

BAB I

PENDAHULUAN

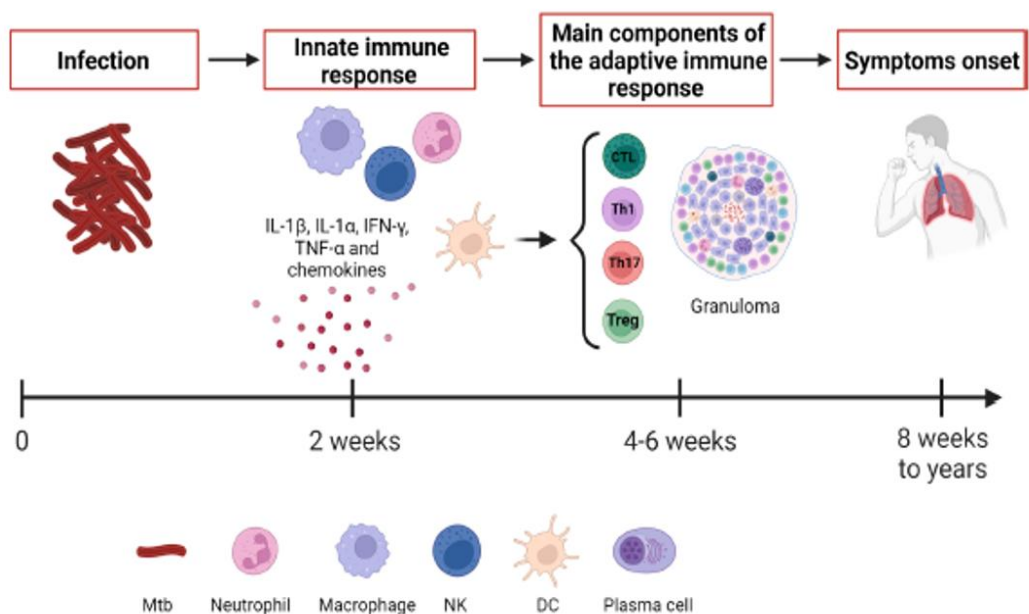
1.1 Latar belakang

Berdasarkan *Global TB Report*, insiden TB sebesar 7,5 juta kasus atau 133 per 100.000 penduduk pertahun pada tahun 2022. Hal ini merupakan angka tertinggi sejak pemantauan TB global. Jumlah kasus TB baru di Indonesia menduduki peringkat kedua setelah India, dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi.¹ Berdasarkan data Kementerian Kesehatan terkait program penanggulangan TB, jumlah penemuan kasus TB di Sulawesi Selatan tahun 2022 sebanyak 24.209 kasus, sedangkan estimasi insiden TB sekitar 35.210.² Sehingga masih ada sekitar 31.2 % kasus yang belum terdeteksi.

Tuberkulosis adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), melalui droplet aerosol dari penderita TB aktif.^{3,4} MTB merupakan bakteri aerob, berbentuk batang dengan diameter $<5 - 10 \mu\text{m}$, intraseluler dan bersifat tahan asam.⁵ Kelompok berisiko tinggi untuk penyakit TB yaitu: orang dengan HIV positif atau imunokompromais, indeks massa tubuh yang rendah, diabetes mellitus, perokok, konsumsi alkohol berlebihan, lansia, berada di tempat dengan risiko tinggi terinfeksi TB, dan kontak erat dengan penderita TB.^{3,6}

Respons imun terhadap MTB melibatkan sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif seperti pada gambar 1.1. Respons imun bawaan adalah mekanisme pertahanan pertama terhadap MTB seperti sel epitel saluran napas dan sel fagosit (neutrofil, monosit, makrofag dan sel dendritik).^{5,7} Neutrofil juga mengalami ekstrasvasi ke mukosa pernapasan yang berperan dalam produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α , IFN- γ , dan IL-22 untuk pengendalian infeksi MTB. Pengendalian infeksi melalui apoptosis neutrophil, dan menginduksi presentasi ke *antigen presenting cells* (APC) yang mendorong imunitas adaptif.⁷

