastinum. Otot interkostal sering mengalami atrofi dan retraksi pada MTB paru stadium lanjut dengan fibrosis parah. Mediastinum atau isi paru-paru di sekitarnya tertarik ke bagian paru-paru yang sakit seiring penurunannya.

c. Tes Khusus Infeksi *MTB*

Keputusan tes mana yang akan digunakan untuk mengidentifikasi infeksi yang disebabkan oleh *M. Tuberculosis* didasarkan pada alasan dan tujuan tes, kepraktisan, dan total biayanya. Ada dua prosedur tes *MTB* yang berbeda, termasuk:

1. Mantoux Tuberculin Skin Test (TST)

Di bawah kulit pasien, komponen tuberkulin disuntikkan selama tes TST. Jika pasien mengidap *M. Tuberculosis*, reaksi hipersensitivitas akan bermanifestasi di tempat suntikan sebagai pembengkakan yang keras (indurasi). Setelah 2 hingga 8 minggu setelah infeksi pertama, tes ini akan menunjukkan reaksi.

2. Interferon Gamma Release Assay (IGRAs)

Tes IGRA mengukur respon imun terhadap protein *MTB* dalam darah lengkap untuk mengidentifikasi adanya infeksi *MTB*. Penyakit Laten TB dan aktif TB tidak dapat dibedakan dengan tes IGRA. Tes IGRA dapat digunakan untuk memantau pasien atau untuk mengetahui pasien yang akan mendapat manfaat dari terapi, seperti mereka yang sedang atau akan lebih mungkin tertular *M. Tuberculosis* dan mengembangkan penyakit *MTB*.

3. Pemeriksaan Bakteriologis

Analisis bakteriologis adalah tes pendukung yang penting untuk mengidentifikasi *MTB*. Cairan serebrospinal, urin, atau dahak adalah contoh spesimen klinis yang dapat digunakan. Di laboratorium yang mendukung diagnosis *MTB*, spesimen akan diperiksa dan dikultur. Langkah-langkah analisis bakteriologis adalah sebagai berikut:

a) Bahan pemeriksaan

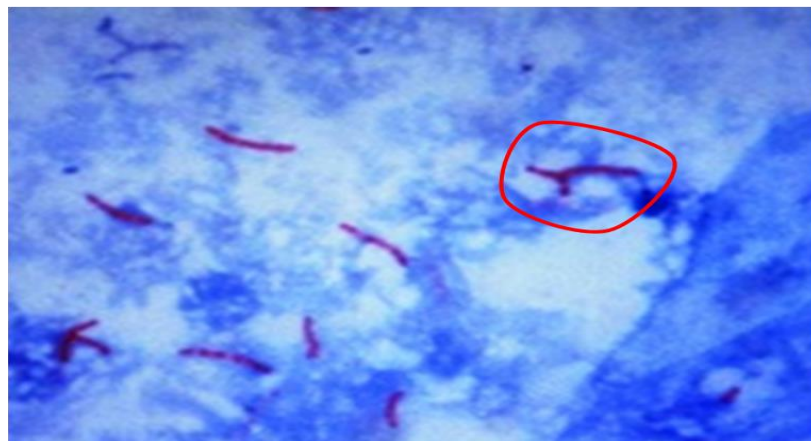
Identifikasi kuman TBC melalui pemeriksaan bakteri sangat penting untuk menegakkan diagnosis. Dahak, cairan pleura, cairan otak, bilas bronkoalveolar (BAL), bilas lambung, bilas bronkus, urin, feses, dan

biopsi jaringan (termasuk biopsi jarum halus/BJH) semuanya dapat menjadi sumber bahan pemeriksaan bakteriologis ini.

b) Pengecatan Basil Tahan Asam (BTA) serta membaca hasil.

Menemukan bakteri TBC merupakan tujuan pemeriksaan bakteriologis. Biasanya, dahak digunakan sebagai sumber sampel tes, yang dikumpulkan setiap pagi selama tiga hari berturut-turut. Dahak juga boleh diambil pagi hari (SPS). Langkah selanjutnya adalah melakukan pewarnaan Ziehl-Neelsen yang sangat spesifik pada dahak untuk mengidentifikasi *Mycobacterium*. Namun analisis ini tidak mampu membedakan kuman MTB dengan basil tahan asam lainnya.

Apabila salah satu atau kedua sampel pemeriksaan dahak menunjukkan hasil positif basil tahan asam (BTA), maka pemeriksaan dianggap positif. Apabila kedua pemeriksaan dahak menghasilkan temuan BTA negatif, maka pemeriksaan dikatakan negatif. Tes bakteriologis cukup terjangkau, cepat, dan membantu dalam mengidentifikasi TB paru, namun karena sensitivitas dan spesifisitasnya yang terbatas, tes ini juga dapat menghasilkan hasil positif atau negatif palsu.



Gambar 4. Pengecatan BTA, BTA Positif Tampak Bakteri Bentuk Batang Berwarna Merah. Sumber <http://www.analiskesehatanatlm.com>

c) Deteksi langsung *MTB* dengan metode *Nucleic Acid Amplification* (NAA) *Gene Xpert MTB/ RIF Assay* adalah metode pemeriksaan yang memanfaatkan amplifikasi *polymerase chain reaction* (PCR) *real time*

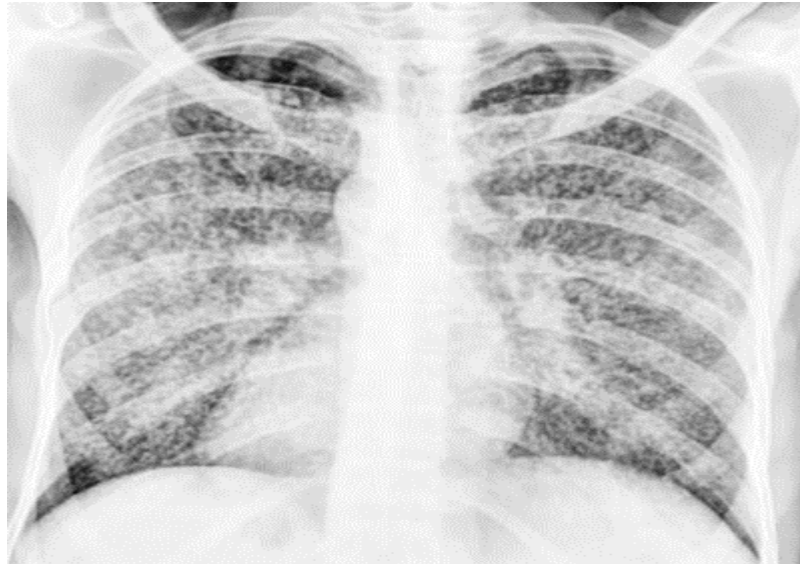
multiplex. Pemeriksaan ini dapat mengidentifikasi bakteri berdasarkan teknik DNA molekular. Tes ini merupakan prosedur diagnostik cepat yang memiliki sensitivitas hingga 98%, terutama untuk mencari resistensi rifampisin. Pemeriksaan yang menggunakan RNA ribosom dan PCR DNA ini dapat selesai dengan waktu yang singkat yaitu sekitar 1 - 2 jam.

d) Kultur dan identifikasi spesimen.

Minimal 10 hingga 100 basil ditemukan dalam kultur dahak, yang merupakan tes diagnostik yang sangat sensitif untuk mengidentifikasi MTB. Kultur dahak merupakan pemeriksaan standar baku emas untuk diagnosis MTB paru karena memiliki spesifisitas >99%. Namun tes ini mungkin memerlukan waktu hingga dua minggu untuk memberikan temuan.

e) Radiologi.

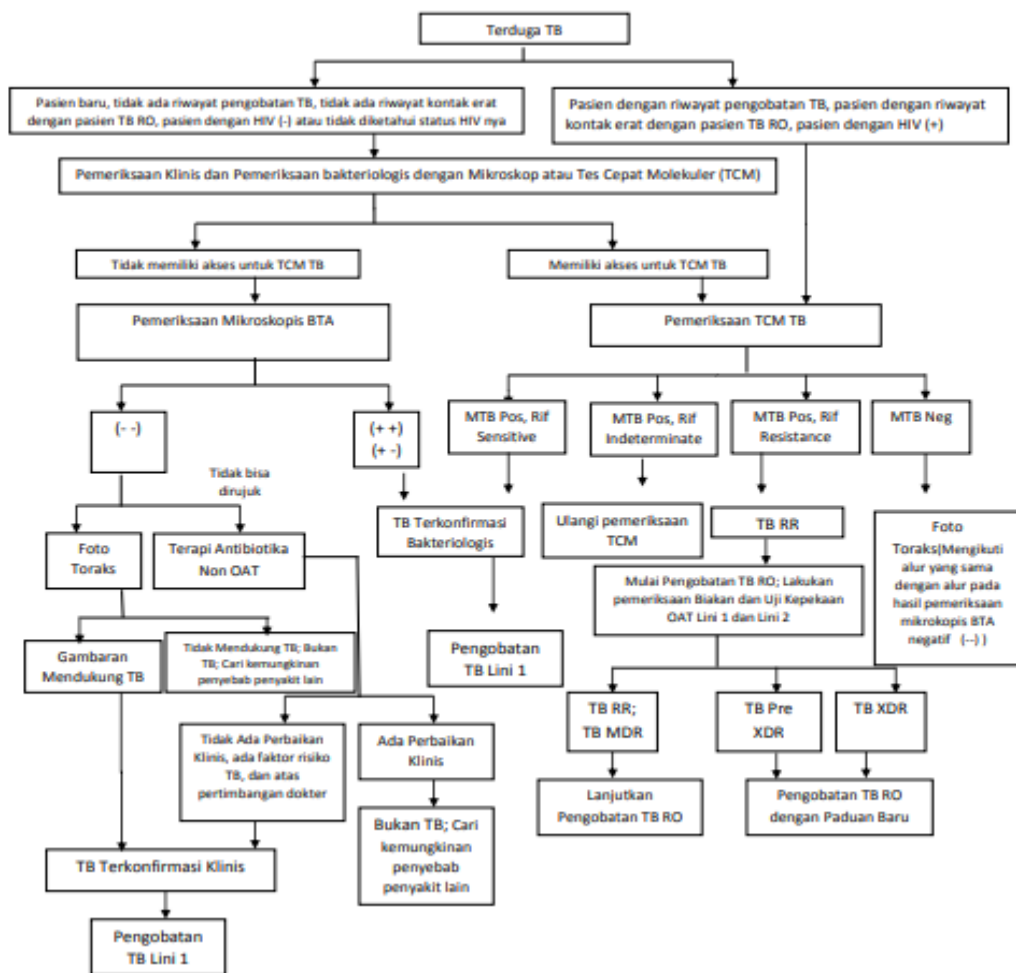
Rontgen dada sering kali dilakukan dengan orientasi lateral, lordotik atas, dan miring untuk diagnosis radiologi, serta dengan CT scan dan MRI. Meskipun dapat terjadi dimana saja di paru-paru, MTB primer sering kali terdeteksi di bagian bawah paru-paru. Bercak keruh dengan tepi kabur adalah gejala utama penyakit pada tahap awal. Tuberkuloma adalah bayangan menyerupai lingkaran dengan batas jelas yang terjadi ketika lesi ditutupi jaringan ikat. Sifat aerobik organisme tercermin dalam pencitraan MTB yang diaktifkan kembali, yang memiliki infiltrat menonjol dan tekanan parsial oksigen lebih besar di zona paru bagian atas. Lesi akibat penyakit yang tidak aktif dapat menetap pada pasien sepanjang hidupnya. (Setiati et al., 2014).



