

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tuberkulosis Paru

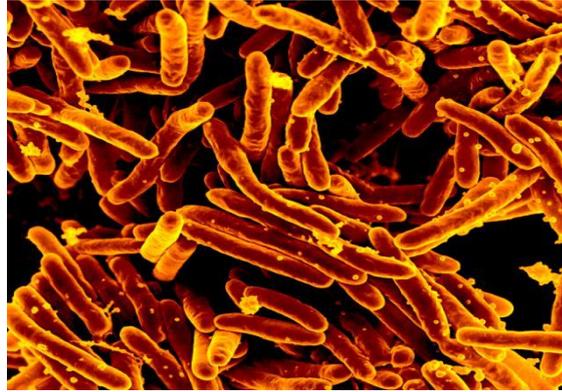
1. Definisi TB paru

TB merupakan suatu penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh bakteri *M. tuberculosis*, berbentuk batang dan memiliki kemampuan bertahan dalam kondisi asam, sehingga disebut sebagai Basil Tahan Asam (BTA). Bakteri penyebab TB tidak hanya menyerang paru-paru, tetapi juga dapat menyebar ke organ lain seperti pleura, kelenjar limfe, tulang, dan organ di luar paru, yang disebut TB ekstra paru (Kemenkes RI, 2020).

TB paru dikenal sebagai infeksi menular yang menyerang jaringan parenkim paru. Istilah TB diambil dari kata “*tuberkel*”, yaitu benjolan kecil dan keras yang terbentuk dalam jaringan ketika sistem kekebalan tubuh membentuk dinding di sekitar bakteri dalam paru-paru. TB paru bersifat kronis dan biasanya ditandai dengan terbentuknya granuloma serta kerusakan jaringan (nekrosis). Penyakit ini dapat menyebar melalui partikel udara yang dilepaskan oleh penderita TB paru aktif saat mereka batuk, bersin, atau berbicara (Mulawarman, 2021).

2. Morfologi *Mycobacterium tuberculosis*

M. tuberculosis merupakan bakteri dengan bentuk memanjang seperti batang yang bisa terlihat lurus atau sedikit melengkung. Bakteri ini tidak menghasilkan spora maupun kapsul. Ukuran panjangnya berkisar antara 1 sampai 4 mikrometer, dengan lebar sekitar 0,3 hingga 0,6 mikrometer. (Nainggolan & Shanty, 2024).



Gambar 1. *Mycobacterium tuberculosis* (Rita et al., 2022)

Struktur pelindung sel *M.tuberculosis* memiliki kompleksitas tinggi dan mengandung sekitar 60% lemak. Bagian penting dari lapisan luar bakteri ini terdiri atas asam mikolat yang merupakan asam lemak khas dengan rantai panjang, senyawa lilin kompleks yang berfungsi sebagai pelindung fisik, serta trehalosa dimikolat molekul glikolid yang dikenal sebagai faktor tali (*cord factor*). Selain itu, terdapat juga sulfolipid spesifik yang hanya ditemukan pada *M.tuberculosis*. Keseluruhan komponen ini bereperan penting dalam virulensi (Astriany et al., 2017).



Gambar 2. *M. tuberculosis* (Juliando & Setiarini, 2017)

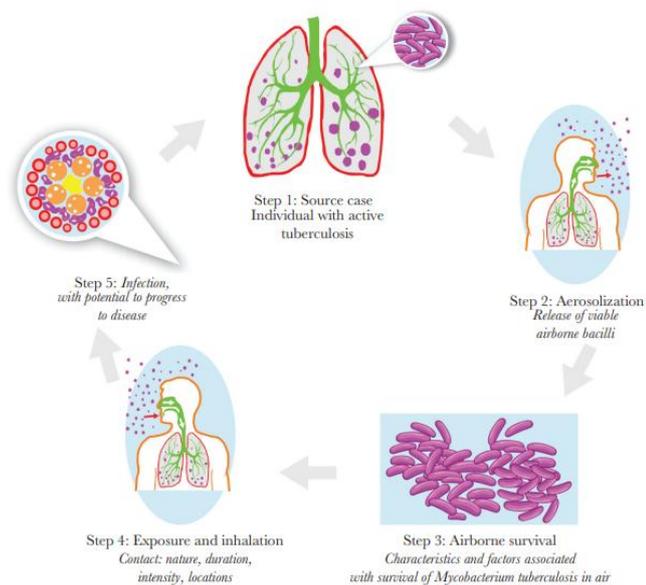
Lapisan luar *M. tuberculosis* yang memiliki komposisi rumit menjadikan bakteri ini bersifat resisten terhadap zat asam, sehingga setelah proses pewarnaan, warnanya tetap melekat meskipun telah dibilas

menggunakan campuran asam dan alkohol. Karakteristik tersebut menjadikan bakteri dari genus *Mycobacterium* dikenal sebagai BTA atau *Acid-Fast Bacilli* (AFB) (Burhan et al., 2021).