Respons imun adaptif terdiri atas respon imun humoral dan selular. Respons ini dimulai ketika MTB menyebar di dalam kelenjar getah bening.⁸ Limfosit T berperan dalam imunitas selular, dan menginduksi respon inflamasi. Limfosit B berperan dalam imunitas humoral untuk produksi antibodi. Antibodi bertindak melawan MTB dengan meningkatkan fagositosis untuk membunuh pathogen, meningkatkan fusi fagolisosom, membatasi pertumbuhan MTB. Sistem imun tubuh merespons infeksi dengan merekrut lebih banyak sel imun ke tempat tersebut, yang mengarah pada pembentukan granuloma untuk menahan penyebaran bakteri. Granuloma dapat mengandung bakteri hidup dan dapat berfungsi sebagai tempat infeksi laten yang dapat reaktivasi.^{9,7}



Gambar 1.1 Patomekanisme Infeksi Tuberkulosis⁵⁷

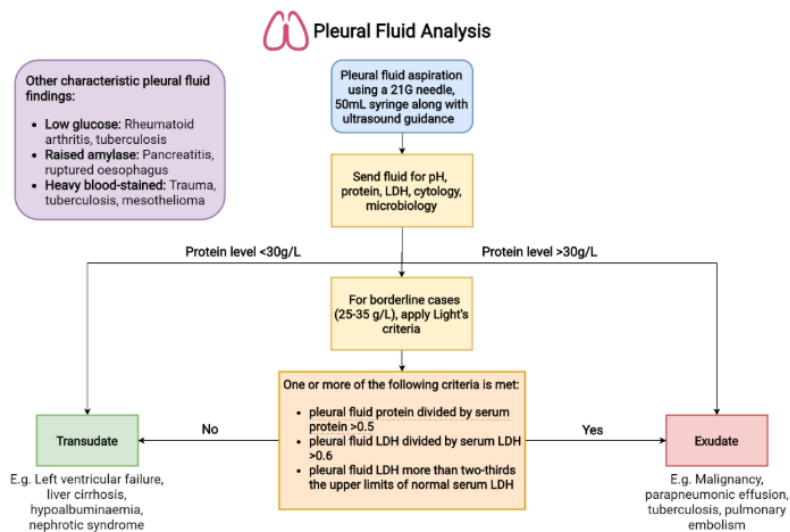
Pada individu sehat akan terjadi infeksi laten, dimana berkembangnya infeksi menjadi aktif dapat dikontrol. Namun, reaktivasi dapat terjadi akibat penurunan imunitas. Saat granuloma mengalami nekrosis kaseosa, makrofag yang berbentuk busa melepaskan kandungan lipid yang menyebabkan pecahnya granuloma sehingga bakteri keluar dari saluran pernapasan. Saat terjadi reaktivasi, MTB akan berproliferasi dan jumlah bakteri akan meningkat drastis.¹⁰

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang terutama menyerang paru-paru, namun sekitar 20 hingga 30% merupakan TB ekstraparu. Manifestasi TB ekstraparu seperti meningitis, limfadenitis, perikarditis, peritonitis, tuberkulosis kutis, dan efusi pleura.^{3,11} Efusi pleura TB adalah salah satu penyebab tersering dari efusi pleura di negara berkembang dan jenis TB ekstraparu kedua yang paling sering ditemukan setelah limfadenitis TB.¹² Efusi pleura TB adalah kondisi di mana infeksi TB di pleura menyebabkan akumulasi cairan di rongga pleura, dengan insiden antara 3% hingga 25%.^{13,14,15}

Efusi pleura TB terjadi akibat infeksi primer atau reaktivasi penyakit. Kemungkinan penyebab efusi pleura TB primer adalah masuknya antigen MTB ke rongga pleura yang berasal dari pecahnya fokus kaseosa subpleura di paru-paru, sehingga terjadi inflamasi lokal di pleura. Sitokin dan mediator inflamasi tersebut menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler pleura, sehingga plasma dan protein bocor ke dalam rongga pleura, membentuk efusi eksudatif. Respon awal didominasi oleh polimorfonuklear (PMN), diikuti oleh masuknya makrofag dan limfosit.^{16,17,18} Mekanisme yang lain karena reaksi hipersensitivitas tipe lambat oleh limfosit T-helper tipe 1 (TH1) berperan terhadap pathogenesis efusi pleura TB,

dimana antigen MTB berinteraksi dengan limfosit T CD4+ yang sebelumnya telah tersensitisasi terhadap MTB, kemudian melibatkan berbagai sitokin. Kondisi ini menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler dan penurunan drainase limfatik yang menyebabkan efusi pleura eksudat.^{16,17,18}

