

BAB II

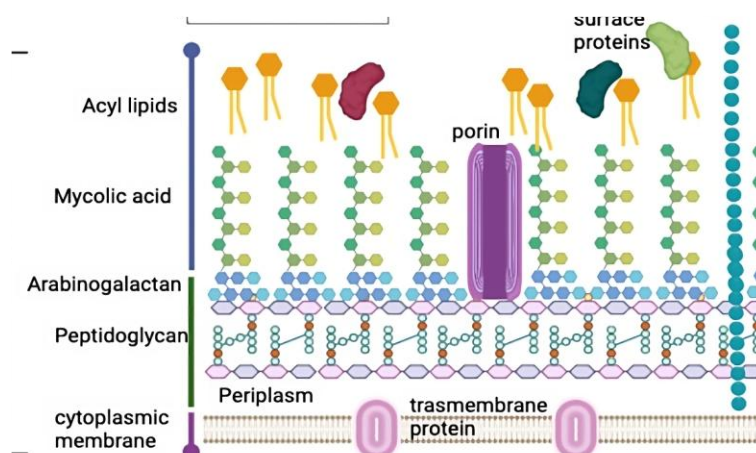
TINJAUAN PUSTAKA

A. Tuberkulosis Paru

1. Definisi Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* dan umumnya berlangsung dalam jangka panjang. Paru-paru menjadi organ yang paling sering terdampak, meskipun infeksi tersebut juga dapat menyebar atau mengenai bagian tubuh lainnya, termasuk pleura, kelenjar getah bening, tulang, serta berbagai organ ekstraparu. Transmisi penyakit terutama berlangsung secara airborne antarmanusia, ketika penderita melepaskan partikel kecil yang membawa bakteri ke lingkungan, terutama melalui aktivitas batuk dan bersin (Kemenkes RI, 2025).

2. Etiologi



Gambar 2.1 Dinding sel *Mycobacterium tuberculosis*(Jacobo-Delgado et al., 2023)

Secara mikroskopis, *Mycobacterium tuberculosis* tampak sebagai bakteri berbentuk batang (basil) dengan ukuran rata-rata sekitar 2–4 μm

panjang dan 0,2–0,5 μm lebar. Bakteri ini bersifat non-motil dan tidak memiliki kemampuan membentuk spora. Karakteristik utama mikroorganisme ini adalah sifat tahan asam (acid-fast), yang diakibatkan oleh komposisi dinding sel yang kaya akan asam mikolat berantai panjang, sehingga organisme tersebut tidak mudah terdegradasi oleh prosedur pewarnaan Gram secara konvensional (Vilchèze & Kremer, 2017).

Dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* tersusun atas lapisan lipid tebal yang kaya akan asam mikolat dan komponen lipid kompleks, sehingga menimbulkan sifat asam-tahan, meningkatkan resistensi terhadap proses dekolorisasi, serta memberikan perlindungan terhadap berbagai agen kimia dan antibiotik. Struktur tersebut turut memengaruhi permeabilitas membran dan mendukung kemampuan bakteri untuk bertahan secara intraseluler. Secara biologis, mikroorganisme ini tergolong dalam filum Actinobacteria, yang dikenal memiliki kandungan guanin–sitosin (GC) genom yang tinggi, serta menunjukkan karakteristik dinding sel Gram-positif, bersifat aerob obligat, dan mampu bertahan di lingkungan kering; inaktivasi oleh sinar ultraviolet dimungkinkan, namun efektivitasnya dipengaruhi oleh kondisi lingkungan (Vilchèze & Kremer, 2017).