3. Etiologi dan transmisi TB paru

Menurut (Sigalingging et al., 2019), TB adalah penyakit yang ditimbulkan oleh bakteri *M. tuberculosis* yang tergolong dalam keluarga *Mycobacteriaceae* dan dapat membahayakan kesehatan manusia.. *M. tuberculosis* bakteri yang paling sering ditemukan hingga saat ini dan ditularkan dari satu orang ke orang lain melalui udara.

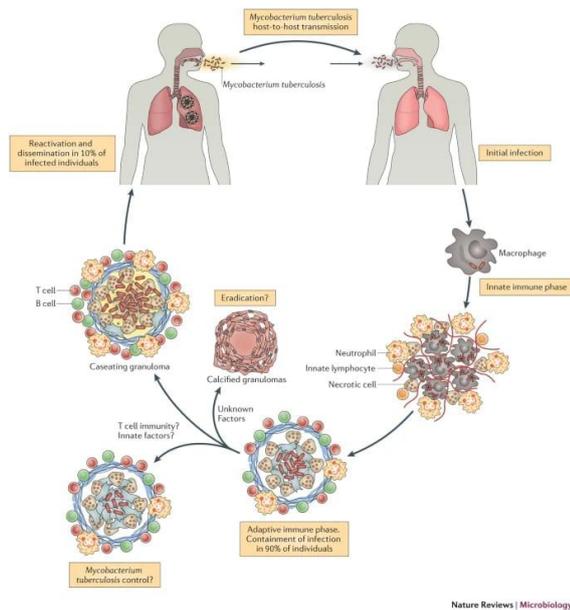
M. tuberculosis dapat menyebar ketika penderita TB paru positif BTA berbicara, bersin, atau batuk sehingga dapat mengeluarkan *droplet nuclei* yang mengandung bakteri tersebut. Droplet yang keluar akan mengendap di berbagai permukaan seperti tanah atau lantai. Ketika terpapar sinar matahari atau berada dalam suhu tinggi, *droplet nuclei* tersebut akan mengalami penguapan dan terbawa angin sehingga menyebabkan basil tuberkel menyebar ke udara. Jika orang sehat menghirup bakteri ini, maka orang itu berpotensi terinfeksi bakteri penyebab TB. Penularan berlangsung saat partikel inti dari *droplet nuclei* terhirup dan masuk melalui orofaring, rongga hidung, serta saluran pernafasan atas hingga bronkus, lalu bergerak hingga alveolus. Ukuran *droplet nuclei* kecil ini mampu mencapai ruang alveolus paru dan menjadi tempat replikasi bakteri (Kenedyanti & Sulistyorini, 2017).



Gambar 3. Alur Penularan Tuberkulosis (Churchyard et al., 2017)

4. Patogenesis TB paru

Saat *M. tuberculosis* terhirup, bakteri akan mencapai alveolus melalui saluran pernafasan, lalu berkembang biak di sana. Melalui sistem limfatik dan cairan tubuh, bakteri dapat menyebar ke organ lain seperti ginjal, tulang, korteks serebri, dan lobus atas paru. Sistem imun merespons dengan memicu inflamasi. Fagosit berupaya menahan infeksi, sementara limfosit spesifik TB menyerang bakteri dan jaringan yang terinfeksi. Proses ini dapat memicu akumulasi eksudat di alveoli yang berisiko berkembang menjadi bronkopneumonia (Febriwanti et al., 2024). Berikut gambar siklus patogenesis TB Paru mulai dari infeksi awal hingga potensi reaktivasi penyakit:



Gambar 4. Patogenesis TB (Geraud, 2023)

Berdasarkan gambar di atas, infeksi dimulai dengan menghirup droplet aerosol yang mengandung bakteri dari orang yang sudah terinfeksi. Tahap awal infeksi ditandai dengan respon imun bawaan yang melibatkan perekrutan sel inflamasi ke paru-paru, seperti makrofag dan neutrofil. Bakteri yang berhasil lolos dari pertahanan awal menyebar ke kelenjar getah bening, dimana sel-sel dendritik mulai mempresentasikan antigen bakteri ke sel-sel T. Sel T akan teraktivasi dan diarahkan kembali ke paru-paru untuk melawan infeksi. Perekrutan sel T, sel B, makrofag aktif, dan leukosit lainnya menyebabkan pembentukan granuloma, yang mengandung *M. tuberculosis*. Sebagian besar individu yang terinfeksi akan tetap dalam keadaan infeksi 'laten', di mana tidak ada gejala klinis yang muncul. Sebagian kecil dari orang-orang ini pada akhirnya akan mengalami kemajuan dan mengembangkan penyakit aktif, yang dapat menyebabkan

pelepasan *M. tuberculosis* dari granuloma yang telah terkikis ke dalam saluran pernapasan. Ketika individu dengan TB aktif batuk, mereka dapat menghasilkan droplet infeksius yang menularkan infeksi (Geraud, 2023).