Efusi pleura eksudat ditegakkan berdasarkan kriteria Light dengan melihat parameter: (i) Rasio protein cairan pleura terhadap protein serum > 0,5. (ii) Rasio laktat dehidrogenase (LDH) cairan pleura terhadap LDH serum > 0,6. (iii) Kadar LDH cairan pleura lebih dari 2/3 batas atas normal LDH serum. Jika satu atau lebih kriteria tersebut terpenuhi, maka efusi diklasifikasikan sebagai eksudat. Sebaliknya, apabila tidak ada kriteria yang terpenuhi, maka efusi dianggap sebagai transudat, seperti pada gambar 1.2¹⁹ Efusi Pleura eksudat bisa disebabkan karena infeksi TB, efusi parapneumonia, keganasan, dan emboli paru. Sedangkan efusi pleura transudat disebabkan oleh *congestive heart failure* (CHF), sindrom nefrotik, hipoalbuminemia, dan sirosis hati.^{19,20}



Gambar 1.2 Analisa Cairan Pleura Eksudat dan Transudat²⁰

Diagnosis tuberkulosis dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisis, bakteriologi, radiologi dan pemeriksaan penunjang lainnya. Gejala penyakit TB tergantung pada lokasi lesi, manifestasi klinis seperti batuk ≥ 2 minggu, bisa disertai dahak ataupun bercampur darah, dapat disertai nyeri dada, sesak napas. Gejala lain meliputi malaise, penurunan berat badan, menurunnya nafsu makan, menggigil, demam, berkeringat di malam hari.²¹ Meskipun TB biasanya dianggap sebagai penyakit kronik, pleuritis TB paling sering bermanifestasi sebagai penyakit akut yang menyerupai pneumonia bakteri akut dengan gejala awal berlangsung kurang dari 1 minggu.¹⁸ Demam dimediasi oleh pelepasan beberapa molekul pirogenik seperti IL-1 β , TNF α dan IL-6 yang berperan dalam menginduksi peningkatan suhu tubuh.²² Efusi pleura yang disertai nyeri dada pleuritik menunjukkan inflamasi pleura, khususnya pleura parietalis karena pleura visceralis

tidak memiliki serat nyeri. Gejala lain efusi pleura adalah batuk kering, mekanisme yang menyebabkan batuk ini belum jelas, bisa terkait dengan inflamasi pleura. Di sisi lain, kompresi paru-paru oleh cairan dapat membuat kontak dengan dinding bronkus sisi yang berlawanan, sehingga merangsang reflex batuk. Gejala sesak napas terjadi karena adanya cairan dalam rongga pleura, sehingga menyebabkan kompresi paru.¹⁸

Pada pemeriksaan radiologi efusi pleura TB menunjukkan cairan pleura, dan sekitar 20 hingga 25% pasien mengalami infiltrat parenkim akibat TB. Dicurigai lesi TB aktif seperti bayangan berawan/ nodular di segmen apikal dan posterior lobus atas paru dan segmen superior lobus bawah, kavitas, bercak miliar, dan umumnya efusi pleura unilateral. Gambaran radiologi lesi TB inaktif seperti fibrotik, kalsifikasi dan *Schwarte* atau penebalan pleura. Gambaran radiologi yang menunjukkan kerusakan paru yang berat seperti *destroyed lung* terdiri atas atelectasis, multikavitas dan fibrosis.^{23,19}

Diagnosis efusi pleura TB dapat ditegakkan jika ditemukan bakteri TB dalam sputum, cairan pleura atau spesimen biopsi pleura, atau granuloma pada pleura.¹⁹ Pemeriksaan bakteriologi melalui tes cepat molecular (TCM), pemeriksaan mikroskopik langsung untuk identifikasi basil tahan asam dengan pewarnaan Ziehl-Neelsen, dan kultur.^{23,24} Modalitas lain untuk diagnosa efusi pleura TB yaitu pemeriksaan adenosine deaminase (ADA) meningkat pada cairan eksudat efusi pleura TB.²³ Secara umum kadar batas ADA antara 40 dan 45 U/L mengindikasikan TB. Semakin tinggi kadarnya, semakin besar kemungkinan pasien menderita TB.²⁵ Pemeriksaan penunjang lain seperti analisa cairan pleura, karakteristik cairan pleura pada efusi pleura TB berupa eksudat, protein cairan pleura seringkali melebihi 5 g/dL, terdapat dominan sel limfosit dan glukosa darah rendah.^{23,16}

