

BAB II

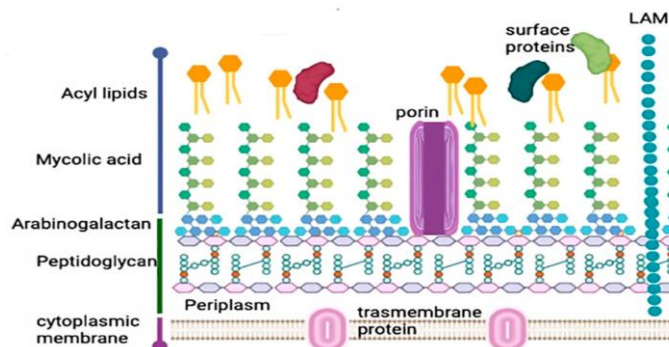
TINJAUAN PUSTAKA

A. Konsep Tuberkulosis Paru

1. Pengertian

Tuberkulosis paru (TB paru) merupakan penyakit infeksi kronis menular yang menyerang organ paru-paru dan disebabkan oleh basil *M. tuberculosis*. Bakteri ini biasanya menginfeksi jaringan paru-paru dan menyebabkan TB paru, namun bakteri ini juga dapat menginfeksi organ tubuh lain seperti pleura, kelenjar limfe, tulang, dan organ ekstra paru lainnya. Penyakit ini umumnya menyebar atau ditransmisikan dari orang ke orang melalui udara, terutama melalui percikan kecil atau droplet nucleus (<5 mikron) yang dilepaskan saat seseorang dengan TB paru batuk, bersin, atau berbicara (Kemenkes, 2020).

2. Etiologi



Gambar 2.1 Dinding sel *M.tuberculosis* (Jacobo-Delgado et al., 2023)
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1194923>

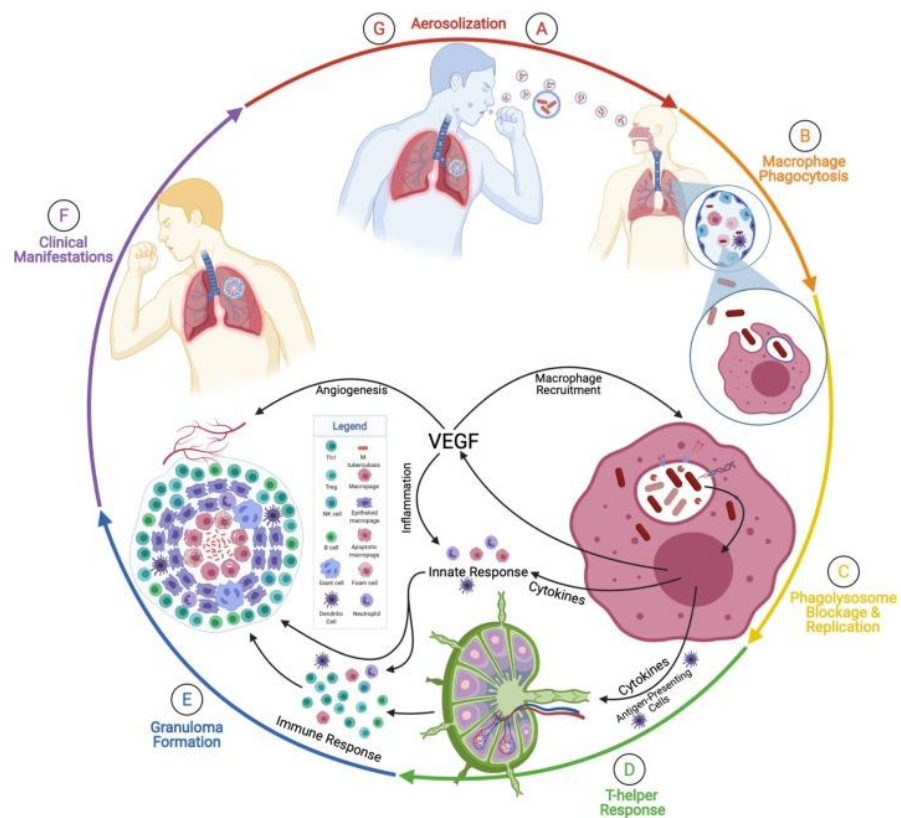
M. tuberculosis memiliki bentuk batang lurus atau sedikit melengkung, tidak berspora dan tidak berkapsul. Ukurannya berkisar antara 0,3–0,6 μm lebar dan 1–4 μm panjang. Dinding sel *M.*

tuberculosis sangat kompleks, mengandung sekitar 60% lemak. Komponen utama dari dinding sel ini adalah asam mikolat, lilin kompleks, trehalosa dimikolat yang dikenal sebagai cord factor, serta sulfolipid mycobacterial yang berkontribusi terhadap virulensinya. Dinding sel juga mengandung polisakarida seperti arabinogalaktan dan arabinomanan (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021).