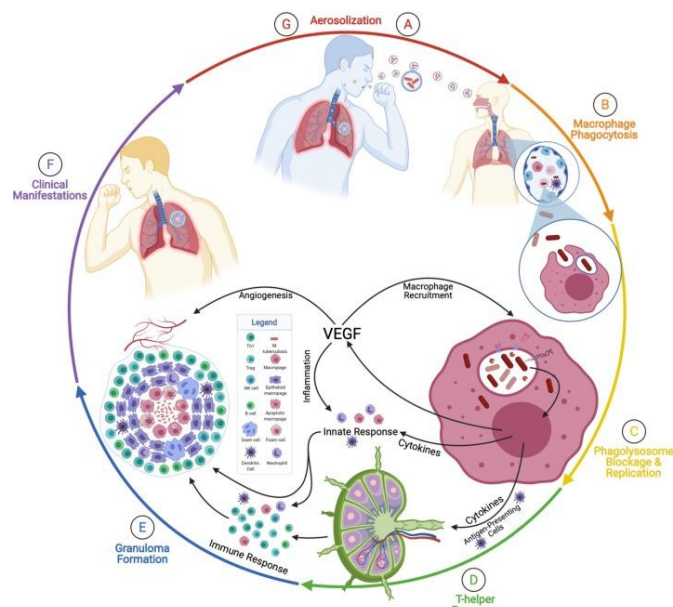
Secara taksonomi, *Mycobacterium tuberculosis* ditempatkan ke dalam ordo Mycobacteriales, famili Mycobacteriaceae, dan genus *Mycobacterium*. Bakteri ini merupakan bagian dari kelompok *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) yang terdiri atas *Mycobacterium tuberculosis sensu stricto* serta sejumlah spesies lain yang

memiliki hubungan kekerabatan dan diketahui dapat menyebabkan penyakit pada manusia maupun hewan (Orgeur et al., 2024).

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* bersifat aerob obligat dengan suhu pertumbuhan optimal sekitar 37 °C dan menunjukkan laju pertumbuhan in vitro yang lambat, di mana koloni baru tampak setelah beberapa minggu pada media selektif seperti Löwenstein–Jensen atau Middlebrook. Di lingkungan luar, viabilitas bakteri dipengaruhi oleh suhu dan kelembapan, dan umumnya bertahan lebih lama pada kondisi rendah suhu dan lembap atau terlindungi oleh bahan organik dibandingkan pada permukaan kering yang terpapar cahaya matahari (Forbes et al., 2018).

3. Patogenesis

Patofisiologi tuberkulosis paru meliputi serangkaian mekanisme yang melibatkan inhalasi aerosol, internalisasi oleh makrofag, pembentukan fagolisosom dan proliferasi bakteri di dalam sel, aktivasi respons imun T helper tipe 1 (TH1), terbentuknya granuloma yang kemudian disertai dengan munculnya manifestasi klinis (Maison, 2022).



Gambar 2.2 Tahapan patofisiologis tuberkulosis paru
(BioRender.com,2021 dalam, Maison, 2022).

Tuberkulosis pada manusia disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Penularan berlangsung ketika droplet yang mengandung bakteri terhirup dan masuk ke saluran pernapasan hingga mencapai alveoli paru. Bakteri ini dikenali oleh berbagai reseptor imun dan kemudian diinternalisasi oleh makrofag, sehingga memulai replikasi intraseluler. Kemampuan *Mycobacterium tuberculosis* dalam bertahan hidup di dalam makrofag merupakan salah satu faktor penting dalam patogenesis. Keadaan ini dapat menyebabkan bakteri lebih sulit dieliminasi dari tubuh serta mengaktifkan respons imun seluler. Respons tersebut melibatkan pelepasan sitokin proinflamasi sebagai bagian dari mekanisme aktivasi, dengan $\text{TNF-}\alpha$ dan $\text{IFN-}\gamma$ termasuk mediator yang dihasilkan dalam proses tersebut. Kedua sitokin tersebut berperan dalam proses pembentukan serta pemeliharaan granuloma. Apabila sistem imun tidak mampu mengeradikasi bakteri, akan terbentuk granuloma sebagai mekanisme pembatasan

penyebaran yang pada kondisi tertentu dapat mengalami nekrosis kaseosa. Pada fase tersebut, bakteri dapat tetap berada di dalam tubuh dalam kondisi laten. Selain itu, *Mycobacterium tuberculosis* juga dapat menyebar melalui sistem limfatik maupun peredaran darah dan menimbulkan tuberkulosis ekstrapulmonal (Yang et al., 2023).