Kriteria diagnostik efusi pleura TB umumnya menunjukkan peningkatan jumlah limfosit pada cairan pleura. Namun, sekitar 6.7% kasus ditemukan efusi pleura predominan neutrophil.^{16,26} Neutrofil disebut juga leukosit polimorfonuklear (PMN), adalah tipe sel pertama yang memberikan respon terhadap kebanyakan infeksi, khususnya infeksi bakteri dan merupakan sel dominan saat inflamasi akut.²⁷ Neutrofil berperan sebagai pedang bermata dua pada infeksi Mtb. Pada tahap awal, neutrofil membantu mengendalikan bakteri dengan cara fagositosis, melepaskan enzim dan menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) sehingga berfungsi protektif. Namun, pada fase lanjutan akumulasi neutrophil berlebihan justru menyebabkan kerusakan jaringan paru dan memperberat perjalanan penyakit TB, karena aktifitas neutrophil yang merusak dan memicu inflamasi berlebihan.²⁸

Polimorfonuklear (PMN) dan sel mononuclear (MN) merupakan komponen leukosit yang memainkan peran penting dalam respon imun terhadap MTB. sel MN seperti limfosit merupakan sistem imun adaptif untuk respon imun kronik. Efusi pleura eksudatif dengan sel MN yang dominan dalam cairan pleura menandakan proses infamasi yang kronik dalam rongga pleura.^{29,30,31}

Penelitian Zhao dkk (2020) menemukan TB pleura yang dominan neutrophil menunjukkan reaksi inflamasi yang lebih kuat seperti tingkat demam dan tingkat

dekortikasi yang lebih tinggi, jumlah *Adenosine Deaminase* (ADA) yang lebih tinggi pada cairan pleura, serta secara signifikan meningkatkan temuan tingkat positif MTB dibawah torakoskopi.²⁶ Berbeda dengan penelitian Choi (2016) menemukan bahwa TB pleura dominan PMN menunjukkan inflamasi yang lebih berat, namun manifestasi klinis tidak jauh berbeda antara TB pleura predominan neutrophil dan limfosit³²

Efusi pleura dengan predominan PMN seringkali tidak dianggap sebagai pasien TB sehingga mengakibatkan keterlambatan diagnosis dan pengobatan.²⁶ TB yang tidak diobati meningkatkan angka kematian hingga 50%.³³ Keterlambatan diagnosis dan pengobatan akan berhubungan dengan hasil yang buruk dan risiko penularan TB. Maka pada penelitian ini kami akan melihat perbandingan karakteristik klinis efusi pleura predominan PMN dan MN pada pasien TB.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka diajukan rumusan masalah, yaitu bagaimana perbandingan karakteristik klinis efusi pleura predominan PMN dan MN pada pasien TB

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui perbandingan karakteristik klinis efusi pleura predominan PMN dan MN pada pasien TB.

1.3.2 Tujuan khusus

- a. Untuk mengetahui manifestasi klinis efusi pleura predominan PMN dan MN pada pasien TB.
- b. Untuk mengetahui laboratorium pada efusi pleura predominan PMN dan MN pada pasien TB.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai analisa cairan pleura pada pasien TB