*Gambar 5. Foto Ronsen Toraks dengan Kaviti pada Lobus Inferior Paru.
Sumber. Vohra.S et al.,2023*

2.1.7. Alur diagnostic MTB di Indonesia

Sesuai Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 67 Tahun 2016, alur diagnostik MTB dan MTB RO dilakukan terhadap seluruh kasus suspek MTB dan MTB RO, kasus suspek MTB pada anak di bawah umur, kasus suspek MTB dengan riwayat penyakit penyerta (HIV, DM, atau penyakit penyerta lainnya), dan kasus dugaan MTB luar paru. Prosedur diagnosis adalah sebagai berikut:



Gambar 6. Alur diagnostic MTB di Indonesia kemenkes 2017

Prinsip diagnosis MTB: Pemeriksaan bakteriologis diperlukan untuk menegaskan diagnosis MTB paru pada orang dewasa terlebih dahulu

- a. Mikroskopis, TCM, dan kultur merupakan pemeriksaan bakteriologis yang dimaksud.

- b. Pemeriksaan TCM dilakukan untuk memastikan diagnosis MTB, dan pemeriksaan mikroskopis masih digunakan untuk melacak efektivitas terapi.
- c. Mendiagnosis *MTB* hanya berdasarkan pemeriksaan foto toraks saja tidak dapat menjadi jaminan. Rontgen dada dapat mendiagnosis MTB paru secara berlebihan atau kurang mendiagnosis karena tidak selalu menunjukkan gambaran yang jelas tentang kondisi tersebut.
- d. Pemeriksaan serologis saja dalam mendiagnosis *MTB* tidak dibenarkan.

2.1.8. Faktor Risiko

Faktor resiko yang berhubungan dengan kejadian *MTB* paru pada usia produktif di Indonesia tahun 2013 (Nurjana.,2015) yaitu:

- a. Tingkat pendidikan
Pendidikan dan pemahaman tentang penyakit yang diderita seseorang sangat erat kaitannya. Masyarakat yang berpendidikan tinggi akan lebih sadar akan pilihan gaya hidup sehat yang dapat membantu menghindari MTB dan akan lebih proaktif dalam mencari pengobatan jika mereka terinfeksi.
- b. Status sosial dan ekonomi
Pasien dengan keadaan keuangan yang baik akan berperilaku berbeda dibandingkan pasien dengan keadaan keuangan yang buruk terkait dalam penanganan penyakit. Keadaan hidup, kepadatan penduduk, dan lingkungan perumahan semuanya terkait langsung dengan kedudukan sosial dan ekonomi. Risiko seseorang terkena MTB meningkat secara signifikan karena status sosial dan ekonomi yang rendah.
- c. Polusi Udara
Partikel yang dapat memicu peradangan, menghambat aktivitas makrofag, dan menurunkan kekebalan tubuh terkait erat dengan

polusi udara. Zat-zat ini termasuk formaldehida, benzopyrene, oksida nitrat, karbon monoksida, dan sulfur oksida. Bahaya jangka panjang dari partikel-partikel ini yang dapat menurunkan kekebalan tubuh dapat meningkatkan kemungkinan tertular MTB.

d. Perokok aktif

Jika dibandingkan dengan bukan perokok dan perokok pasif, risikonya lebih besar terjadi pada kelompok perokok aktif. Tar dan nikotin adalah dua komponen berbahaya dari asap rokok yang telah terbukti menghambat sistem kekebalan tubuh dengan melemahkan pertahanan tubuh dan membuat mereka lebih rentan terhadap infeksi.

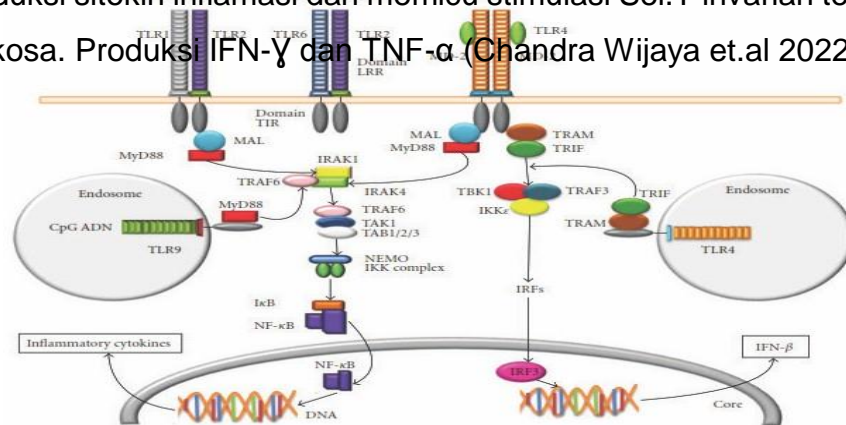
2.1.9. Peran Imunitas Terhadap *MTB*

Secara alami, respon imun tubuh terhadap MTB meliputi komponen seluler, khususnya sel epitel saluran napas, makrofag, sel dendritik, sel NK, neutrofil, dan komponen humoral, sel komplemen, dan sitokin. Tingkat keparahan klinis infeksi MTB merupakan manifestasi dari ketidakmampuan sistem imun bawaan untuk menghilangkan bakteri MTB (Demartino.M. et al., 2019).

a. Sel epitel saluran nafas

Sel yang pertama kali berinteraksi dengan MTB ketika memasuki saluran pernafasan adalah sel epitel pernafasan, yang fungsi utamanya adalah sebagai penghalang fisik dan juga memiliki fungsi kekebalan tubuh dengan menghasilkan molekul resistensi bakteri, spesies oksidatif reaktif (ROS), oksida nitrat (NO), dan sitokin, serta kemokin proinflamasi. Sel-sel yang membentuk epitel saluran napas ini juga disebut sel imun "non-profesional". Epitel alveolar tipe II memungkinkan internalisasi MTB dalam percobaan in vitro melalui protein atau sekresi permukaan sel pin yang kemudian mengaktifkan sel. Tambahan. Penambahan C3 pada serum akan mengopsonisasi permukaan MTB sehingga mudah dikenali oleh makrofag. Pada infeksi MTB, sel epitel akan mengekspresikan pola pengenalan

reseptor (PRRs) seperti TLR dan beberapa protein lainnya yang penting untuk mengenali patogen serta mengikat melalui sistem kekebalan tubuh. Sel epitel saluran napas dapat mendeteksi keberadaan patogen melalui PRR, yang kemudian dapat mengubah komposisi cairan di permukaan saluran napas. PRR menginduksi produksi sitokin inflamasi dan memicu stimulasi Sel.T invarian terkait mukosa. Produksi IFN- γ dan TNF- α (Chandra Wijaya et.al 2022).



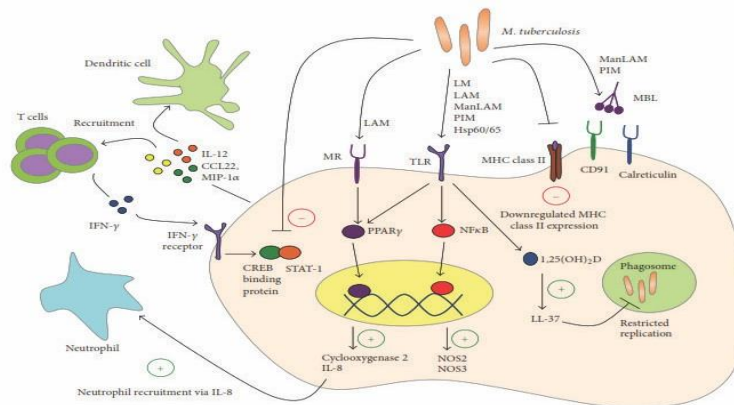
Gambar 7. Mekanisme respon imun alamiah Pertahanan Tubuh terhadap MTB pada sel epitel saluran napas. Sumber Chandra Wijaya et.al 2022)

b. Makrofag

Setelah mencapai paru-paru, patogen MTB akan bertemu dengan sel makrofag alveolar. Makrofag merupakan sel imun lini pertama pada infeksi MTB, namun sebenarnya sel ini melindungi bakteri MTB dengan menghindari mekanisme tersebut. mekanisme pertahanan sel inang oleh makrofag, termasuk fusi fagolisosom, rekrutmen enzim hidrolitik lisosom, pembentukan oksigen reaktif dan spesies nitrosatif, apoptosis, dan presentasi antigen (Echeverria-Valencia , et.al 2018).Makrofag mungkin merupakan tempat utama replikasi bakteri MTB pada awal infeksi dan berfungsi sebagai reservoir bagi bakteri yang bertahan dalam granuloma pada infeksi kronis. Makrofag yang terkait dengan infeksi M.tb memiliki fungsi fagositosis, merangsang produksi antibiotik, dan merespons

interferon gamma (IFN-g). Makrofag menjalankan fungsinya bersama dengan beberapa reseptor pada permukaan sel (Sia.J.K 2015). Setelah terhirup oleh inang, hanya sedikit (10%) kuman tb sampai kebronkiolus dan.alveoli (Philips JA 2012). dan berinteraksi-dengan berbagai-reseptor pada makrofag inang seperti reseptor Fc (FcR), reseptor komplemen (CR), reseptor protein surfaktan, reseptor mannose makrofag (MMR), dectin-1, dectin-2, DC-SIGN, Nods dan Toll-like reseptor (TLR), terutama TLR2/4-pada-makrofag. Reseptor-makrofag mengenali ligan M.tb seperti lipoarabinomannans (LAM), lipomannans (LM), fosfatidylinositol mannosides (PIM), dan heat shockprotein (HSP). Beberapa reseptor pada makrofag berinteraksi dengan M.tb, terutama reseptor permukaan seperti reseptor lektin tipe C (CLRs), reseptor mirip Toll (TLRs), reseptor pemulung, dan reseptor komplemen (Demartino.M 2019).

Makrofag menarik sel kekebalan ke tempat infeksi dan menghentikan perkembangbiakan bakteri. Makrofag terlibat dalam proses fagositosis dan memicu banyak jalur sinyal, termasuk yang melibatkan reseptor manosa dan lektin transmembran tipe C. Reseptor ini berikatan dengan lipoarabinomannan, dan kemudian memicu produksi efektor NF-gB dan proliferasi peroksisom. Tujuan gamma reseptor makrofag (PPARg) adalah untuk meningkatkan sintesis peptida antimikroba. Peptida antimikroba, seperti LL-37, berdampak pada perekrutan dan replikasi bakteri selain mengaktifkan Sel.T, sel dendritik, dan neutrofil. Mereka juga mempunyai peran efektor dan pemberi sinyal. Penyebab M.tb menurunkan ekspresi-MHC kelas II pada permukaan makrofag, kemudian menghambat interaksi antara antigen dan limfosit T spesifik. Di sisi lain, M.tb juga-mempengaruhi-sinyal-IFN-g Sel.T, yang penting untuk meningkatkan kemampuan antibakteri makrofag-selama infeksi. (gambar 8) (Sia.J.K 2015).



Gambar 8. Mekanisme Pertahanan tubuh terhadap MTB pada Makrofag. (Sumber Sia.J.K 2015)

c. Neutrofil

Neutrofil menjalankan fungsi efekturnya dengan melepaskan zat antibakteri potensial seperti $TNF-\alpha$, spesies oksigen reaktif, peptida antibakteri, pembentukan perangkap ekstraseluler (NET's). eforosisis sel myeloid yang terinfeksi serta membantu sel dendrik mengaktifkan respon Sel.T (Chandra Wijaya et al. 2022).

Di sisi lain, neutrofil juga mempengaruhi produksi IL.10, suatu sitokin anti inflamasi yang membatasi efek antibakteri. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa neutrofil pada tahap akhir infeksi dapat menyebabkan perubahan patologis dan mempengaruhi perkembangan penyakit pada manusia. Penurunan fungsi paru-paru, disintegrasi granuloma, dan nekrosis paru-paru semuanya disebabkan langsung oleh neutrofil. Interferon gamma mengatur perekrutan dan aktivitas neutrofil melalui penghambatan IL.1 serta IL.17 (Chandra Wijaya et.al 2022).