5. Klasifikasi tuberkulosis paru

TB diklasifikasikan berdasarkan lokasi infeksiya menjadi dua bentuk utama, yaitu, TB paru dan TB ekstra paru. TB paru selanjutnya dibedakan berdasarkan hasil mikroskopis sputum menjadi TB paru BTA positif dan TB paru BTA negatif (Kemenkes RI, 2020).

a. Pemeriksaan dahak (BTA)

Berdasarkan hasil pemeriksaan dahak (BTA), TB paru dibagi atas:

1) TB paru BTA (+)

a) Diagnosis TB paru BTA positif ditegakkan apabila minimal dua dari tiga sampel dahak yang diperiksa menunjukkan keberadaan BTA berdasarkan pemeriksaan mikroskopis langsung.

b) Terdapat satu sampel uji dahak dengan hasil BTA (+) dan hasil pemeriksaan radiologi menunjukkan gambaran TB aktif

c) Terdapat satu sampel uji dahak menunjukkan BTA (+) dan biakan (+).

2) TB paru BTA (-)

a) Tiga kali pemeriksaan dahak menunjukkan hasil BTA (-), namun gambaran klinis dan radiologis tetap mengindikasikan TB aktif.

b) Tiga kali pemeriksaan dahak menunjukkan hasil negatif baik pada BTA maupun kultur.

b. Berdasarkan klasifikasi pasien

Klasifikasi pasien ditetapkan berdasarkan catatan pengobatan yang pernah dijalani sebelumnya. Ada beberapa tipe pasien yaitu:

- 1) Kasus baru merupakan pasien yang belum pernah menjalani pengobatan dengan OAT, atau pernah mengonsumsi OAT selama kurang dari satu bulan (≤ 28 dosis bila menggunakan regimen program).
- 2) Kasus dengan riwayat pengobatan merupakan pasien yang telah menjalani pengobatan dengan OAT selama satu bulan atau lebih (≥ 28 dosis sesuai regimen program). Kasus ini kemudian diklasifikasikan lebih lanjut berdasarkan hasil pengobatan terakhir sebagai berikut:
 - a) Kasus kambuh merupakan pasien yang sebelumnya telah menjalani pengobatan dan dinyatakan sembuh atau tuntas pengobatan, tetapi kemudian mengalami episode TB kembali akibat reaktivasi atau infeksi baru (reinfeksi).
 - b) Kasus pengobatan setelah gagal merupakan pasien yang telah menjalani pengobatan sebelumnya, dan pada akhir pengobatan dinyatakan tidak berhasil (gagal).
 - c) Kasus setelah *loss to follow up* merupakan pasien yang pernah menerima OAT selama satu bulan atau lebih namun menghentikan pengobatan selama lebih dari dua bulan

berturut-turut dan dikategorikan sebagai kasus putus pengobatan.

- 3) Kasus lain-lain merupakan pasien yang pernah menerima OAT, namun status akhir pengobatannya tidak tercatat atau tidak dapat diketahui.
- 4) Kasus dengan riwayat pengobatan tidak diketahui merupakan pasien yang riwayat pengobatannya tidak jelas sehingga tidak dapat dikategorikan pada salah satu kelompok yang telah dijelaskan sebelumnya.

6. Gejala tuberkulosis paru

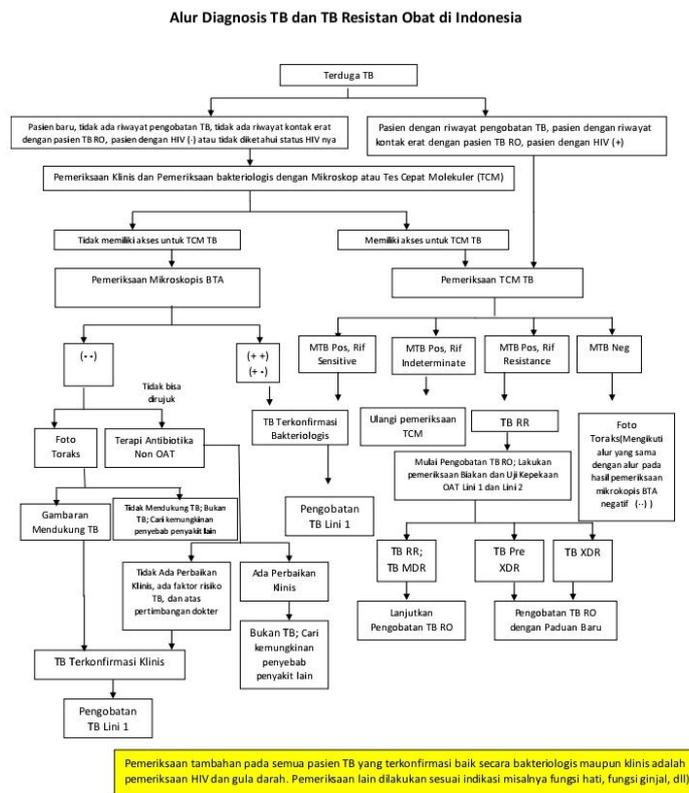
Perkembangan gejala TB terjadi secara bertahap dan berbeda-beda antar individu. Gejala utama TB paru adalah batuk berkepanjangan minimal dua sampai tiga minggu, nyeri dada, batuk berdarah atau dahak yang keluar dari paru-paru, serta sesak napas. Gejala tambahan yang sering ditemukan antara lain berkurangnya massa tubuh, kehilangan selera makan, mual, muntah, kelelahan atau rasa lemah, demam disertai menggigil serta keringat pada malam hari. Pada kasus TB laten, penderita tidak menunjukkan gejala maupun tanda-tanda sakit (Nortajulu, 2022).