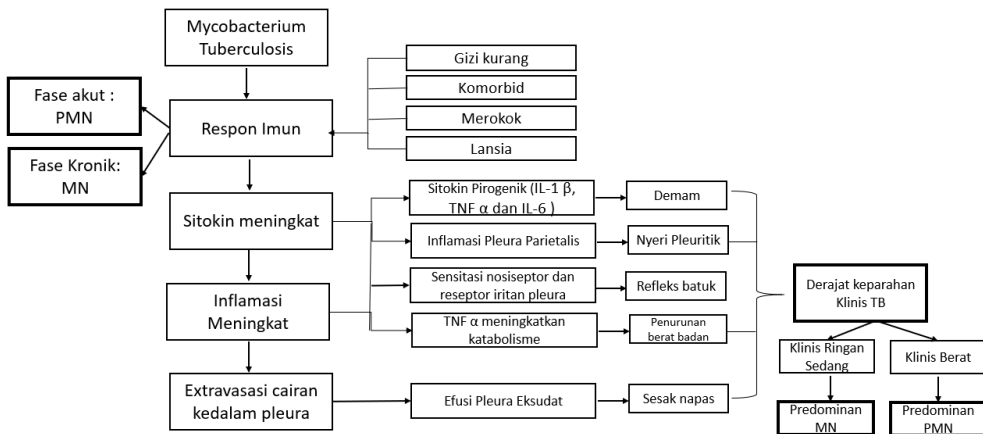
1.4.2 Manfaat Metodologi

Penelitian ini dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut dan dapat mengarah pada deteksi dini, berkontribusi untuk meningkatkan akurasi dan efisiensi diagnosis efusi pleura TB.

1.4.3 Manfaat Praktis

Menjadi panduan untuk klinisi dalam mendiagnosis pasien TB dengan efusi pleura, dengan menganalisis karakteristik yang berbeda pada efusi pleura predominan PMN dan MN.

1.5. Kerangka Teori



Gambar 1. 3 Kerangka Teori

1.6. Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan karakteristik klinis antara efusi pleura predominan PMN dengan efusi pleura predominan MN pada pasien TB.

BAB II METODE PENELITIAN

2.1. Desain penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan menggunakan rancangan *cross sectional*.

2.2. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini menggunakan data primer yang diperoleh dari pasien yang terdiagnosa TB terkonfirmasi bakteriologi yang disertai dengan efusi pleura di RSUP Wahidin Sudirohusodo mulai Januari 2024 sampai jumlah sampel terpenuhi

2.3. Populasi dan sampel penelitian

Populasi penelitian adalah semua pasien diatas 18 tahun terduga tuberkulosis disertai dengan efusi pleura. Populasi target adalah pasien tuberkulosis terkonfirmasi bakteriologi disertai efusi pleura. Populasi terjangkau yaitu pasien yang berobat di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo sejak Januari 2024.

Sampel penelitian diambil dari semua populasi yang memenuhi kriteria penelitian.

Kriteria Inklusi:

- a. Pasien TB kasus baru
- b. Secara klinis dan dari pemeriksaan radiologi dicurigai efusi pleura
- c. Menjalani thoracosintesis dan didapatkan cairan pleura
- d. Bersedia ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*

Kriteria Eksklusi:

- a. Didapatkan sel maligna dalam cairan efusi berdasarkan sitologi
- b. Efusi pleura transudat

2.4. Perkiraan besar sampel penelitian

Perhitungan besar sampel estimasi penelitian dihitung menggunakan rumus:

$$n = \frac{(Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan :

$P = 1/2 (P_1 + P_2)$

P_1 = proporsi efusi pleuran predominan PMN

P_2 = proporsi efusi pleuran predominan MN (kelompok kontrol)

$Z_{\alpha} = 1,96$

$Z_{\beta} = 0,842$

Perkiraan besar sampel minimal menggunakan parameter di atas, maka diperoleh minimal 36 sampel.

2.5. Metode pengambilan sampel

Metode pengambilan sampel dengan metode *purposive sampling* pada pasien-pasien yang memenuhi kriteria inklusi diikuti dalam penelitian hingga jumlah sampel mencukupi.

2.6. Prosedur Kerja

1. Dilakukan skrining pada semua pasien TB dan efusi Pleura di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar
2. Pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi diberikan penjelasan lengkap mengenai prosedur penelitian dan bila setuju mereka akan mengisi dan menandatangani informed consent.
3. Mengambil data hasil laboratorium, mikrobiologi TB (TCM, kultur, BTA)
4. Mengambil sampel cairan pleura sesuai dengan prosedur thoracosintesis
5. Dilakukan Analisa cairan pleura dan sitologi di laboratorium RSUP Wahidin Sudirohusodo
6. Dilakukan eksklusi, berdasarkan hasil mikrobiologi TB, Analisa cairan pleura, dan sitologi cairan pleura
7. Mengelompokkan pasien Efusi pleura Predominan PMN dan Predominan MN
8. Melakukan wawancara : data identitas subjek, karakteristik demografi dan karakteristik klinis
9. Melakukan pengukuran Berat Badan dan Tinggi Badan
10. Melakukan pemeriksaan tanda vital dan pemeriksaan fisis
11. Melakukan pengolahan data dan analisa statistik.
12. Hasil dan kesimpulan.