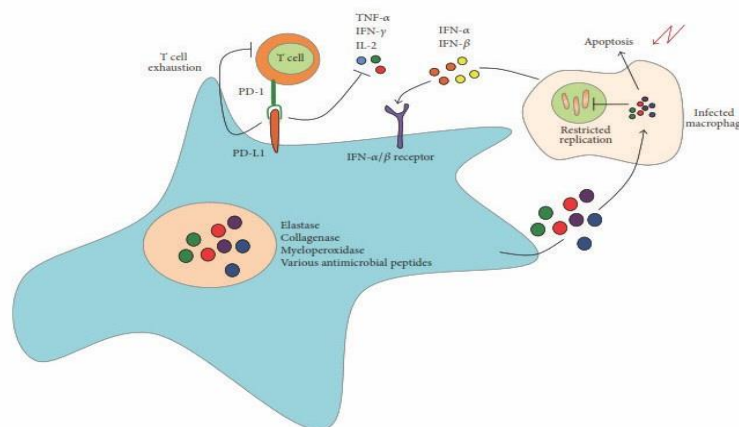
Selama bersirkulasi, Karena aktivitas sitokin yang memicu aktivasi neutrofil, maka neutrofil dapat bermigrasi ke jaringan yang terkontaminasi seperti parenkim paru., yang kemudian memfagosit patogen di daerah yang terinfeksi. Selain itu, neutrofil menghasilkan sejumlah sitokin yang menginduksi rekrutmen dan aktivasi sel lain dari sistem imun bawaan, sehingga neutrofil berkontribusi terhadap

respon imun seluler terhadap infeksi MTB. Neutrofil dapat menghasilkan sitokin tumor nekrosis faktor alpha.(TNF- α) dan menstimulasi sel dendritik, serta makrofag, untuk berdiferensiasi dan aktif, yang merupakan respons yang sangat penting dalam pengobatan infeksi M.tb. TNF. α memainkan peran kunci dalam pertahanan inang terhadap patogen intraseluler dan memainkan peran protektif terhadap infeksi M.tb. Sitokin ini berperan dalam fagositosis, aktivasi limfosit T, dan membantu pembentukan granuloma. Neutrofil juga memicu pelepasan kemokin IL 8 yang berperan penting dalam menarik leukosit ke area pembentukan granuloma dan juga menyebabkan pecahnya neutrofil di saluran pernafasan pada infeksi M.tb (Chandra Wijaya dkk 2022).

Neutrofil juga mempunyai gen untuk menghasilkan IFN yang merupakan respon imunitas spesifik terhadap infeksi *Tuberculosis*. Perekrutan neutrofil ke dalam parenkim paru yang terinfeksi dihambat oleh sitokininterferon gamma (IFN. γ). IFN. γ adalah sitokin inflamasi yang dapat menghambat akumulasi neutrofil dan mempengaruhi kelangsungan hidup mereka untuk mencegah terlalu banyak neutrofil dibawah ke area infeksi. Rekrutmen neutrofil dihambat oleh IFN. γ dengan menghambat produksi IL.17, adalah pensinyalan yang penting dalam rekrutmen neutrofil, mengurangi faktor hematopoietik neutrofil dan faktor perangsang koloni. granulosit (G.CSF) (Philips JA 2012). Neutrofil dengan bakteri MTB yang difagositosis melepaskan agen antibakteri dari butirannya, dan juga bertindak sebagai sel efektor dan dapat memediasi aktivitas antibakteri dan imunopatologis epidemik pada manusia (Sia.J.K 2015).

Zat antibakteri yang dihasilkan oleh neutrofil adalah enzim seperti elastase, kolagenase, danmieloperoksidase. dapat mencegah pertumbuhan MTB pada makrofag yang terinfeksi. Enzim dari neutrofil ini akan memfasilitasi apoptosis makrofag yang terinfeksi

dan dengan demikian membatasi umur bakteri dalam makrofag. Namun enzim neutrofil ini juga dapat merusak jaringan paru-paru dan menimbulkan respons peradangan yang berlebihan. Menurut penelitian, respons Sel.T terhadap infeksi M.tb diatur secara signifikan oleh protein yang dikenal sebagai ligan kematian terprogram 1 (PD-L1), yang terdapat pada permukaan sel. Neutrofil mengekspresikan PD.L1, yang kemudian berinteraksi dengan reseptor kematian.1 (PD-1) yang diprogram oleh limfosit. Interaksi ini menentukan perkembangan penyakit menular kronis akibat hilangnya fungsi dan kematian limfosit (gambar 9) (Sia.J.K 2015).

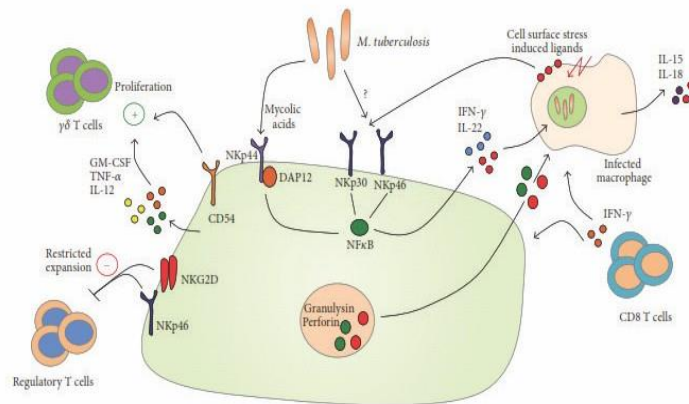


Gambar 9. Mekanisme Pertahanan tubuh terhadap MTB pada *Limfosit*. (Sumber Sia.J.K 2015)

d. Sel NK

Dengan melepaskan berbagai mediator terlarut seperti .GM.CSF, IL.12, TNF.a, IL.22, dan IFN.g, sel natural killer (NK.) memiliki kapasitas untuk mencegah reproduksi M.tb. Selama infeksi M.tb, mediator ini membantu makrofag yang terinfeksi melawan kuman dan merangsang respons Sel.T tertentu. Grainsin dan perforin, dua zat antibakteri yang diturunkan sel yang secara tidak langsung menghentikan perkembangan MTB dengan melisis sel inang yang terinfeksi. Menurut beberapa penyelidikan, sel NK dapat mengidentifikasi asam mikolat turunan M.tb secara langsung melalui reseptor NKp.44. Selain mengenali ligan MTB

secara langsung, reseptor NKp.30 dan NKp.46 juga mengenali beberapa molekul stres yang diekspresikan pada permukaan sel inang yang terinfeksi (Gambar 10). (Sia.J.K 2015).



Gambar 10. Pembatasan replikasi *M. Tuberkulosis* oleh sel NK(Sia.J.K 2015).

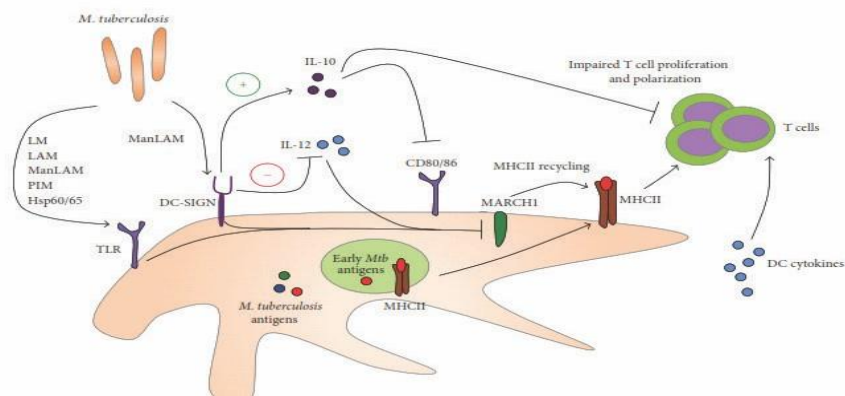
Beberapa menempel pada reseptor NKp.44 pada sel NK setelah mengidentifikasi elemen dinding sel M.tb. Lisis sel yang terinfeksi M.tb menyebabkan pembentukan IFN. γ dan IL.22 oleh makrofag, yang meningkatkan fusi fagolisosom, menghambat sel M, dan mengaktifkan limfosit T CD.8+ untuk menghasilkan IFN. γ . IL.15 dan IL.18 makrofag yang terinfeksi bertanggung jawab atas dampak ini. Selain itu, pembentukan TNF. α dan IL.12, yang merangsang proliferasi sel.T, dapat digunakan untuk menekan infeksi. (Sia.J.K 2015).

e. Sel Dendritik

Sel dendritik memiliki perbedaan berfungsi antara respon imun bawaan dan respon imun adaptif. Presentasi antigen, aktivitas ko-stimulasi, dan pembentukan sejumlah besar sitokin yang akan bertindak melawan limfosit CD.4 yang berdiferensiasi, semuanya merupakan fungsi penting dari sel dendritik. Masih diperdebatkan bagaimana sel dendritik berkontribusi terhadap kekebalan terhadap TBC. Menurut beberapa data, M.tb memasuki sel melalui sel dendritik yang mengekspresikan CD.209 atau reseptor non-integrin yang mendeteksi molekul adhesi antar sel spesifik DC (DC-SIGN). Dalam keadaan normal, CD.209

adalah reseptor untuk CD.54, molekul adhesi antar sel 1 (ICAM.1) yang terdapat pada sel endotel yang merangsang migrasi sel dendritik. CD.209 bergabung dengan lipoarabinomannan mannose (ManLAM) dari *M.tb* dan memasuki sel. Infiltrasi ini mengganggu aktivitas sel dendritik dengan meningkatkan produksi IL.10 dan menurunkan produksi IL.12, yang menyebabkan penghambatan aktivitas sel.T. Sel dendritik adalah APC utama yang mengaktifkan respon imun yang dihasilkan, karena sel-sel ini memiliki kemampuan untuk menyajikan antigen, efektif. bertindak sebagai ko-stimulator dan membantu mengeluarkan sitokin oleh Sel.T helper (Sia.J.K 2015).

Sel dendritik mengidentifikasi beberapa komponen *M.tb* secara langsung melalui TLR dan DC-SIGN. *M.tb* dapat mempengaruhi pematangan sel dendritik dan ekspresi CD.80/CD.86 dengan menginduksi mediator immunosupresif IL.10. Pengikatan TLR dan DC-SIGN selama infeksi *M.tb* dapat mengurangi MARCH1, suatu ligase ubiquitin yang penting untuk mendaur ulang molekul MHC kelas II ke permukaan sel. Penurunan MARCH.1 pada awal infeksi *M.tb* mungkin berperan dalam membatasi presentasi antigen dan mempersempit respon imun adaptif pada infeksi TB manusia (Gambar 11) (Sia.J.K 2015).



Gambar 11. Peran Sel dendritik yang merupakan APC primer pada system imunitas (Sia.J.K 2015).

2.2. Darah

Hematologi merupakan ilmu yang mempelajari segala sesuatu tentang darah dan aspeknya dalam keadaan sehat maupun sakit. Pada kondisi normal, volume darah manusia sekitar 7-8%. dari berat badan (Desmawati 2013).

Darah merupakan media untuk transportasi sel didalam tubuh. Darah merupakan suatu gabungan beberapa partikel dalam suatu larutan koloid cair yang bermuatan elektrolit dan merupakan suatu media penghubung antar sel yang ada di dalam tubuh dan lingkungan luar.

Darah adalah cairan jaringan tubuh dengan fungsi mengikat dan membawahkan oksigen yang diperlukan oleh sel di seluruh bagian tubuh. Disamping itu darah juga menyediakan nutrisi bagi tubuh, mengangkut zat-zat sisa metabolisme, dan memuat berbagai komposisi penyusun sistem imunitas dengan tujuan melindungi tubuh dari berbagai penyakit (Pricilia Yelana Mallo, *et al.*, 2012).

2.2.1. Karakteristik Darah

a. Warna

Kadar Oksigen mempengaruhi warna darah, pada arteri darah umumnya berwarna merah muda karena banyak oksigen yang mengikat hemoglobin. Sedangkan pada darah vena memiliki warna merah gelap karena kadar oksigen yang berikatan dengan hemoglobin yang kurang.

b. Viskositas

Darah memiliki viskositas kurang lebih 1.048 sd 1.066.

c. pH

Darah memiliki pH 7.35 sampai 7.45 yang merupakan sifat alkali.

d. Volume

Volume darah pada orang dewasa normal sekitar empat sampai lima liter darah atau dengan berat badan 70 sampai 75 ml/kg BB.

e. Komposisi

Komponen utama penyusun darah adalah :

1. Plasma darah, komponen cair darah (55%), sebagian besar terdiri dari air (92%), protein (7%), nutrisi, produk metabolisme, gas

respirasi, enzim, hormon, faktor koagulasi, dan garam organik (1%), di antara zat lainnya. Protein plasma terdiri dari albumin serum (alpha-1 globulin, alpha-2 globulin, betaglobulin dan gammaglobulin), fibrinogen, protrombin dan protein yang diperlukan untuk koagulasi. Albumin serum dan gamma globulin sangat penting dalam menjaga tekanan osmotik koloid, dan gamma globulin juga mengandung antibodi (imunoglobulin) seperti IgM,IgG,IgA,IgD dan IgE, yang melindungi tubuh dari mikroorganismenya.