7. Diagnosa tuberkulosis paru

Prinsip penegakan diagnosis TB menurut (Kemenkes RI, 2020).

- a. Diagnosis TB paru pada orang dewasa harus didasarkan terlebih dahulu pada pemeriksaan bakteriologis, meliputi mikroskopis dan Tes Cepat Molekuler (TCM), dan biakan.

- b. TCM digunakan untuk diagnosis TB, sementara evaluasi perkembangan pengobatan dilakukan melalui pemeriksaan mikroskopis
- c. Diagnosis TB tidak boleh hanya berdasarkan foto toraks, karena hasilnya tidak selalu spesifik dan berisiko menyebabkan overdiagnosis atau underdiagnosis.



Gambar 5. Alur Diagnosis TB dan TB Resisten Obat di Indonesia (Kemenkes RI, 2017)

Diagnosis TB dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinik, pemeriksaan fisik, pemeriksaan bakteriologik, TCM, radiologik, dan pemeriksaan penunjang lainnya.

- a. Gejala klinik TB dapat dibagi menjadi 2 golongan, yaitu gejala respiratorik dan gejala sistemik (Sebayang, 2023) :

- 1) Gejala respiratorik: Batuk \geq 3 minggu, batuk darah, sesak napas, dan nyeri dada.
- 2) Gejala sistemik: Demam, malaise, keringat malam, anoreksia, dan berat badan menurun.

b. Pemeriksaan fisik (PF)

Kelainan yang terlihat pada PF bergantung pada organ yang terkena. Pada TB paru, kelainan yang dapat ditemukan meliputi suara napas bronkial, amforik, pelemahan suara napas, ronki basah, serta tanda-tanda penarikan pada paru-paru, diafragma, dan mediastinum. Pada pleuritis tuberkulosa, kelainan tergantung pada jumlah cairan di rongga pleura; pemeriksaan perkusi akan menunjukkan suara pekak, sedangkan pada auskultasi terdengar suara napas yang melemah hingga hilang. Pada limfadenitis tuberkulosa, terjadi pembesaran kelenjar getah bening yang biasanya muncul di area leher dan terkadang di ketiak (Kemenkes RI, 2020).

c. Pemeriksaan bakteriologik

Pemeriksaan bakteriologik untuk menemukan bakteri *M. tuberculosis* memiliki peran penting dalam proses diagnosis. Bahan untuk pemeriksaan bakteriologik ini dapat berasal dari dahak, cairan pleura, *liquor cerebrospinal*, bilasan bronkus, bilasan lambung, kurasan bronkoalveolar (*bronchoalveolar lavage*/BAL), urin, feses dan jaringan biopsi, termasuk biopsi jarum halus (BJH) (Anam & Rahmawati, 2022).

Cara pengambilan dahak 3 kali, setiap pagi 3 hari berturut-turut atau dengan cara, sewaktu/spot (dahak sewaktu saat kunjungan), dahak pagi (keesokan harinya), dan sewaktu/spot (pada saat mengantarkan dahak pagi). Mikroskopik biasa dengan pewarnaan Ziehl–Nielsen (Anonim, 2019). Interpretasi hasil mikroskopis dari tiga kali pemeriksaan adalah sebagai berikut:

- 1) Dua hasil (+) dan satu (-) → hasil mikroskopik dinyatakan positif.
- 2) Satu hasil (+) dan dua (-) → lakukan pemeriksaan BTA ulang tiga kali; jika
- 3) Satu hasil (+) dan dua (-) → mikroskopik

d. Pemeriksaan tes cepat molekuler

Pemeriksaan TB juga dapat dilakukan dengan menggunakan metode Tes Cepat Molekuler (TCM) menggunakan GeneXpert MTB/RIF, yang memiliki keunggulan dalam mendeteksi keberadaan *M. tuberculosis* serta resistensinya terhadap obat rifampisin secara cepat. Pemeriksaan TCM menggunakan GeneXpert MTB/RIF satu-satunya metode molekuler yang mencakup semua komponen reaksi yang dibutuhkan, termasuk reagen untuk proses *polymerase chain reaction* (PCR), ke dalam satu katrid tertutup (Dasniar et al., 2024).

e. Pemeriksaan penunjang

- 1) Uji serologis
 - a) Rapid test : teknik baru uji cepat dalam menegakan diagnosis TB dengan menggunakan *Immunochromatography* TB yang

merupakan uji serologi untuk mendeteksi antibody *M. tuberculosis* (Fajrunni'mah et al., 2020).

b) ELISA: uji serologi yang digunakan untuk mendeteksi respons imun humoral melalui interaksi antara antigen dan antibodi. ELISA terdiri dari empat jenis teknik, yaitu direct, indirect, sandwich, dan competitive ELISA. Prinsip kerja didasarkan pada ikatan spesifik antara antigen dan antibodi. Setelah penambahan konjugat berupa ag atau ab yang telah dilabeli dengan enzim, serta substratnya, akan terjadi reaksi enzimatik yang menghasilkan perubahan warna. Intensitas perubahan warna ini diukur pada panjang gelombang tertentu untuk menentukan hasil reaksi (Buchari, 2019).