2.7. Analisis data

Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 23. Metode analisis terdiri dari metode deskriptif dan uji statistik. Metode deskriptif bertujuan untuk memperoleh deskripsi umum dari subjek penelitian. Metode statistik yang digunakan adalah perhitungan mean, standar deviasi, nilai median, nilai minimal dan maksimal serta sebaran frekuensi. Uji statistik yang digunakan adalah *Chi Square*. Hasil uji statistik dianggap signifikan apabila nilai p uji $<0,05$. Hasil analisis yang diperoleh akan ditampilkan dalam bentuk narasi yang dilengkapi dengan tabel dan gambar.

2.8. Definisi operasional dan kriteria objektif

1. Tuberkulosis adalah pasien yang terkonfirmasi tuberkulosis bakteriologi. Kriteria didasarkan pada hasil BTA positif atau hasil kultur M.TB positif atau hasil TCM M.TB positif atau Pasien TB ekstra paru terkonfirmasi secara bakteriologis, baik dengan BTA, kultur atau TCM.²³
2. Kasus baru adalah pasien terdiagnosa TB dan belum ada riwayat pengobatan anti tuberkulosis Kriteria didasarkan pada pasien terdiagnosa TB yang belum mendapat anti tuberkulosis (OAT) atau pernah konsumsi OAT kurang dari 28 hari.²³
3. Efusi pleura adalah penumpukan cairan di rongga pleura.¹⁹ Kriteria didasarkan pada penumpukan cairan di rongga pleura dari hasil pemeriksaan Xray thoraks,

- CT Scan, atau USG thoraks, dan terbukti melalui aspirasi cairan pleura.
4. Efusi pleura transudat, jika tidak memenuhi kriteria Light berdasarkan parameter: (i) Rasio protein cairan pleura terhadap protein serum $> 0,5$. (ii) Rasio laktat dehidrogenase (LDH) cairan pleura terhadap LDH serum $> 0,6$. (iii) Kadar LDH cairan pleura lebih dari $2/3$ batas atas normal LDH serum.¹⁹
 5. Efusi pleura predominan PMN adalah presentase polimorfonuklear lebih banyak dibandingkan MN pada analisa cairan pleura. Kriteria PMN lebih besar dari 50% dari jumlah total leukosit count pada analisa cairan pleura.²⁶
 6. Efusi Pleura Predominan MN adalah presentase mononuklear (limfosit) lebih banyak dibandingkan PMN pada analisa cairan pleura. Kriteria MN lebih besar dari 50% dari jumlah total leukosit count pada analisa cairan pleura.²⁶
 7. Jenis kelamin adalah penggolongan menurut ciri-ciri biologis yang dibagi menjadi laki-laki dan perempuan. Kriteria berdasarkan catatan rekam medik atau kartu tanda penduduk
 8. Umur, berdasarkan keterangan subyek atau perhitungan berdasarkan kartu tanda penduduk. Kriteria perhitungan umur dihitung sejak tanggal, bulan dan tahun kelahiran subyek.
 9. Karakteristik klinis adalah manifestasi klinis yang dialami pasien sebelum di lakukan thoracosintesis dan laboratorium klinis yang didapatkan dari analisa cairan pleura (pH, WBC, LDH, Glukosa, protein) dan leukosit dari pemeriksaan darah rutin. Manifestasi klinis seperti demam, gejala pernapasan (batuk, nyeri dada, sesak napas), dan penurunan berat badan.
 10. Demam adalah peningkatan suhu tubuh $\geq 37,5^{\circ}$ celcius dengan menggunakan thermometer di axilla, berdasarkan data rekam medis atau pengukuran langsung saat rawat inap/rawat jalan.³⁴
 11. Gejala pernapasan adalah adanya keluhan seperti batuk, nyeri dada, dan sesak napas, berdasarkan wawancara langsung pada pasien. Kriteria objektif: terdapat gejala pernapasan atau tidak terdapat gejala.
 12. Penurunan berat badan adalah penurunan jumlah berat badan yang dialami pasien dengan membandingkan berat badan pasien sebelum di rawat di rumah sakit. Kriteria penurunan berat badan jika penurunan lebih 5% dari berat badan awal dalam 1 bulan terakhir atau lebih 10% dalam waktu 6 bulan.²⁶
 13. Durasi gejala adalah adanya keluhan yang dialami pasien di hitung sejak munculnya keluhan hingga dilakukan thoracosintesis. Kriteria durasi yaitu gejala ≤ 2 minggu atau Gejala ≥ 2 minggu.³¹
 14. Tingkat keparahan klinis mengacu pada sistem skoring *Clinical severity TB manifestation* yang terdiri atas suhu tubuh dan gejala lain (batuk, penurunan BB). Skor terdiri atas : (i) skor 1 = Suhu tubuh normal dan tidak ada gejala lain, (ii) skor 2 = suhu tubuh normal dan ada gejala lain atau suhu tubuh sub-febris ($37,5 - 37,9^{\circ}$ C) dan tidak ada gejala lain, (iii) skor 3 = suhu tubuh subfebris dan ada gejala lain, (iv) skor 4 = suhu febris (suhu tubuh $\geq 38^{\circ}$ C) dan ada gejala lain. Pada penelitian ini membagi membagi tingkat keparahan klinis ringan-sedang dan berat, dimana skor 1-2 merupakan klinis TB ringan-sedang dan skor 3-4 merupakan klinis TB berat.³⁵
 15. Status gizi kurang ditetapkan dari pengukuran indeks massa tubuh yang di