4. Manifestasi Klinis TB Paru

Respons tubuh terhadap tuberkulosis paru dapat menghasilkan gambaran klinis yang beragam pada setiap penderita. Perbedaan manifestasi ini berkaitan dengan tingkat keparahan penyakit, lama berlangsungnya infeksi, dan kondisi sistem kekebalan pasien. Gejala yang paling umum adalah batuk produktif, disertai demam, keringat malam, penurunan berat badan, dan kelelahan yang mencerminkan respons inflamasi sistemik. Kombinasi gejala respiratorik dan konstitusional memiliki peran penting dalam meningkatkan kecurigaan klinis terhadap TB paru, terutama di daerah dengan prevalensi tinggi. Namun, karena gejalanya tidak spesifik dan dapat menyerupai penyakit pernapasan lain, diagnosis pasti tuberkulosis paru memerlukan integrasi antara temuan klinis, pemeriksaan bakteriologis, dan evaluasi radiologis sebagai pemeriksaan penunjang (Pingkan Regina, 2022).

5. Diagnosis Tuberkulosis Paru

Diagnosis tuberkulosis menjadi bagian penting dalam pengendalian dan penatalaksanaan penyakit TB. Deteksi yang dilakukan secara dini dapat mempercepat dimulainya terapi sekaligus membantu mengurangi risiko penularan. Secara konvensional, diagnosis TB aktif dilakukan melalui pemeriksaan mikroskopis sediaan dahak menggunakan pewarnaan Ziehl–Neelsen, di mana *Mycobacterium tuberculosis* yang bersifat tahan asam tampak sebagai basil berwarna merah. Namun, kemampuan metode tersebut dalam mendeteksi bakteri masih tergolong rendah, khususnya ketika jumlah basil yang terdapat dalam spesimen sangat sedikit. Keterbatasan ini lebih sering menjadi perhatian pada pasien dengan koinfeksi HIV maupun penderita tuberkulosis ekstraparu. Akibatnya, tidak sedikit kasus TB yang berpotensi tidak terdeteksi apabila diagnosis hanya mengandalkan pemeriksaan mikroskopis dahak (Matteo et al., 2025).

Pemanfaatan teknologi molekuler dalam diagnosis TB mengalami perkembangan melalui penggunaan Xpert MTB/RIF Ultra sebagai generasi yang lebih baru dibandingkan Xpert MTB/RIF. Pemeriksaan yang menggunakan pendekatan *nucleic acid amplification test* (NAAT) tersebut dapat membantu mendeteksi tuberkulosis secara cepat dan akurat serta mengidentifikasi kemungkinan resistensi terhadap obat rifampisin. Penelitian yang dilakukan oleh Horne dkk., 2025, melaporkan bahwa Xpert MTB/RIF Ultra memiliki tingkat sensitivitas yang tinggi, yaitu sekitar 90,7% dan spesifisitas sekitar 94,8% dalam mendeteksi TB paru jika

dibandingkan dengan pemeriksaan kultur sebagai standar rujukan. Metode ini memiliki sensitivitas hingga 95,8% dan spesifisitas sebesar 98,3% dalam mendeteksi resistensi terhadap rifampisin. Hasil tersebut menunjukkan bahwa Xpert MTB/RIF Ultra dapat mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* sekaligus mengidentifikasi resistensi obat secara cepat dan andal. Dibandingkan dengan metode konvensional, penggunaan Xpert MTB/RIF Ultra dapat meningkatkan akurasi diagnosis secara bermakna, sehingga penerapannya bermanfaat dalam pelayanan kesehatan, terutama pada wilayah dengan keterbatasan sumber daya.

Keberadaan infeksi TB laten dapat dinilai melalui pemeriksaan imunologis, antara lain dengan metode IGRA dan TST. Keterbatasan dari kedua metode ini adalah ketidakmampuannya dalam membedakan individu dengan infeksi TB laten dari pasien yang sedang mengalami tuberkulosis aktif. Dibandingkan dengan TST, IGRA memiliki tingkat spesifisitas yang lebih tinggi, khususnya pada individu yang telah menerima vaksin *Bacillus Calmette–Guérin* (BCG), karena pemeriksaan IGRA menggunakan antigen spesifik *Mycobacterium tuberculosis* yang tidak terdapat pada vaksin BCG (Matteo et al., 2025).