2. Sel darah (bagian padat) sekitar 45%, yang terdiri dari eritrosit, *Leukosit*, dan *trombosit*. Dimana sel eritrosit adalah unsur paling banyak (44%), leukosit, dan trombosit hanya 1%. Sel leukosit terdiri atas Monosit, limfosit, neutrophil, eosinofil, dan basophil.

2.2.2. Fungsi darah

Fungsi utama darah adalah (Gaol,. 2015) :

- a. Mengangkut sari makanan yang telah dicerna ke seluruh bagian tubuh.
- b. Membawa oksigen dari paru-paru ke seluruh organ tubuh.
- c. Membawa sisa metabolisme ke organ ginjal untuk di keluarkan.
- d. Membawa hormon dan enzim dari organ menuju ke organ lainnya.
- e. Berkontribusi dalam keseimbangan kadar cairan tubuh, sistem *buffer* seperti *bicarbonat* di dalam darah, membantu mempertahankan kadar asam basah yang seimbang didalam cairan tubuh.
- f. Berkontribusi dalam keseimbangan suhu tubuh
- g. Melawan penyakit yang masuk kedalam tubuh.
- h. Membantu proses pembekuan darah saat terjadi luka, sehingga mencegah keluarnya darah yang berlebihan.

2.3. *Leukosit*

Leukosit adalah sel darah putih yang merupakan bagian dari sistem kekebalan tubuh dan membantu pertahanan tubuh terhadap penyakit

menular yang disebabkan oleh virus dan bakteri, seperti TBC yang disebabkan oleh MTB. *Leukosit* dijumpai dalam berbagai bentuk, termasuk *Eosinofil*, *Basofil*, *Neutrofil*, *Limfosit*, dan *Monosit*. Monosit merupakan salah satu jenis leukosit yang berfungsi sebagai makrofag untuk membantu tubuh dalam melawan infeksi yang disebabkan oleh virus dan bakteri. Sistem kekebalan dan pertahanan tubuh dilakukan oleh sel darah putih. Dengan menghilangkan dan memakan kuman serta bahan kimia lain yang masuk ke dalam tubuh, leukosit menjaga imunitas tubuh. Sumsum tulang dan kelenjar getah bening adalah tempat pembuatan leukosit. (Kiswari 2014)

Peningkatan keseluruhan jumlah *Leukosit* di dalam darah atau *Leukosistosis*, yaitu jika peningkatannya lebih dari 10000 butir cel per millimeter kubik darah. Sedangkan berkurangnya jumlah sel leukosit hingga 5000 butir cel per millimeter kubik darah (Desmawati, 2013).

Leukosit terdiri atas 2 kategori yaitu (Desmawati, 2013):

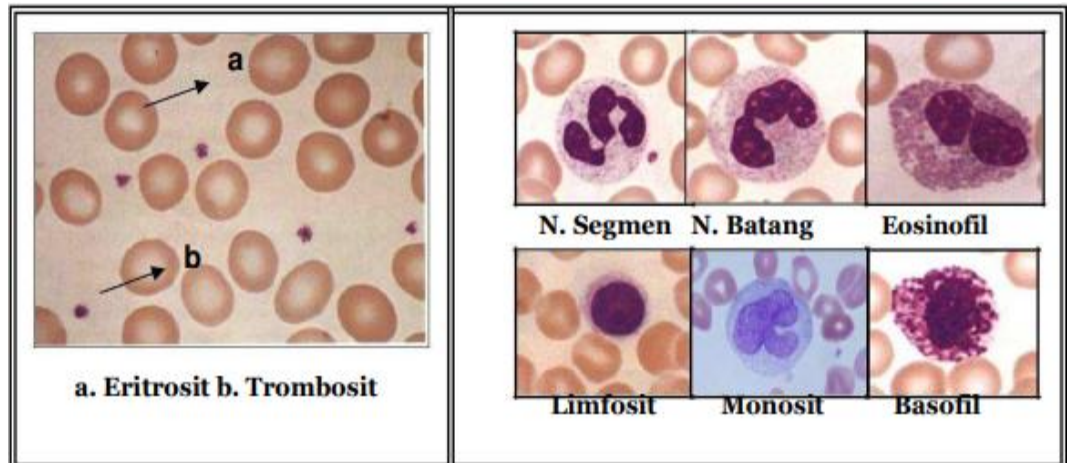
Sel *granulosit* merupakan bagian dari sel leukosit yang terdapat granula di dalam *sitoplasma* nya. Ada tiga sub grup *Granulosit*. dari perbedaan kemampuan sel dalam mengikat warna seperti yang dapat diamati dalam pemeriksaan mikroskopis.

1. *Eusinofil*, adalah sel leukosit yang mempunyai warna merah terang pada granulannya di dalam sitoplasma. Sitoplasmanya kira-kira berjumlah 24%. Peran utama eosinofil adalah menyimpan berbagai zat biologis yang kuat termasuk heparin, serotonin, dan histamin. Seperti yang terjadi pada peradangan, pelepasan zat-zat ini berdampak signifikan pada volume darah yang mencapai jaringan dan membantu mengaktifkan sistem pertahanan tubuh.. Meningkatnya jumlah *eusinofil* saat terjadi alergi menandakan bahwa sel ini ikut serta dalam hipersensitivitas reaksi.

2. *Basofil* adalah sel leukosit yang memiliki warna biru pada granulanya. Sel ini berukuran lebih kecil dari *eusinofil* tetapi memiliki inti yang bentuknya teratur, dan terdapat granula yang besar di dalam *protoplasmanya*. Jumlahnya setengah dari bagian sumsum tulang. *Basofil* berfungsi yang hampir sama dengan *eusinofil*.
3. *Neutrofil*, adalah sel leukosit yang memiliki warna ungu pucat pada granulanya, dan juga di sebut *Leukosit polimorfonuklear* karena mempunyai banyak lobus yaitu dua sampai empat lobus yang terhubung oleh filamen tipis material inti, dan banyak bitnik halus di protoplasmanya.

Agranulosit adalah sel leukosit yang hanya memiliki inti satu lobus dan sitoplasmanya terbebas dari granula (*Leukosit Mononuklear*) terdiri dari:

1. Limfosit adalah sel leukosit yang terbentuk dari kelenjar getah bening dan jaringan RES. Bentuknya besar dan kecil, tidak memiliki butiran di sitoplasmanya, dan memiliki inti yang besar. Limfosit adalah sel leukosit, dan tugas utamanya adalah memakan dan membunuh kuman yang mencoba memasuki jaringan tubuh.
2. *Monosit* adalah sel *Leukosit* yang banyak diproduksi di dalam sumsum tulang, monosit berukuran lebih besar dari ukuran limfosit, dengan fungsi utamanya memfagosit kuman yang masuk kedalam tubuh dan jumlahnya sekitar 2-8%. Pada mikroskopik terlihat memiliki protoplasma yang lebar, berwarna biru abu-abu memiliki bintik sedikit kemerahan. Inti selnya panjang dan bulat, dengan warna muda lembayung.



Gambar 12. Sel darah Sumber Arif, Mansyur.et.al. 2015

2.2.2. Proses Pembentukan Leukosit

Pada masa embrio manusia, tempat pembentukan darah yang pertama adalah kantung kuning telur . Kemudian dalam kehidupan embrionik, hati menjadi organ pembentuk sel darah dan segera digantikan oleh sumsum tulang, yang pada masa dewasa merupakan satu-satunya sumber pembentukan sel darah melalui serangkaian transformasi yang kompleks, bertahap, dan berurutan dari sel induk, yang memiliki kemampuan untuk membentuk salah satu perkursor sel darah. Sel perkursor adalah sel induk yang telah berkembang ke tahap di mana mereka berkomitmen untuk membentuk jenis sel darah baru tertentu (Britannica 2023).

Awalnya pembentukan sel leukosit berawal di sumsum tulang. Sistem Sel.Terbentuk menjadi *mieloblast* dan *limfoblast* yang kemudian *berdifferensiasi* melalui proses berbeda. *Mieloblast* akan membentuk sel *Limfosit*, *basofil*, dan *monosit*, sedangkan *limfoblast* akan membentuk sel *Limfosit*. Terjadinya proses pembelahan pada sel *mielosit* dimulai dengan pecahnya *mielosit* menjadi dua bagian yaitu *Meilosit neutrofil*, *Meilosit eosinofil*. Sebagian *Promielosit* akan *berdifferensiasi* menjadi *megakariosit* dan sebagiannya lagi akan pecah menjadi tiga bagian yaitu *Neutrofil* dan kemudian menjadi *eosinofil metameilosit* dan selanjutnya menjadi *eosinofil*, pada perkembangan *meilosit basofil* akan berkembang menjadi *basofil*, sedangkan *mielosit monosit* akan *berdifferensiasi* menjadi *monosit*.

Limfoblast juga akan terus berkembang dan *berdifferensiasi* menjadi *Limfosit*. *Leukosit* yang telah terbentuk di sumsum tulang terutama *granulosit* akan tersimpan di dalam sumsum tulang sampai saat yang dibutuhkan di dalam sirkulasi darah. Dan Kemudian jika dibutuhkan *Leukosit* granulosit akan dilepaskan ke dalam system sirkulasi tubuh.

Pada umumnya jumlah jenis *leukosit* normal yang ditemukan dalam darah tepi adalah *eosinofil* (1 – 3 %), *bisafil* (0 – 1 %), *neutrofil batang* (2 – 6 %), *Neutrofil segmen* (50 – 70 %), *Limfosit* (20 – 40 %) dan *monosit* (2 – 8 %). Diperkirakan dalam keadaan normal terdapat 1 *leukosit* per 500 *eritrosit* (Mansyur, 2015).

2.2.3. Hitung Jenis *Leukosit*.

Jumlah berbagai jenis leukosit dapat diketahui dengan menghitungnya. Leukosit hadir dalam lima jenis berbeda, masing-masing memiliki peran unik dalam pertahanan tubuh melawan infeksi. Sel-sel ini termasuk basofil, eosinofil, monosit, limfosit, dan neutrofil. Hasil jumlah leukosit memberikan informasi lebih rinci mengenai infeksi dan kondisi medis. Jumlah leukosit hanya menampilkan proporsi setiap jenis sel. Nilai relatif (%) dikalikan dengan jumlah total leukosit (sel/ μ l) untuk memperoleh jumlah absolut setiap jenis sel.

Menghitung jenis *leukosit* sebenarnya menghitung jumlah relatif masing-masing jenis *leukosit*, Dalam hal ini jumlah suatu jenis *leukosit* dinyatakan dalam (%) dari 100 buah *leukosit* (semua jenis) Hitung jenis *leukosit* pada garis besarnya ada 2 macam yaitu : (Mansyur, 2015):

1. Cara otomatis
 - a. Berdasarkan ukuran sel

Dibedakan menurut ukuran sel *Limfosit* dan mielosit setelah dilisiskan dengan saponin. *Leukosit* dikelompokkan dengan 3 kelompok .