2) Pemeriksaan uji Rivalta dan analisis cairan pleura cairan

3) Pemeriksaan histopatologi jaringan (Burhan et al., 2021).

8. Pengobatan tuberkulosis paru

a. Tahapan pengobatan TB

Dua tahapan dalam pengobatan TB paru menurut (Kemenkes RI, 2020)

yaitu:

1) Fase intensif

Pengobatan tahap awal diberikan setiap hari selama 2 bulan dengan tujuan menurunkan jumlah bakteri secara efektif dan mengurangi risiko resistensi. Biasanya, kemampuan menularkan akan menurun secara signifikan setelah 2 minggu pengobatan rutin tanpa komplikasi.

2) Fase lanjutan

Tahap lanjutan bertujuan mengeliminasi kuman yang tersisa, terutama yang persisten, untuk menyembuhkan pasien dan mencegah kekambuhan. Durasi fase ini adalah 4 bulan dengan pemberian obat setiap hari.

b. Panduan minum OAT

1) Kategori-1 (2HRZE/4H3R3)

Paanduan obat ini disarankan bagi kasus baru dengan BTA (+), BTA (-) foto thoraks positif, serta TB ekstra paru. Dosis panduan OAT-KDT kategori 1 tersaji pada tabel 2.3

Tabel 2.1 Dosis untuk panduan OAT-KDT kategori 1

| Berat Badan | Tahap Intensif tiap hari selama 56 hari RHZE (150/75/400/275) | Tahap Lanjutan 3 kali seminggu selama 16 minggu |
|-------------|---|---|
| 30-37 Kg | 2 tablet 4KDT | 2 tablet 2KDT |
| 38 -54 Kg | 3 tablet 4KDT | 3 tablet 2KDT |
| 55-70 Kg | 4 tablet 4KDT | 4 tablet 2KDT |
| ≥ 71 Kg | 5 tablet 4KDT | 5 tablet 2KDT |

(Sumber: (Kemenkes RI, 2016)

Tabel 2.2 Dosis untuk panduan OAT-KDT kategori 2

| Berat Badan | Tahap Intensif tiap hari selama 56 hari RHZE (150/75/400/275) | | Tahap lanjutan 3 kali seminggu RH (150/150) + E(400) |
|-------------|--|----------------|--|
| | Selama 56 hari | Selama 28 hari | Selama 20 minggu |
| 30-37 Kg | 2 tab 4KDT + 500 mg Streptomisin Inj | 2 tab 4KDT | 2 tab 2KDT + 2 tab Etambutol |
| 38-54 Kg | 3 tab 4KDT + 750 mg Streptomisin Inj | 3 tab 4KDT | 3 tab 2KDT + 3 tab Etambutol |
| 55-70 Kg | 4 tab 4KDT + 100 mg Streptomisin Inj | 4 tab 4KDT | 4 tab 2KDT + 4 tab Etambutol |
| ≥ 71 Kg | 5 tab + 100 mg Streptomisin Inj | 5 tab 4KDT | 5 tab 2KDT + 5 tab Etambutol |

(Sumber: (Kemenkes RI, 2016))

Tabel 2.3 Dosis Rekomendasi OAT Lini Pertama Untuk Dewasa

| Obat | Dosis Rekomendasi Harian | 3 Kali Per Minggu | | |
|---------------------|--------------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| | Dosis (mg/kgBB) | Maksimum (mg) | Dosis (mg/kgBB) | Maksimum (mg) |
| Isoniazid (H) | 5 (4-6) | 300 | 10 (8-12) | 900 |
| Rifampisin (R) | 10 (8-12) | 600 | 10 (8-12) | 600 |
| Pirazinamid (Z) | 25 (20-30) | | 35 (30-40) | |
| Etambutol (E) | 15 (15-20) | | 30 (25-35) | |
| Streptomisin (S) | 15 (12-18) | | 15 (12-18) | |

(Sumber : (Kemenkes RI, 2016))

B. C-Reaktif Protein (CRP)

1. Definisi CRP

CRP merupakan protein fase akut yang ditemukan di dalam serum yang normal dalam jumlah kecil. Kondisi ini dapat dikenali melalui reaksi inflamasi maupun destruksi jaringan (nekrosis) dalam kondisi tertentu, baik yang berasal dari penyakit infeksius maupun dari kondisi non-infeksius (Kalma, 2018). Kadar CRP mulai meningkat 6-8 jam setelah timbulnya inflamasi akut atau cedera jaringan, dengan waktu paruh sekitar 19 jam, dan mencapai puncak dalam 24-48 jam. Konsentrasi CRP tidak dipengaruhi oleh ritme diurnal, sehingga menjadi indikator yang bermanfaat dalam menilai proses inflamasi dan infeksi (Sembiring, 2021).

2. Fungsi biologis CRP

CRP menjalankan berbagai fungsi biologis penting yang berperan dalam proses inflamasi serta bagian dari mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi, diantaranya yaitu (Ansar & Ghosh, 2016).