6. Pengobatan TB Paru

Pengobatan tuberkulosis (TB) yang sensitif terhadap obat dilaksanakan berdasarkan regimen standar yang direkomendasikan oleh World Health Organization (WHO), yang terdiri atas dua fase utama, yaitu fase intensif (*initial phase*) dan fase lanjutan (*continuation phase*). Pada pasien dengan

TB sensitif obat, fase intensif umumnya berlangsung selama dua bulan, diikuti oleh fase lanjutan selama empat bulan, sehingga total durasi terapi standar mencapai sekitar enam bulan pada kasus TB yang baru terdiagnosis tanpa adanya resistensi obat. Pembagian terapi ke dalam dua fase tersebut bertujuan untuk mengoptimalkan eradikasi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* serta menurunkan risiko kekambuhan penyakit setelah pengobatan selesai (World Health Organization, 2025).

Regimen HRZE digunakan sebagai terapi pada fase intensif TB dengan menggabungkan isoniazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (Z), serta etambutol (E), yang termasuk dalam kelompok obat lini pertama. Pemberian secara bersamaan dimaksudkan agar beberapa mekanisme biologis yang diperlukan oleh *Mycobacterium tuberculosis* dapat menjadi sasaran terapi. Strategi tersebut berperan dalam mencapai early bactericidal activity yang optimal dan sekaligus mengurangi kemungkinan munculnya resistensi obat. Mekanisme kerja setiap komponen dalam regimen tersebut berbeda. Pada isoniazid, target utamanya adalah pembentukan asam mikolat yang diperlukan sebagai bagian dari struktur dinding sel bakteri, sehingga pertumbuhan bakteri aktif dapat dihambat. Sementara itu, rifampisin mengganggu fungsi RNA polimerase bakteri. Hambatan terhadap enzim tersebut kemudian memengaruhi berlangsungnya transkripsi RNA dan sintesis protein. Pirazinamid akan dikonversi terlebih dahulu ke dalam bentuk aktifnya dan terutama bekerja pada kondisi lingkungan yang asam, seperti di dalam makrofag, dengan menghambat aktivitas metabolik bakteri.

Sementara itu, etambutol bekerja dengan menghambat sintesis arabinogalaktan, salah satu komponen struktural penting dinding sel bakteri, sehingga meningkatkan penetrasi dan efektivitas obat antituberkulosis lainnya (World Health Organization, 2025b)

Setelah penyelesaian fase intensif, terapi tuberkulosis dilanjutkan ke fase lanjutan dengan pemberian dua obat antituberkulosis lini pertama, Regimen lanjutan terdiri atas kombinasi isoniazid dan rifampisin (regimen HR) yang diberikan selama kurang lebih empat bulan. Setelah fase intensif, sebagian *Mycobacterium tuberculosis* masih dapat bertahan di dalam tubuh, termasuk dalam bentuk semidorman. Oleh karena itu, kombinasi obat pada tahap berikutnya digunakan untuk menargetkan bakteri yang tersisa tersebut. Rifampisin berperan menghambat proses pembentukan RNA bakteri, sedangkan isoniazid bekerja pada sintesis dinding sel dan memiliki efektivitas terutama terhadap bakteri yang sedang aktif bereplikasi. Pendekatan terapeutik ini terbukti mampu meningkatkan tingkat keberhasilan pengobatan serta menurunkan risiko kekambuhan pada pasien tuberkulosis yang sensitif terhadap obat (World Health Organization, 2025).

Rasional pemilihan obat antituberkulosis didasarkan pada perbedaan target sasaran terapeutik terhadap berbagai subpopulasi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* di dalam tubuh. Obat-obat yang digunakan pada fase intensif dirancang untuk memberikan efek bakterisidal yang cepat terhadap bakteri yang aktif bereplikasi serta untuk mencegah terjadinya resistensi silang. Sementara itu, terapi pada fase lanjutan difokuskan pada

eradikasi bakteri yang tumbuh lebih lambat atau yang masih bertahan setelah penurunan beban bakteri secara signifikan, sehingga dapat menekan risiko kekambuhan penyakit. Selain itu, penggunaan kombinasi obat dengan mekanisme kerja yang berbeda berperan penting dalam mencegah terbentuknya strain *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap monoterapi (World Health Organization, 2025).

Selain penggunaan regimen pengobatan standar selama enam bulan, WHO juga merekomendasikan regimen alternatif berdurasi empat bulan dengan kombinasi obat tertentu pada pasien yang memenuhi kriteria, dengan tujuan meningkatkan kepatuhan tanpa mengurangi efektivitas terapi. Dalam pelaksanaan program pengendalian TB, strategi pengobatan terawasi langsung (DOT) diterapkan untuk memastikan keteraturan konsumsi obat dan mencegah putus obat. Pendekatan ini menekankan pentingnya pemilihan regimen yang rasional, durasi terapi yang adekuat, serta pemantauan respons klinis dan bakteriologis secara berkala (World Health Organization, 2022).