Sel kecil : 30 – 60 fl (*Limfosit*)

Sel sedang : 61 – 150 fl (*monosit, eosinofil, basofil*)

Sel besar : > 150 fl (*neutrofil, mielosit, metamielosit, Limfosit besar*)

Dengan alat sel Dyn 1600, *leukosit* dikelompokkan menjadi 2, yaitu PMN dan *Limfosit*.

b. Flow Cytometri

Sel *leukosit* diwarnai dan dikelompokkan menjadi *neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, Limfosit*. Jika ada sel-sel muda, alat akan memberikan tanda yang harus dikonfirmasi dengan sediaan apus darah (Technicon). Alat yang menggunakan prinsip *flow-cytometri* dalam waktu 1 menit dapat menghitung 10.000 sel dengan presisi yang tinggi dan dalam waktu yang singkat .

c. Pattern Recognition

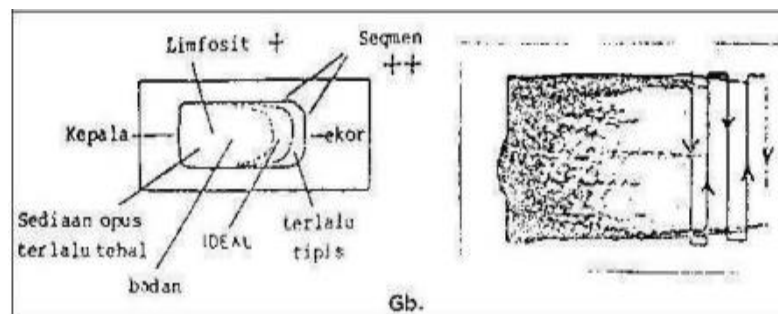
Adaptasi dari hitungan jenis visual dengan menggunakan mikroskop yang dilengkapi dengan photosensor dan komputer. Gambaran sel yang ditemukan: ukuran, bentuk, granula, rasio inti dengan sitoplasma dll dibandingkan dengan gambaran sel yang tersimpan di memori komputer. Alat dengan prinsip ini (Heitz Hematrat, Hitachi 8200) dalam waktu 2 – 6 menit mampu menghitung 500 sel.

2. Cara visual

Hitung jenis *leukosit* biasanya dilakukan pada sediaan apus yang dibuat pada kaca objek dengan pewarnaan tertentu. Sediaan apus yang dibuat dan dipulas dengan baik merupakan mutlak untuk mendapatkan hasil pemeriksaan yang baik Cara Pemeriksaan:

- a. Sediaan apus diletakkan di mikroskop
- b. Diperiksa dengan pembesaran lemah (lensa obyektif 10x dan lensa okuler 10x) untuk mendapatkan gambaran menyeluruh.

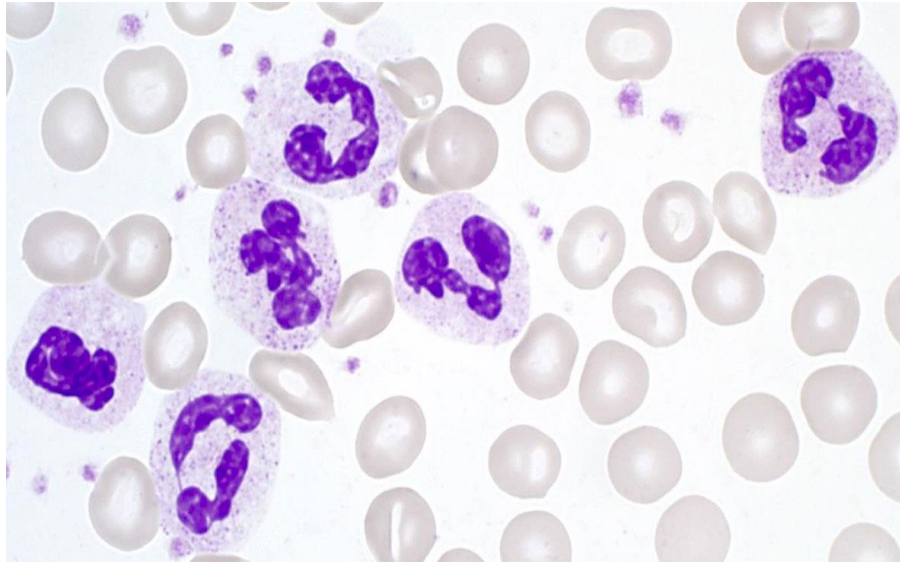
- c. Menghitung jenis *leukosit* paling baik dilakukan pada area dengan jumlah eritrosit yang saling berdekatan. Dengan menggunakan pembesaran yang sedang dengan lensa obyektif pembesaran 40 kali dan lensa okuler pembesaran 10 kali, dilakukan penghitungan jenis *leukosit*. Jika perlu dapat melakukan pengamatan lebih lanjut dari sediaan apusan dengan lensa objektif pembesaran 100 kali dan menggunakan oil imersi.



Gambar 13. Area dan arah gerakan pada lapang pandang dalam pemeriksaan sediaan apusan darah tepi (Arif, Mansyur.et.al. 2015)

2.4. Neutrofil

Ukuran *Neutrofil* sekitar 14 μm , memiliki granula yang berbentuk butiran tipis dan halus dengan sifat yang netral sehingga terjadi perpaduan warna asam (*eosin*) dan warna basa (metilen biru), sedang pada bagian granulanya menghasilkan warna ungu atau merah muda yang samar-samar. *Neutrofil* berfungsi sebagai pertahanan tubuh terhadap infeksi bakteri, virus atau zat asing. Memiliki sifat *fagosit* yang dapat memasuki jaringan yang terinfeksi. *Neutrofil* bersiklus dalam aliran darah sekitar 10 jam tetapi dapat hidup selama 1-4 hari disaat berada didalam jaringan *ekstravaskuler*. (Bain BJ, 2014).



Gambar 14. Neutrofil. Sumber Richard Felix Kraus 2021

Neutrofil adalah Jenis sel *Leukosit* yang paling banyak yaitu berkisar 50% - 70% diantara sel *Leukosit* yang lainnya. *Neutrofil* terdiri dari dua jenis yaitu *Neutrofil* batang (*stab*) dan *Neutrofil* segmen (*polimorfonuklear*). *Neutrofil* batang adalah bentuk muda dari *Neutrofil*, dan *Neutrofil* segmen sering disebut sebagai *Neutrofil* tapal kuda karena mempunyai bentuk inti seperti tapal kuda. Bentuk intinya memiliki segmen dan seiring dengan proses pematangannya akan menjadi *Neutrofil* segmen. *Netrofil* memiliki warna pink pucat dan granula halus berwarna ungu dengan sitoplasma yang luas. (Bain BJ., 2014).

Neutrofil segmen juga sering disebut *Neutrofil polimorfonuklear* karena inti selnya terdiri dari dua sampai lima segmen (*lobus*) dengan bentuk yang bermacam-macam dan dihubungkan dengan benang kromatin serta memiliki granula di sitoplasmanya yang tampak tipis (pucat), *Neutrofil* memiliki jumlah segmen yaitu sebanyak tiga sampai enam, dan jika lebih dari enam jumlahnya maka disebut sebagai *Neutrofil* hipersegmen (Kiswari,2014).

Jumlah neutrofil yang berlebihan disebut sebagai neutrofilia. Respon fisiologis terhadap situasi stres, seperti olahraga, cuaca buruk, perdarahan

akut atau hemolisis, persalinan, dan stres mental akut, dapat menyebabkan neutrofilia. Infeksi akut, peradangan, kerusakan jaringan, masalah metabolisme, radang usus buntu, dan leukemia myelocytic adalah situasi patologis yang meningkatkan kadar neutrofil. Sementara itu, infeksi virus, hipersplenisme, leukemia, granulosis, anemia, dan penggunaan obat-obatan semuanya berhubungan dengan penurunan neutrofil, atau neutropenia. (Bain BJ., 2014).

2.4.1. Jumlah Normal *Neutrofil*

Neutrofil juga sering disebut dengan sel *polymorphonuklear*, dan merupakan sel yang paling banyak jumlahnya didalam tubuh manusia, yaitu sekitar 50 - 70% dari sel darah putih yang beredar dengan jumlah hitung *neutrofil* absolut rata-rata $1.7 - 7.5 \times 10^3 /\mu\text{L}$. *Neutrofil* memiliki warna pink dengan pewarnaan *haematoxylin eosin*. *Neutrofil* memiliki nukleus dengan ukuran 12-15 mikrometer serta memiliki 2-5 jumlah segmen (Aksungar *et al.*, 2020). Di sumsum tulang *neutrophil* dibentuk dalam jumlah besar. Dalam keadaan *homeostasis*, *Neutrofil* masuk kedalam sirkulasi, bermigrasi menuju jaringan untuk menjalankan fungsinya, dan kemudian berakhir dengan dieliminasi oleh *makrofag* dalam satu hari. *Neutrofil* merupakan sel efektor yang penting untuk sistem pertahanan tubuh alamia. *Neutrofil* bersirkulasi dan mengidentifikasi petanda infeksi, dan Ketika terdapat tanda infeksi, sel ini secara cepat merespons untuk menangkap dan membunuh organisme asing tersebut. Tiga peran anti bakteri pada *Neutrofil* yaitu: *fagositosis*, *degranulasi*, dan pelepasan materi nukleus dalam bentuk *Neutrofil extracellular traps* (NETs) (Rosales, 2018).

2.4.2. Faktor yang Mempengaruhi Jumlah *Neutrofil*

- a. Faktor yang menurunkan jumlah *Neutrofil* absolut

Angka *Neutrofil* Absolut (ANC) dikategorikan rendah jika berada kurang dari 500 /mm³ darah, hal sering disebut dengan *neutropenia*. Pada tahun

2014 New Health Guide menyatakan beberapa kondisi yang menyebabkan menurunnya jumlah ANC, adalah :

1. Defisiensi Asam Folat (B12)

Kadar Vitamin B12 yang rendah dalam tubuh akan menyebabkan jumlah ANC menurun dan mengakibatkan tidak dapat beroperasinya tubuh secara optimal.

2. Infeksi bakteri yang berat

Terjadinya Infeksi yang berat dapat mengakibatkan rusaknya *Neutrofil*, pembentukan pus di dalam darah merupakan kondisi kerusakan *Neutrofil*

3. Anemia Aplastik

Anemia aplastik merupakan suatu kondisi ketika sumsum tulang tidak dapat memproduksi sel darah dengan jumlah yang memadai dalam tubuh.

4. Preleukemia dan Leukemia

Leukimia adalah peningkatan sel *leukosit* yang berlebihan dan tidak normal di dalam tubuh, sedangkan Preleukimia merupakan penurunan neutrofil di dalam tubuh.

5. Penyakit Autoimun

Adalah suatu kondisi rusaknya Neutrofil akibat tubuh memproduksi protein seperti anti *Neutrofil*. Contohnya pada pasien Lupus.

6. Hipersplenism

Hipersplenism adalah terjadinya pembesaran yang tidak normal pada limpa dan dapat meningkatkan kadar *Leukosit*.

7. Jalur kardiopulmonari

Adalah penurunan jumlah *Neutrofil* dalam darah akibat Pengosongan aliran darah dari jantung ke paru-paru menuju aorta.

8. Dialisis

Dialisis berfungsi untuk memperbaiki fungsi ginjal. Dialisis dapat memicu penurunan angka *Neutrofil*

9. Efek Pengobatan

Beberapa obat-obatan seperti obat alergi, psikotik, dan mual dapat menurunkan jumlah *Neutrofil* dalam darah.

2.4.3. Faktor yang meningkatkan Jumlah *Neutrofil* absolut

Dikatakan meningkat jika angka *Neutrofil* melebihi 8.000. Ada beberapa faktor yang dapat memicu peningkatan ANC (New Health Guide, 2014) antara lain adalah :

1. Stress

Stres yang disebabkan oleh aktifitas seperti olahraga, kejang, dan gugup, dapat meningkatkan jumlah *Neutrofil*

2. Infeksi bakteri

Terjadinya infeksi mendadak oleh bakteri dapat menyebabkan inflamasi pada jaringan sehingga dapat mengakibatkan peningkatan jumlah *Neutrofil*.

3. Ketoasidosis

Ketoasidosis merupakan terjadi produksi asam dan racun oleh tubuh, yang dalam kondisi kronis, dapat menyebabkan naiknya jumlah *Neutrofil*.