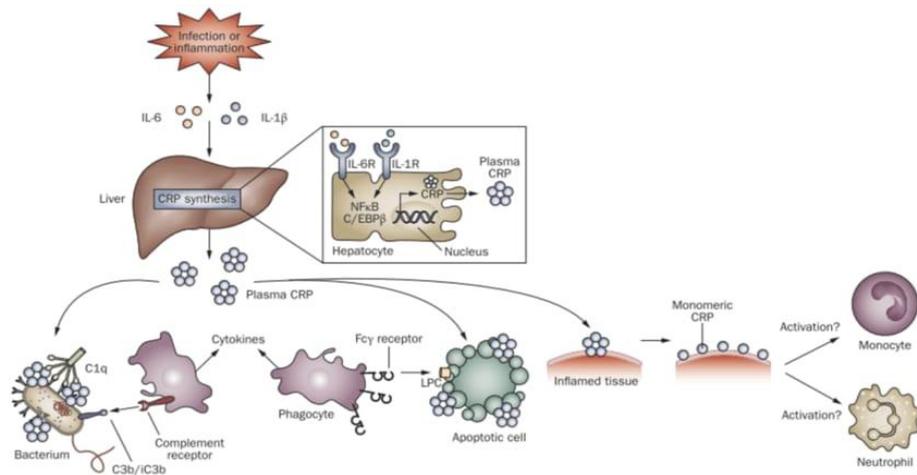
- a. CRP mampu mengenali dan mengikat *C-polisakarida* (CPS), yang kemudian memicu reaksi presipitasi atau aglutinasi terhadap berbagai jenis bakteri.
- b. CRP berperan dalam merangsang aktivitas serta mobilitas fagosit, khususnya pada sel monosit dan makrofag.
- c. CRP dapat mengaktifkan sistem komplemen melalui jalur klasik dengan melibatkan C1q, maupun melalui jalur alternatif.

- d. CRP mampu berinteraksi dengan sel limfosit T, sehingga berperan dalam modulasi berbagai fungsi imun selama berlangsungnya inflamasi.
- e. CRP dapat mengenali lipoprotein pada membrane sel yang rusak serta mengikat dan menetralkan toksin endogen yang dihasilkan akibat kerusakan jaringan.

3. Mekanisme pembentukan CRP

CRP adalah protein fase akut yang diproduksi oleh sel hati (hepatosit) sebagai respons terhadap infeksi, peradangan, atau kerusakan jaringan. Sintesis CRP terutama diinduksi oleh sitokin proinflamasi seperti interleukin-6, dan dalam kadar lebih rendah oleh IL-1 β dan TNF- α , melalui aktivasi faktor transkripsi seperti C/EBP β dan NF κ B. Dalam retikulum endoplasmik, monomer CRP dirakit menjadi struktur pentamerik sebelum disekresikan ke dalam sirkulasi darah. CRP berperan penting dalam sistem imun bawaan sebagai opsonin, yaitu dengan melapisi patogen atau sel yang rusak untuk mempermudah fagositosis oleh sel imun. CRP juga dapat mengikat C1q dan memicu aktivasi awal dari jalur komplemen klasik, meskipun tidak sampai menghasilkan komponen proinflamasi C5 seperti halnya aktivasi oleh antibodi. Selain itu, CRP dapat berinteraksi dengan reseptor Fc γ pada fagosit, baik afinitas tinggi (Fc γ RI) maupun rendah. Ikatan Fc γ RIIA merangsang pelepasan sitokin proinflamasi, sementara pengikatan dengan Fc γ RIIB dapat menekan aktivasi sel, menunjukkan bahwa CRP memiliki peran ganda sebagai mediator proinflamasi maupun antiinflamasi. Pada jaringan yang meradang, CRP yang bersirkulasi dapat

terurai menjadi bentuk monomerik yang aktif secara biologis dan memperkuat proses inflamasi. Selain memfasilitasi pembersihan bakteri dan sel mati melalui sistem komplemen dan fagositosis, CRP juga diduga mendorong pelepasan sitokin imunomodulator seperti IL-10 oleh fagosit (Angriany, 2021).



Gambar 6. Proses Pembentukan CRP (Ondruska et al., 2021)

4. Pemeriksaan *C-Reaktif Protein*

Beberapa metode yang digunakan dalam analisis kadar CRP, antara lain:

a. *Latex Agglutination Assay*

Terdapat dua metode yaitu:

- 1) Tes presipitasi: CRP yang akan diukur berperan sebagai antigen, sedangkan anti-CRP yang telah diketahui digunakan sebagai antibodi.
- 2) Tes aglutinasi: Pengujian dilakukan dengan mencampurkan partikel lateks yang telah dilapisi antibodi anti-CRP ke dalam serum atau

plasma pasien, yang akan menimbulkan reaksi aglutinasi. Mengukur kadar CRP, sampel diencerkan secara bertingkat menggunakan buffer glisin (misalnya 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, dan seterusnya), lalu direaksikan kembali dengan lateks. Titer CRP ditentukan dari pengenceran tertinggi yang masih menunjukkan aglutinasi, dan hasilnya digunakan untuk menghitung kadar CRP. Metode aglutinasi ini memiliki batas deteksi minimum sebesar 6 mg/L (Purwaningsih et al., 2021).