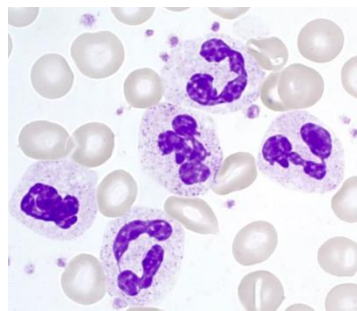
B. Leukosit

Leukosit atau sel darah putih merupakan salah satu komponen utama sistem imun manusia. Sel ini berfungsi sebagai pertahanan awal tubuh dalam menghadapi berbagai agen patogen, seperti bakteri, virus, serta mikroorganisme lain yang dapat menyebabkan penyakit. Sel-sel ini diproduksi terutama di sumsum tulang dan selanjutnya beredar melalui sistem peredaran darah serta jaringan limfatik untuk mengenali, merespons, dan menetralkan ancaman

terhadap homeostasis tubuh. Secara umum, keberadaan leukosit serta variasi jumlah dan komposisinya mencerminkan aktivitas respons imun terhadap infeksi maupun kondisi patologis lainnya (Tamang et al., 2022).

Dalam sistem pertahanan tubuh, leukosit berfungsi mengenali patogen, melakukan fagositosis, serta mengoordinasikan respons imun. Peran tersebut berlangsung melalui mekanisme imunitas bawaan (*innate immunity*) dan imunitas adaptif (*adaptive immunity*). Sebagai salah satu komponen leukosit, neutrofil memiliki kemampuan untuk mencapai jaringan yang mengalami infeksi dalam waktu relatif singkat. Sel ini terutama berperan dalam memberikan respons pertahanan tubuh pada kondisi infeksi akut. Sementara itu, limfosit memiliki peran sentral dalam imunitas spesifik, terutama melalui produksi antibodi oleh limfosit B serta aktivasi dan fungsi efektor sel T dalam respons imun seluler (Tamang et al., 2022).

C. Neutrofil

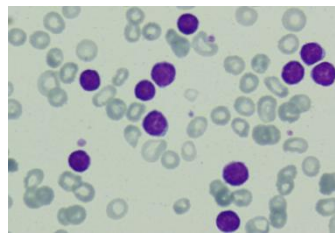


Gambar 2.3 Neutrofil (Kraus & Gruber, 2021)

Neutrofil berperan penting dalam respons imun bawaan awal terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* melalui fagositosis, produksi spesies oksigen reaktif, dan pelepasan molekul antimikroba. Selain menjalankan fungsi sebagai efektor untuk melawan agen infeksi, neutrofil turut berkontribusi dalam

mengatur terbentuknya respons imun adaptif. Peran tersebut dilakukan melalui pelepasan berbagai sitokin dan kemokin yang dapat membantu mengaktifkan limfosit serta mendukung proses pembentukan granuloma. Namun, peran neutrofil bersifat kontekstual karena pada kondisi tertentu dapat membantu eliminasi patogen, sementara pada kondisi lain justru mendukung persistensi bakteri (Rosales, 2018).

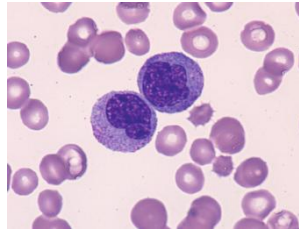
D. Limfosit



Gambar 2.4 Limfosit(Merdin et al., 2017)

Limfosit merupakan salah satu jenis leukosit yang memiliki peran penting dalam sistem imunitas adaptif karena mampu mengenali antigen secara spesifik. Sel ini terdapat dalam darah dan jaringan limfoid, serta terdiri atas limfosit B, limfosit T, dan sel *natural killer* (NK) dengan fungsi yang berbeda. Dalam sistem imunitas, limfosit B berperan pada imunitas humoral dengan menghasilkan antibodi. Limfosit T merupakan salah satu komponen utama imunitas seluler yang berfungsi mengendalikan jalannya respons kekebalan dan membantu tubuh menyingkirkan sel yang telah mengalami infeksi. Sel NK memiliki fungsi sebagai efektor awal dalam melawan sel yang terinfeksi maupun sel tumor. Selain itu, limfosit mampu membentuk memori imunologis yang memungkinkan respons imun yang lebih cepat dan efektif pada paparan antigen berikutnya (Prakoeswa, 2020).