4. Eklampsia

Eklampsia terjadi akibat peningkatan tekanan darah, peningkatan protein pada urin, dan edema, dan biasanya dialami oleh ibu hamil pada trimester kedua.

5. Kanker

Penyebaran sel-sel kanker didalam tubuh dapat meningkatkan jumlah *Neutrofil*.

6. Anemia *hemolitik*

Kondisi ini terjadi ketika rusaknya sel darah merah yang mengakibatkan terganggunya distribusi oksigen di dalam darah.

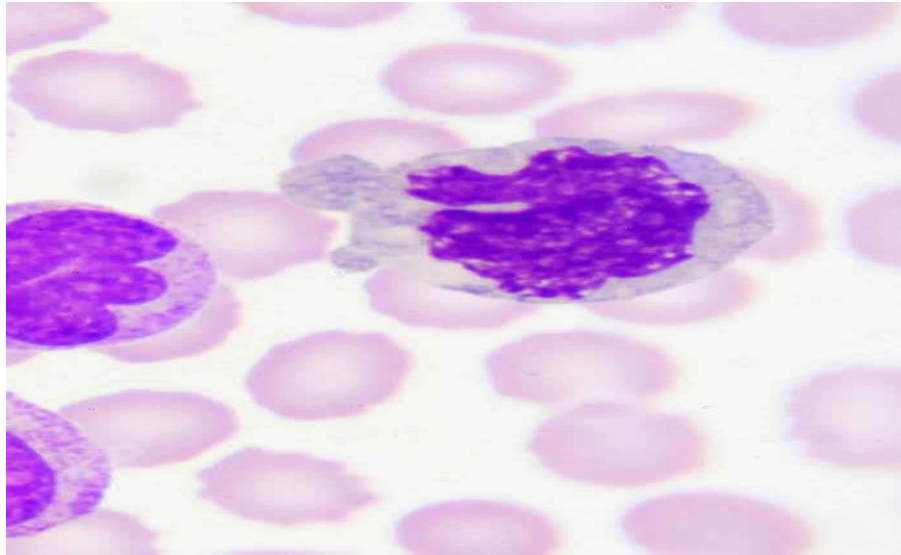
7. Efek Pengobatan

Obat-obata seperti *kortikosteroid* dapat menyebabkan peningkatan jumlah Neutrofil absolut, obat ini bekerja sama dengan kerja hormon *kortikosteroid*. Hormon yang dapat mengontrol nutrisi, garam dan juga air dalam tubuh.

2.5. Limfosit

Limfosit merupakan jenis *Leukosit* yang tidak bergranula (*Agranulosit*) yang memiliki variasi ukuran dan bentuk. Berdasarkan morfologinya, *Limfosit* dibedakan menjadi *Limfosit* berukuran besar dan *Limfosit* berukuran kecil. *Limfosit* dengan ukuran kecil berbentuk agak bulat dan sedikit lebih besar dari *eritrosit* yang normal,

Limfosit berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh yang berpengaruh pada respons imunitas, seperti infeksi mikroorganisme dan benda asing lainnya. *Limfosit* memainkan peran dalam imunitas spesifik yang membantu tubuh melindungi dari infeksi *mikroorganisme* serta tumor (misalnya *myeloma multipel*) dan menyebabkan *graft rejection* (penolakan jaringan setelah transplantasi organ). *Limfosit* banyak ditemukan di darah dan limfa (cairan dengan ciri khas tak berwarna di pembuluh limfatik dan menghubungkan nodus limfatikus di tubuh satu sama lain melalui aliran darah). *Limfosit* juga terdapat pada organ *limfoid*, seperti *timus*, *nodus limfatikus*, *limpa*, dan *apendiks* pada manusia (Flora Ramona S P 2021).



Gambar 15. Limfosit Sumber Malavika Bhattacharya., 2018

Limfosit berukuran diameter sekitar 7-20 mikrometer. *Limfosit* normal dapat dikenali dengan *nukleus* berukuran besar berwarna ungu tua atau biru (dengan pewarnaan Wright) dengan sedikit atau tanpa sitoplasma eosinofilik secara mikroskopik. Tetapi bentuk *Limfosit* yang lebih besar dengan banyak sitoplasma yang mengandung beberapa partikel berwarna seperti kemerahan / keunguan juga telah dilaporkan. Beberapa *Limfosit* mempunyai zona perinuklear yang jelas di sekitar nukleus dan dapat menunjukkan zona bening kecil pada satu sisi *nukleus*. *Poliribosom* yang merupakan fitur paling menonjol dalam *Limfosit* yang dibuktikan dengan pengamatan pada mikroskop elektron. Ribosom ini berperan dalam sintesis protein sehingga memungkinkan terbentuknya sejumlah besar *sitokin* dan *imunoglobulin* oleh *Limfosit*. Terdapat 2 macam jenis *Limfosit*, yaitu *Limfosit T* dan *Limfosit B*.

2.5.1. *Limfosit T*

Limfosit T berkembang setelah meninggalkan sumsum tulang. Dan berpindah menuju ke area *timus*. Dan setelah meninggalkan *timus*, sel *limfosit T* beredar dalam sirkulasi darah hingga mereka bertemu dengan antigen yang sesuai dengan apa yang diprogramkan untuk mengenalinya.

Sel.T melakukan berbagai tugas yang berhubungan dengan kekebalan, seperti bertindak sebagai pengatur respon seluler dan imunologi serta efektor respon imun seluler. Dengan berinteraksinya limfosit dengan sel darah merah domba, Sel.T dan sel B dapat dibedakan. Tidak seperti sel B, limfosit T secara spontan dapat membuat mawar dengan eritrosit domba. Kemampuan molekul pada permukaan sel limfosit T untuk berikatan ditemukan karena adanya antibodi monoklonal. Sel darah merah domba terdiri dari molekul glikoprotein yang mengandung reseptor. Fungsi Molekul ini juga dikenal sebagai CD2 (CD = *clusters of differentiation*). Limfosit T mewakili sekitar 65%-89% dari jumlah sel Limfosit yang beredar didalam tubuh. Seiring berkembangnya di Timus, Sel.T dapat mengekspresikan berbagai macam antigen di permukaan seperti CD.4, CD5 dan CD.8. Tetapi dalam perkembangan selanjutnya sebagian antigen itu hilang dan sebagiannya lagi menetap, yang akan menandai subset *Limfosit T*. Antigen CD5 akan menghilang pada fase pematangan Sel.T, selanjutnya Sel.T berproliferasi serta berdiferensiasi menjadi salah satu subset Sel.T. Sel yang menunjukkan antigen CD.8, tetapi kehilangan antigen CD.4, akan menjadi Sel.T penekan (*T.suppressor* = Ts) dan Sel.T sitotoksik (*T cytotoxic* = Tc). Sedangkan pada sel yang mencirikan CD.4 tetapi kehilangan CD.8, akan menjadi Sel.T penolong (*T.helper* = Th). Sel.Ts dan Sel.Tc dikenal sebagai CD.8 + berdasarkan antigen yang ada dipermukaannya, sedangkan Sel.Th dikenal sebagai CD.4+. Berdasarkan adanya antibodi *monoclonal* untuk mendeteksi berbagai antigen di permukaan, maka *Limfosit CD.4+* juga dapat dikelompokkan kembali menjadi dua subset yang memiliki fungsi yang berbeda yaitu yang pertama adalah *T helper inducer* yang terproliferasi karena adanya rangsangan antigen yang larut dan memicu sel B untuk menghasilkan antibodi, dan subset yang ke dua adalah *suppressor-inducer* yang *berproliferasi* karena adanya rangsangan *concanavalin A* dan sel *autolog*, serta berfungsi memicu sel CD.8+ untuk menghambat atau menekan sel B dalam memproduksi antibodi. *Sel.T suppressor-inducer* ini, tidak memberikan reaksi pada antigen yang larut.

2.5.2. *Limfosit B*

Limfosit B adalah sel sistem pertahanan tubuh yang secara khusus dalam membentuk antibodi. *Hematopoetik* merupakan awal sel pra-B yang di dalam sumsum tulang akan membelah dengan cepat dan akan berubah menjadi sel dengan ukuran besar serta mengandung rantai U, prekursor sel akan mengatur kembali gen V, gen D, dan gen J. Tingkat kematangan sel B bisa dilihat dengan penentuan sel B sesuai dengan stadium pematangannya, yaitu: adanya atau tidak *imunoglobulin intrasitoplasmik*, *imunoglobulin* pada permukaan (*surface immunoglobulin = slg*), dan antigen di bagian permukaan lainnya. Sel B primitif (pra-B) ditandai dengan terdapat rantai U sitoplasma, tanpa rantai ringan, tidak memiliki rantai ringan dalam sitoplasmanya, serta dapat mengekspresikan Hla-DR dan reseptor untuk C3b, tetapi tidak memiliki reseptor Fc. Sel pra-B yang membelah dengan cepat menjadi sel dengan ukuran yang lebih kecil. Sel pra-B telah berkembang menjadi sel muda Jika sel para-B telah memiliki molekul Ig sebagai molekul integral membran selnya. sel *limfosit B* muda ini dengan cepat akan memiliki reseptor untuk virus Epstein barr, C3B serta untuk Fc dari Ig G. Seiring semakin dewasanya sel, akan dijumpai pula *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas I yang jumlahnya juga akan semakin bertambah.

Pada dasarnya sel B virgin yang belum pernah terpapar oleh antigen dan terdapat didalam sumsum tulang, lebih lambat dalam memberikan merespons dibandingkan dengan sel B yang ada didalam jaringan limfoid perifer. *Limfosit B* akan mengalami dua proses perkembangan Jika sel B mendapat rangsangan dari antigen atau *imunogen*, yaitu : pertama, akan *berdiferensiasi* membentuk sel plasma *imunoglobulin* (Ig), dan yang kedua akan membelah yang kemudian kembali dalam keadaan istirahat sebagai *Limfosit B memory*. Jika ada rangsangan dari antigen pada sel memori, maka akan muncul reaksi yang lebih cepat dari reaksi sebelumnya yang

menyebabkan sel B *berproliferasi* membentuk sel plasma dan akan mensekresikan Ig yang spesifik.

Sel B dapat mengidentifikasi antigen yang bersirkulasi walaupun dengan kadar yang sangat rendah. Hal demikian ini disebabkan karena sel B memiliki slg yang berfungsi sebagai reseptor antigen. Dengan proses *endositosis* antigen yang akan ditangkap oleh slg dan kemudian masuk ke dalam sitoplasma dalam hitungan menit, selanjutnya diolah menjadi fragmen-fragmen. Sel B Bersama MCH Kelas II menyajikan antigen dalam bentuk fragmen-fragmen tersebut ke *Limfosit T* melalui proses *eksositosis*, dengan demikian fungsi sel B juga sebagai antigen *presenting cell (APC)*.

Limfosit memerankan sistem imunitas yang spesifik yang tertuju pada antigen yang lebih spesifik, yaitu antigen yang menjadi ligannya. Respon imun spesifik ini akan membentuk memori imun yang secara cepat bereaksi jika host terinfeksi lagi dengan antigen yang sama kemudian hari.

Proses terjadinya *limfositopenia* saat terinfeksi *MTB* disebabkan terjadinya *apoptosis* pada *limfosit* yang merupakan akibat respon stress dari infeksi *MTB* (adanya produksi *INF γ* dari sel *Nk* dan melepaskan *steroid endogen*).

Apoptosis sangat penting dalam menurunkan peradangan dengan memperpendek masa hidup *limfosit*, misalnya. Peningkatan *apoptosis limfosit* dalam sirkulasi dianggap melindungi terhadap cedera organ, dan telah ditemukan bahwa proses ini terkait dengan pelepasan sitokin anti-inflamasi, yang membantu mencegah respons imun yang tidak tepat dan merusak organ. Sel-sel *apoptosis* secara aktif menekan respon inflamasi, menurut beberapa penelitian. (Hodhod, et.al., 2013).

Mekanisme marginasi limfosit, redistribusi, dan percepatan *apoptosis* terlibat dalam mekanisme yang menyebabkan berkembangnya *limfositopenia* pada peradangan akut. (Khoshdell dkk., 2018).