- b. ELISA: Umumnya, metode yang digunakan adalah teknik ELISA *double antibody sandwich*. Antibodi pertama sebagai penangkap dilapiskan pada fase padat, kemudian ditambahkan serum pasien. Setelah itu, antibodi kedua sebagai pelacak dimasukkan, diikuti oleh substrat dan reagen penghenti reaksi. Hasil akhirnya dianalisis secara kuantitatif.
- c. Imunoturbidimetri: Tes ini dilakukan untuk mengukur kadar CRP secara kuantitatif. CRP dalam serum akan berikatan dengan antibodi spesifik membentuk kompleks imun, yang menyebabkan kekeruhan. Tingkat kekeruhan tersebut kemudian diukur menggunakan metode fotometri untuk menentukan konsentrasi CRP (Simanullang, 2018).
- d. Imunokromatografi : Tes ini termasuk metode *sandwich immunometric*. Dalam pemeriksaan ini, antibodi monoklonal anti-CRP ditempatkan pada garis reaksi di membran selulosa nitrat. Saat serum yang telah diencerkan diaplikasikan pada area sampel, CRP dalam sampel akan

mengalir ke bantalan konjugat dan berikatan dengan antibodi monoklonal pertama. Kompleks tersebut kemudian bergerak ke garis deteksi yang mengandung antibodi monoklonal kedua, menghasilkan perubahan warna merah kecokelatan sebagai indikasi reaksi positif.

5. Hubungan *C-Reaktif Protein* dengan tuberkulosis paru

M. tuberculosis yang lolos masuk ke dalam tubuh merupakan stimulus terjadinya respon imun *innate* (alami) berupa inflamasi. Inflamasi adalah respons perlindungan tubuh terhadap keberadaan antigen asing seperti infeksi oleh mikroorganisme, virus, zat kimia, cedera, faktor fisik, maupun reaksi alergi. Infeksi oleh *M. tuberculosis* merangsang pelepasan sitokin proinflamasi yang memicu hepatosit memproduksi protein fase akut, yaitu CRP. Selama inflamasi sistemik berlangsung, kadar CRP dalam tubuh akan terus meningkat (Tahumuri et al., 2017).

Pemeriksaan CRP merupakan salah satu prosedur laboratorium yang berfungsi indikator adanya respon inflamasi akibat infeksi bakteri dan kerusakan jaringan. CRP berperan signifikan dalam pemantauan kasus TB untuk menilai efektivitas terapi obat yang diberikan kepada pasien. CRP yang tetap normal atau menurun menunjukkan respon positif pasien terhadap pengobatan yang dijalani. Sedangkan, jika terjadi kenaikan kadar CRP (tidak normal) menunjukkan bahwa pengobatan yang dilakukan tidak efektif (Kelin, 2023).

C. Limfosit

1. Definisi limfosit

Limfosit adalah bagian penting dari sistem imun yang berasal dari sel punca hematopoietik. Sel limfoid ini berdiferensiasi menjadi dua tipe utama: sel B, yang berperan dalam imunitas humoral melalui produksi antibodi, dan sel T, yang menjalani pematangan di timus dan bertanggung jawab terhadap imunitas seluler. Limfosit dewasa berbentuk sel mononuklear kecil dengan sitoplasma kebiruan. Pada sirkulasi perifer, mayoritas limfosit (sekitar 70%) adalah sel T, yang umumnya memiliki lebih banyak granula dibandingkan sel B. Proses pematangan limfosit berlangsung di sumsum tulang untuk sel B dan timus untuk sel T, serta melibatkan organ limfoid sekunder seperti kelenjar getah bening, hati, limpa, dan jaringan retikuloendotelial lainnya (Aliviameita & Purpitasari, 2019)

Limfosit berperan dalam respons imun spesifik yang terbagi menjadi dua mekanisme utama: humoral dan seluler. Respons humoral dimediasi oleh limfosit B yang memproduksi antibodi sebagai bentuk pertahanan, sedangkan respons seluler dikendalikan oleh limfosit T yang menghasilkan limfokin untuk mengeliminasi agen asing dalam tubuh (Prakoeswa, 2020).

2. Fungsi limfosit

Infeksi bakteri intraseluler seperti *M.tuberculosis* tidak cukup ditangani oleh imunitas bawaan saja, melainkan memerlukan aktivasi imunitas adaptif, khususnya respons seluler yang dimediasi limfosit T. Pada kasus

TB, limfosit T mengaktifkan makrofag agar lebih efektif membunuh basil TB. Makrofag yang teraktivasi akan melepaskan IL-1 untuk merangsang limfosit T, yang kemudian memproduksi IL-2 untuk mempercepat proliferasi dan maturasi limfosit T lainnya, memperkuat respons imun terhadap antigen. Limfopenia, yaitu penurunan jumlah limfosit kurang dari 2000 mikroliter, menandakan infeksi TB aktif. TB aktif menyebabkan penurunan limfosit T, khususnya subpopulasi T4, serta menurunkan populasi sel B. Limfosit B berperan dalam imunitas humoral dengan memproduksi antibodi setelah aktivasi oleh sel penyaji antigen melalui MHC kelas II. Antibodi yang dihasilkan berfungsi melawan patogen ekstraseluler dan menetralkan toksin. Sebaliknya, peningkatan limfosit (limfositosis) menunjukkan respons imun terhadap infeksi TB dan bisa menjadi indikator perbaikan klinis. Limfosit B menghasilkan antibodi untuk imunitas humoral, sedangkan limfosit T menghancurkan sel target secara langsung melalui sekresi zat-zat (Dina et al., 2019).