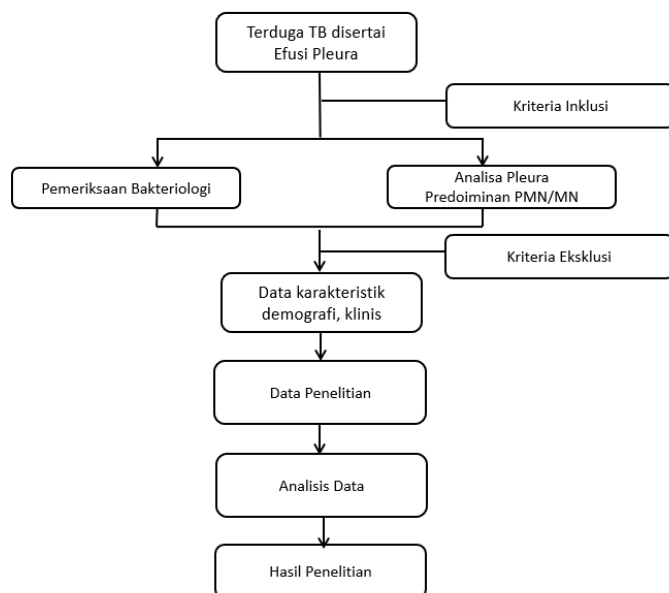
dapatkan dari rumus $IMT = \text{Berat badan (kg)} / \text{tinggi badan (m}^2\text{)}$, berdasarkan pengukuran langsung saat rawat inap/rawat jalan. Kriteria gizi kurang jika $IMT < 18.5 \text{ kg/m}^2$.³⁶

16. DM tipe 2 ditetapkan apabila pasien memiliki salah satu dari kriteria berikut: (i) Riwayat diagnosis DM tipe 2 oleh dokter; (ii) Penggunaan obat hipoglikemik oral atau insulin, atau; (iii) Nilai gula darah puasa $\geq 126 \text{ mg/dL}$, atau 2 jam setelah beban glukosa $\geq 200 \text{ mg/dL}$, atau $HbA1c \geq 6,5\%$ (berdasarkan data laboratorium dalam rekam medis).
17. Penyakit jantung merupakan riwayat diagnosis penyakit jantung seperti congestive heart failure, kardiomiopati iskemik, infark miokardium.
18. Penyakit Ginjal Kronik (PGK) didefinisikan sebagai kelainan struktur atau fungsi ginjal yang terjadi minimal 3 bulan (berdasarkan riwayat diagnosa CKD oleh dokter, data laboratorium dan atau radiologi dalam rekam medis).
19. Status HIV reaktif berdasarkan hasil laboratorium tes reaktif pada pemeriksaan ELISA atau data dari rekam medis.

2.9. Etik penelitian

Penelitian akan dilakukan setelah mendapatkan persetujuan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Persetujuan tindakan medis diperoleh dengan menerangkan secara singkat latar belakang, tujuan dan manfaat penelitian terlebih dahulu kepada subjek, serta tindakan dan pemeriksaan sampel yang akan dialami oleh subjek penelitian

2.10. Alur penelitian



Gambar 2. 1 Alur Penelitian