2.6. Neutrofil Limfosit Rasio (NLR)

Respon imun fisiologis yang terjadi pada infeksi *TB* paru dapat ditandai dengan jumlah *leukosit* yang berperan dalam berbagai kondisi stres inflamasi, berupa peningkatan jumlah *neutrofil* dan penurunan jumlah *limfosit*. *Neutrofil Limfosit Ratio* (NLR) adalah salah satu tes laboratorium yang digunakan sebagai penanda peradangan. NLR adalah parameter yang baik dalam memprediksi bakteri dalam darah. Rasio neutrofil terhadap limfosit ini dipandang sebagai tanda seberapa baik tubuh melawan patogen yang menyerang. Selain itu, stres dan peradangan sistemik dapat dideteksi dengan cepat dan mudah menggunakan indikator ukuran ini. Sementara *limfositosis* atau *neutropenia* menyebabkan rasio neutrofil limfosit yang rendah, neutrofilia atau limfopenia menyebabkan rasio neutrofil limfosit yang tinggi. (Alexander NI, 2016). NLR dikatakan fisiologis jika nilainya <5 dan dikatakan patologis jika memiliki peningkatan > 6, seperti infeksi parah atau Sindrom Respons Inflamasi Sistemik (SIRS). Pemeriksaan ini dapat dilakukan dengan cepat, mudah, dan murah (Rosa Dwi Wahyuni *et al.*, 2017).

Dengan membagi jumlah neutrofil dengan limfosit, nilai NLR dapat ditentukan. Jika dilihat dari sudut pandang patofisiologi, limfosit berfungsi sebagai pertahanan terhadap peradangan, sedangkan neutrofil mewakili sistem kekebalan umum yang memulai reaksi tubuh terhadap peradangan. Sitokin proinflamasi termasuk IL.6 dan TNF- disekresi berlebihan pada penyakit inflamasi kronis, yang mengakibatkan peningkatan jumlah neutrofil secara konsisten. Sementara itu, ketika peradangan kronis memburuk, katekolamin, kortisol, dan mediator proinflamasi akan menempel pada reseptor di permukaan limfosit dan memulai apoptosis limfosit, yang mengakibatkan limfopenia.

Jumlah absolut neutrofil dibagi dengan jumlah absolut limfosit untuk mendapatkan nilai NLR. Hanya jumlah relatif setiap jenis sel yang ditampilkan oleh jumlah leukosit (diff count). Nilai relatif (%) dikalikan dengan jumlah total leukosit (sel/L) untuk mendapatkan jumlah absolut

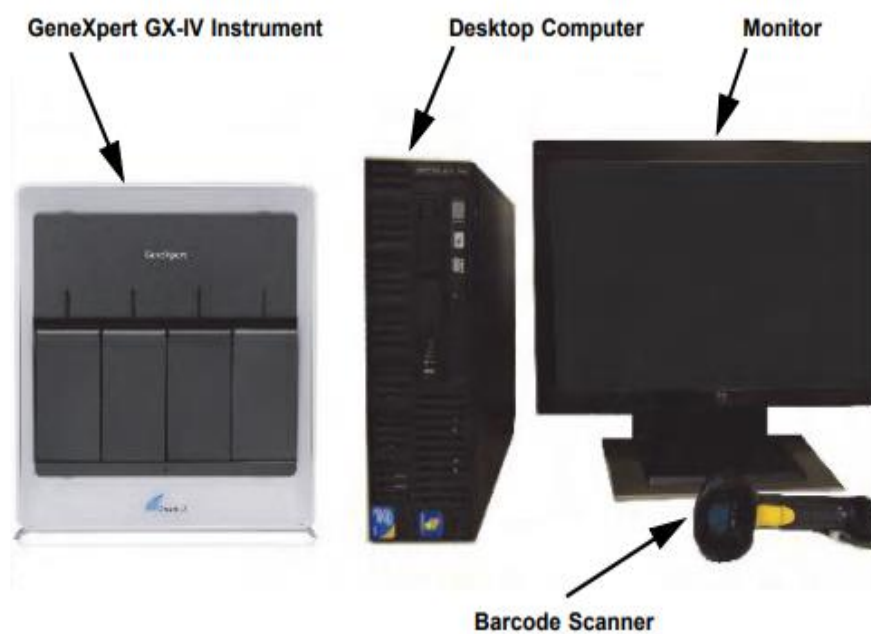
setiap jenis sel. Jumlah *neutrofil* absolut 3000-7000 L (60-70%), dianggap normal. Jumlah limfosit absolut harus berkisar antara 1000 hingga 4000 (20–40%) μ L (Rosa Dwi Wahyuni *et al.*, 2017).

2.7. Tes cepat Molekuler.

Tujuan dari rencana pengendalian MTB di seluruh dunia adalah untuk mengakhiri pandemi MTB global pada tahun 2035, yang didefinisikan sebagai penurunan sebesar 95.% dalam jumlah kematian yang disebabkan oleh MTB dari angka pada tahun 2015 dan penurunan sebesar 90% dalam kejadian MTB (hingga 10/100.000 orang). Deteksi dini dan pengobatan pasien MTB sangat penting untuk menghentikan penyebaran penyakit ini. Pasien MTB mungkin memiliki peluang lebih besar untuk menularkan penyakitnya ke masyarakat jika diagnosisnya tertunda. Pemeriksaan dahak, pemeriksaan fisik, dan anamnesis semuanya dapat digunakan untuk mendiagnosis penyakit MTB. Mikroskop standar atau mikroskop fluoresensi (pewarnaan khusus) dapat digunakan untuk pemeriksaan dahak, begitu juga dengan kultur dan tes cepat molekuler GeneXpert MTB/RIF (Kristina *et al.*, 2020). WHO menyetujui pengujian GeneXpert MTB/RIF pada tahun 2010 untuk diagnosis MTB paru pada pasien dewasa, dan pada tahun 2013 untuk diagnosis MTB ekstraparu dan anak (WHO, 2017). Selain itu, 4,7 juta kartrid Xpert MTB/RIF dikirimkan ke berbagai negara pada tahun 2014. (WHO, 2016).

Metode Tes cepat molekuler (Xpert *MTB* / RIF) adalah alat diagnostic yang tepat dan berfungsi mendeteksi adanya kuman *MTB* secara otomatis, dengan uji molekuler ini juga dapat digunakan untuk mendeteksi kuman MTB yang resistensi terhadap *rifampisin*. Pemeriksaan ini adalah tes molekuler dengan cara otomatis dan terintegrasi pada semua langkah Polymerase Chain Reaction (*PCR*) berdasarkan uji deoxyribonucleic acid (DNA) dalam mendeteksi bakteri *tuberkolosis* dan sekaligus mendeteksi bakteri yang resisten terhadap *rifampisin* (Blanca I., 2014). *Sensitivitas* dan

spesifitas TCM dalam mendiagnosa *TB* paru 88.% dan 99.%, sedangkan *sensitifitas* dan *spesifitas* untuk mendeteksi *rifampisin resisten* adalah 95% dan 98.%. Pemeriksaan TCM dengan menggunakan *Xpert MTB/RIF* dapat mendeteksi 90,3% kasus konfirmasi kultur *MTB* dibanding dengan pemeriksaan mikroskopik 67,1.% (Boehme *et al.*, 2011). Hasil penelitian Hartini Ayu (2018) diperoleh bahwa metode *GeneXpert* lebih *sensitif* dibandingkan dengan metode mikroskopis (Hartina *et al.*, 2018).



Gambar 16. Komponen perangkat GeneXpert GX-IV (Sumber: GeneXpert Training Package, Global Laboratory Initiative)

2.7.1. Prinsip kerja

Pemeriksaan TCM dengan *Xpert MTB/RIF* menggunakan metode *nested real-time PCR* yang dapat mendeteksi *MTB*. Primer *PCR* yang digunakan dapat mengamplifikasi sekitar 81 bp area inti *gen rpoB MTB* kompleks, dan *probe* dirancang untuk membedakan sekuen *wild type* dan perubahan pada area inti yang dihubungkan dengan resistansi *MTB* terhadap *rifampisin*.

Pemeriksaan ini dilakukan menggunakan alat tes *GeneXpert*, dengan system yang otomatis mengintegrasikan proses purifikasi spesimen,

amplifikasi asam nukleat, dan mendeteksi sekuen target. Sistem tersebut terdiri atas alat *GeneXpert*, komputer dan perangkat lunak. Untuk mengurangi kontaminasi silang, setiap pengujian menggunakan kartrid sekali pakai. *Sample Processing Control* (SPC) dan *Probe Check Control* (PCC) adalah fitur tambahan kartrid TCM. SPC berfungsi sebagai proses kontrol yang tepat terhadap MTB target serta untuk mengawasi keberadaan penghambat reaksi *PCR*, sedangkan PCC berfungsi untuk memastikan proses rehidrasi reagen, pengisian tabung *PCR* pada kartrid, integritas probe, dan stabilitas dye. Pemeriksaan TCM dapat mendeteksi MTB kompleks dan resistansi terhadap *rifampisin* secara bersamaan dengan mengamplifikasi sekuen spesifik *gen rpoB* dari MTB kompleks menggunakan lima probe *molecular beacons* (probe A – E) untuk mendeteksi mutasi pada daerah *gen rpoB*. *Molecular beacon* dilabeli dengan dye *florofor* yang berbeda. *Cycle threshold* (Ct) maksimal yang valid dalam menganalisis hasil pada probe A, B dan C yang terdiri 39 siklus, sedangkan pada probe D dan E terdiri dari 36 siklus. Hasil dapat diinterpretasikan sebagai berikut:

1. *MTB* terdeteksi' jika ada dua *probe* yang memberikan nilai Ct dalam batas valid dan delta Ct min kurang dari 2.0
2. *Rifampisin Resisten* tidak terdeteksi' jika delta Ct maksimum kurang dari atau sama dengan 4.0
3. *Rifampisin Resistan* terdeteksi' jika delta Ct maksimum lebih dari 4.0
4. *Rifampisin Resistan indeterminate*' jika terjadi dua keadaan sebagai berikut :
 - Nilai Ct pada probe lebih dari nilai valid maks (atau nilai 0)
 - Nilai Ct pada probe yang paling pertama muncul > (nilai Ct valid maks – delta Ct maks cut -off 4.0)
5. Tidak terdeteksi *MTB*' jika hanya ada satu atau tidak ada *probe* yang positif.