3. Hubungan limfosit dengan tuberkulosis paru

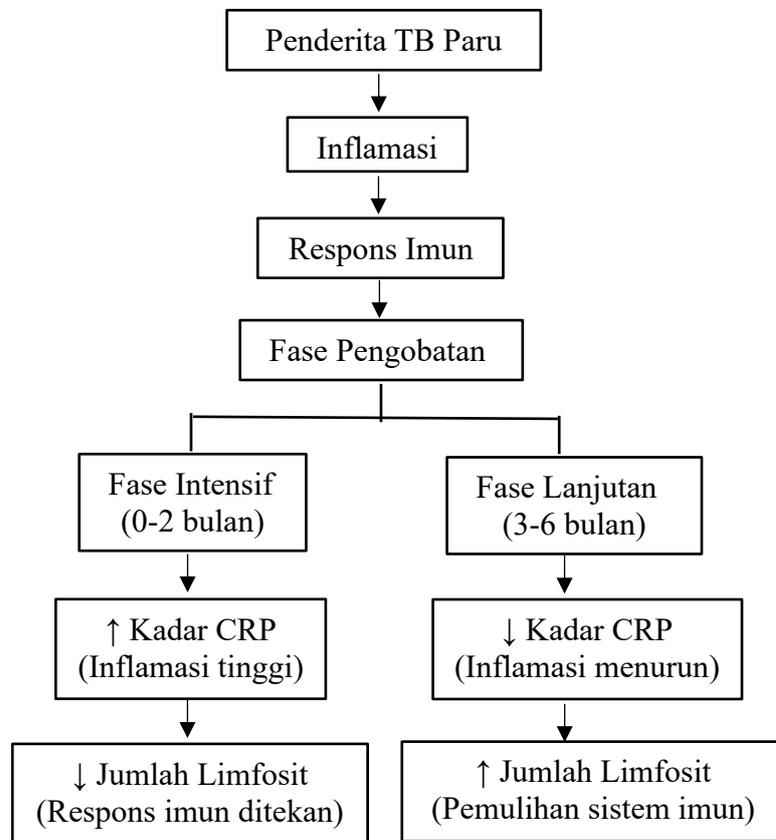
Limfosit berperan dalam mengenali antigen dan memicu respons imun dengan menghasilkan antibodi dan berinteraksi langsung dengan agen infeksi. Pada infeksi *M. tuberculosis* pada penderita TB paru, tubuh mengaktifkan sistem imun sebagai mekanisme pertahanan. Limfosit T akan mengenali basil TB dan mengalami proses sensitisasi. Setelah tersensitiasi, limfosit T akan melepaskan berbagai limfokin yang berfungsi untuk

mengaktifkan makrofag dan limfosit lainnya dalam upaya eliminasi basil TB yang berkembang (Safitri et al., 2022).

Presentase normal limfosit dalam hitung jenis leukosit berkisar antara 20- 40%. Limfositosis terjadi bila proporsinya melebihi 40%, umumnya akibat infeksi akut maupun kronis. Salah satu infeksi kronis yang memicu limfositosis adalah TB, dimana peningkatan jumlah limfosit disebabkan oleh aktivasi dan proliferasi sel T sebagai bagian dari respons imun seluler terhadap *M.tuberculosis* (Ahzahra, 2017).

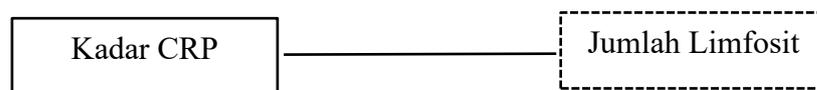
Limfopenia melemahkan sistem imun, sehingga tubuh menjadi kurang efektif dalam melawan infeksi. Kondisi ini meningkatkan risiko proliferasi bakteri yang tidak terkontrol, yang dapat menyebabkan kerusakan paru permanen dan menimbulkan komplikasi serius seperti efusi pleura (penumpukan cairan di rongga pleura) atau pneumotoraks (udara masuk ke rongga antara paru dan dinding dada) (C. A. Aprilia, 2017).

D. Kerangka Teori



Gambar 7. Kerangka teori

E. Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka konsep

Keterangan:

 = Variabel bebas

 = Variabel terikat

F. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang digunakan dalam penelitian ini adalah adanya hubungan antara kadar CRP dengan jumlah limfosit yakni semakin tinggi kadar CRP, maka jumlah limfosit akan menurun (limfositopenia), dan sebaliknya.