E. Monosit



Gambar 2.5 Monosit

Sebagai bagian dari pertahanan imun bawaan, monosit berkontribusi dalam melindungi tubuh dari berbagai agen penyebab infeksi melalui fungsinya sebagai salah satu jenis sel darah putih. Sel ini berfungsi sebagai bagian dari pertahanan awal tubuh terhadap patogen sekaligus berperan dalam mengatur respons inflamasi. Sel ini diproduksi di sumsum tulang, beredar dalam darah, dan selanjutnya bermigrasi ke jaringan untuk berdiferensiasi menjadi makrofag atau sel dendritik yang memiliki kapasitas fagositosis tinggi serta berperan dalam penyajian antigen kepada sel T. Salah satu kontribusi monosit terhadap respons pertahanan adalah melalui sekresi sitokin proinflamasi. Mediator tersebut membantu mengarahkan komponen imun lainnya menuju area yang membutuhkan respons dan turut mendukung pemeliharaan homeostasis jaringan. Perbedaan karakteristik dan fungsi monosit juga memungkinkan sel tersebut terlibat dalam berbagai mekanisme imun serta perkembangan inflamasi kronis (Salnikova et al., 2024).

F. Rasio Neutrofil Limfosit

Gambaran inflamasi sistemik dapat dinilai melalui RNL, yaitu perbandingan jumlah neutrofil terhadap limfosit berdasarkan pemeriksaan darah lengkap. Rasio ini mencerminkan keseimbangan antara respons inflamasi

yang melibatkan neutrofil dan respons imun yang berkaitan dengan limfosit. Nilai RNL yang tinggi dapat ditemukan pada berbagai kondisi, termasuk infeksi, keganasan, penyakit kardiovaskular, serta inflamasi kronis. Sejumlah penelitian melaporkan bahwa Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dapat dimanfaatkan dalam berbagai aspek klinis, antara lain untuk menilai tingkat keparahan penyakit, memperkirakan prognosis, dan memprediksi luaran klinis, termasuk risiko mortalitas. Penggunaannya didukung oleh proses perhitungan yang sederhana, biaya pemeriksaan yang relatif rendah, serta ketersediaannya dalam pemeriksaan darah rutin (Maulidiyanti et al., 2023). Adapun perhitungan RNL dapat dilakukan menggunakan rumus berikut:

$$RNL = \frac{\text{Jumlah Neutrofil Absolut}}{\text{Jumlah Limfosit Absolut}}$$

G. Rasio Monosit Limfosit

Pemeriksaan darah rutin dapat digunakan untuk menentukan nilai Rasio Monosit-Limfosit (RML). Parameter ini memiliki potensi untuk menggambarkan tingkat peradangan sistemik serta hubungan antara aktivitas proinflamasi yang melibatkan monosit dan respons kekebalan adaptif yang diperankan oleh limfosit. Nilai RML dihitung berdasarkan perbandingan jumlah absolut monosit dan limfosit, dimana peningkatan monosit umumnya berkaitan dengan respons inflamasi akut maupun kronis, sementara penurunan limfosit sering terjadi pada kondisi stres fisiologis atau penyakit berat. Oleh karena itu, peningkatan RML kerap diasosiasikan dengan status inflamasi yang lebih berat dan risiko klinis yang lebih tinggi pada berbagai kondisi, termasuk penyakit kardiovaskular, infeksi berat, gagal ginjal, dan penyakit kronis lainnya.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa RML memiliki nilai prognostik sebagai prediktor keparahan penyakit, kejadian klinis, maupun mortalitas, mengingat kemudahan pengukurannya serta kemampuannya memberikan informasi tambahan di luar parameter hematologis konvensional (Ng et al., 2022). Rumus perhitungan sebagai berikut :

$$RML = \frac{\text{Jumlah Monosit Absolut}}{\text{Jumlah Limfosit Absolut}}$$