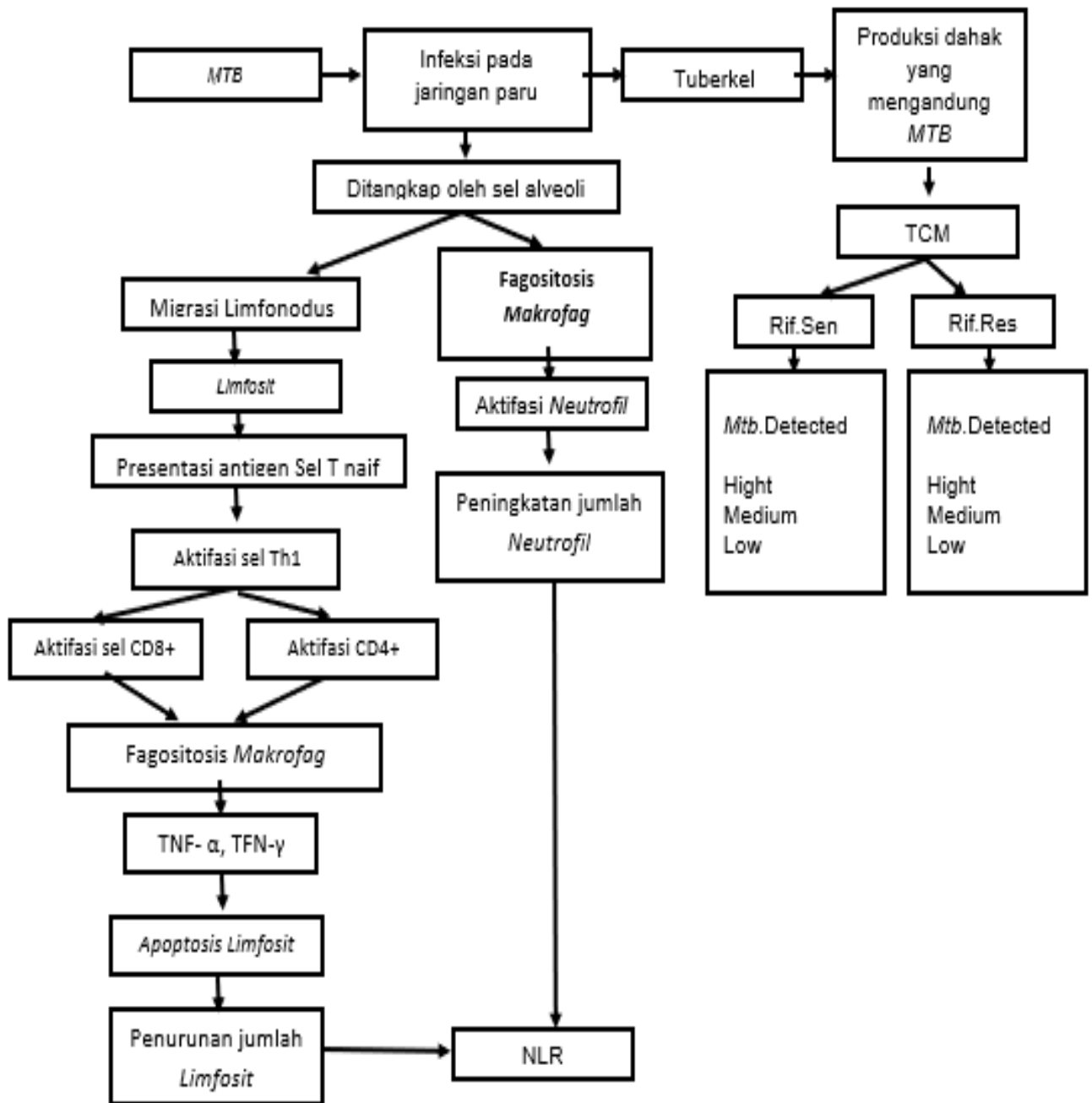
2.7.2. Interpretasi Hasil

Sistem *GeneXpert* memberikan hasil pemeriksaan melalui pengukuran sinyal *fluoresensi* dan algoritme perhitungan otomatis. Hasil uji TCM akan mempresentasikan ada atau tidaknya DNA *MTB* kompleks serta mendeteksi mutasi resistansi *rifampisin*, serta perhitungan jumlah bakteri pada spesimen berdasarkan nilai *Ct* dengan cara semikuantitatif (*High*. <16. *Medium*. 16-22. *Low*. 22-28. *Very Low*. >28.). Adapun interpretasi hasil dapat dilihat pada Tabel.

Tabel 1. Hasil dan Interpretasi Pemeriksaan TCM

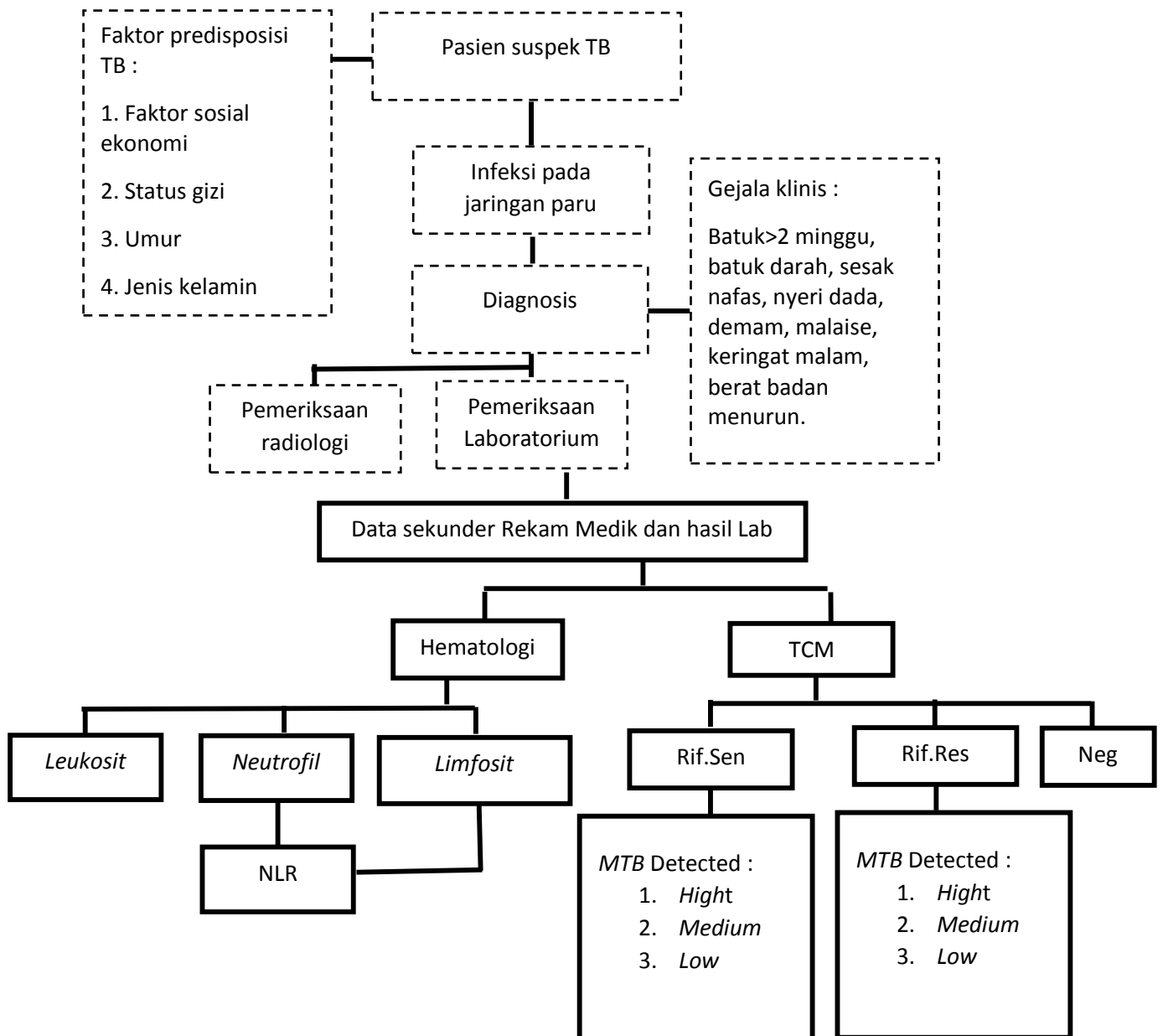
Hasil	Interpretasi	Tindak lanjut
<i>MTB</i> DETECTED; Rif Resistance DETECTED	<ul style="list-style-type: none"> DNA <i>MTB</i> terdeteksi Mutasi gen <i>rpoB</i> terdeteksi, kemungkinan besar resistan terhadap <i>rifampisin</i> 	Lanjutkan sesuai dengan alur diagnosis <i>MTB</i> resistan obat
<i>MTB</i> DETECTED; Rif Resistance NOT DETECTED	<ul style="list-style-type: none"> DNA <i>MTB</i> terdeteksi Mutasi gen <i>rpoB</i> tidak terdeteksi. Kemungkinan besar sensitif terhadap <i>rifampisin</i> 	Lanjutkan sesuai dengan alur diagnosis <i>MTB</i> biasa
<i>MTB</i> DETECTED; Rif Resistance INDETERMINATE	<ul style="list-style-type: none"> DNA <i>MTB</i> terdeteksi Mutasi gen <i>rpoB</i> / resistansi <i>rifampisin</i> tidak dapat ditentukan karena sinyal penanda resistansi tidak cukup terdeteksi 	Ulangi pemeriksaan*) secepatnya menggunakan spesimen dahak baru dengan kualitas yang baik
<i>MTB</i> Not Detected	DNA <i>MTB</i> tidak terdeteksi	Lanjutkan sesuai alur diagnosis <i>MTB</i>
INVALID	Keberadaan DNA <i>MTB</i> tidak dapat ditentukan karena kurva SPC tidak menunjukkan kenaikan jumlah ampikon, proses sampel tidak benar, reaksi PCR terhambat	Ulang pemeriksaan dengan katrid dan spesimen dahak baru*), pastikan spesimen tidak terdapat bahan-bahan yang dapat menghambat PCR
ERROR (22)	Keberadaan DNA <i>MTB</i> tidak dapat ditentukan, <i>quality control internal</i> gagal atau terjadi kegagalan sistem	Ulangi pemeriksaan dengan katrid baru*), pastikan pengolahan spesimen sudah benar.
NO RESULT (23)	Keberadaan DNA <i>MTB</i> tidak dapat ditentukan karena data reaksi PCR tidak mencukupi	Ulangi pemeriksaan dengan katrid baru*).

2.8. Kerangka Teori



Gambar 17. Kerangka Teori Hubungan jumlah Leukosit, Neutrofil, dan Limfosit absolut dengan tingkatan deteksi kuman dengan tes cepat molekuler (TCM) pada pasien TB

2.9. Kerangka Konsep



Keterangan :

- Variabel yang diteliti
 Variabel yang tidak diteliti

Gambar 18. Kerangka Konsep Hubungan jumlah Leukosit, Neutrofil, dan Limfosit absolut dengan tingkatan deteksi kuman dengan tes cepat molekuler (TCM) pada pasien TB berdasarkan data sekunder dari Rekam medik dan hasil Laboratorium.

2.10. Defenisi Operasional

Tabel 2. Defenisi Operasional

Variable	Defenisi Operasional	Instrumen	Hasil Ukur	Skala Ukur
<i>MTB</i> Paru	Penyakit yang disebabkan oleh <i>MTB</i> yang umumnya menyebabkan infeksi di paru-paru.	Pemeriksaan, fisik, sputum, Ronson, dll.	Positif <i>MTB</i> Tidak <i>MTB</i>	Nominal
Tes Cepat Molekuler	Merupakan pemeriksaan <i>PCR</i> berdasarkan uji deoxyribonucleic acid (DNA) untuk mendeteksi <i>MTB</i> dan sekaligus mendeteksi resistensi bakteri terhadap <i>rifampisin</i>	<i>Xpert MTB/RIF</i>	Rifsen (Higt, Medium, Low) Rifres (Higt, Medium, Low)	Nominal
Pemeriksaan darah Rutin	Merupakan penilaian dasar komponen sel darah yang dilakukan dengan menentukan jumlah sel darah dan trombosit, persentase dari setiap jenis sel darah putih dan kandungan hemoglobin (Hb).	Hematologi Analyzer		Rasio
<i>Leukosit</i>	<i>Leukosit</i> juga disebut sel darah putih yang berfungsi melindungi tubuh dari infeksi penyebab penyakit.	Hematologi Analyzer	X10 ³ μL	Rasio
<i>Neutrofil</i>	<i>Neutrofil</i> jenis sel Leukosit yang ada di dalam tubuh manusia yang berfungsi melawan infeksi	Hematologi Analyzer	%	Rasio
<i>Limfosit</i>	<i>Limfosit</i> jenis sel Leukosit yang diproduksi oleh sumsum tulang. yang berperan dalam sistem imunitas tubuh dengan cara menjaga dan melawan bakteri, virus, dan racun yang masuk ke tubuh.	Hematologi Analyzer	%	Rasio
<i>NLR</i>	Adalah pembagian jumlah <i>neutrofil</i> absolut dengan jumlah <i>limfosit</i> absolut.	Hematologi Analyzer		Rasio
Jenis Kelamin	Perbedaan fungsi biologis yang terdiri laki-laki dan perempuan		Laki-laki Perempuan	Nominal
Usia	Adalah waktu yang terlewat sejak kelahiran		Tahun	Rasio
Riwayat Kontak	Ada atau tidaknya seseorang kontak dengan pasien <i>MTB</i>		Ada Tidak	Rasio
Lama Kontak	Lama atau barunya waktu kontak dengan pasien <i>MTB</i>		Lama baru	Rasio