Struktur *M. tuberculosis* yang kompleks menjadikan bakteri ini tahan asam, sehingga setelah diwarnai, bakteri ini tetap mempertahankan warna meskipun dicuci dengan larutan asam-alcohol. Berdasarkan karakteristik unik ini, bakteri dari genus *Mycobacterium* sering disebut sebagai Bakteri Tahan Asam (BTA) atau acid-fast bacilli (AFB) (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021).

3. Patofisiologis

Tahapan patofisiologis TB paru melibatkan beberapa proses antara lain aerolisasi, fagositosis oleh makrofag, pencegahan fusi fagolisosom serta replikasi bakteri, respons imun sel T tipe 1 (TH1), pembentukan granuloma, manifestasi klinis penyakit dan transmisi infeksi (Maison, 2022).

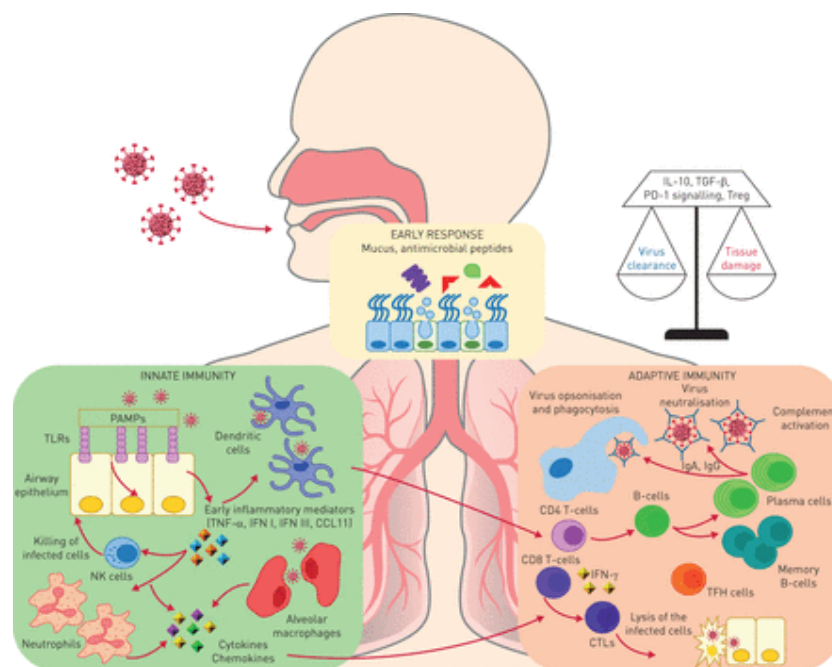


Gambar 2.2 Tahapan Patofisiologis Tuberkulosis Paru (BioRender.com,2021 dalam Maisson, 2022) <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2022.100300>

Tahap aerolisasi dimulai ketika bakteri *M. tuberculosis* yang terdapat di udara dihirup dan masuk ke dalam alveolus paru. Bakteri tersebut menetap di lobus alveolus dan memicu respons inflamasi dari sistem kekebalan tubuh. Makrofag akan menfagositosis bakteri *M. tuberculosis* dan sel dendritik sebagai antigen presenting cell (APC) akan mengaktifkan sel T helper. Bakteri mencegah fusi fagolisosom dan bereplikasi, serta akan merangsang makrofag untuk melepas sitokin dan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF). Sitokin akan merekrut sistem imun bawaan lainnya untuk melawan bakteri *M. tuberculosis*. Respons sel T helper melibatkan migrasi sel TH 1, sel T regulator dan sel

B akan bergabung membentuk granuloma. Pembentukan granuloma di lokasi infeksi agar bakteri tidak menyebar lebih luas (Maison, 2022). Infeksi awal biasanya muncul dalam dua hingga sepuluh minggu setelah terpapar bakteri (Mar'iyah dan Zulkarnain, 2021).

Granuloma yang terbentuk akibat *M. tuberculosis* dapat bertahan selama bertahun-tahun pada individu sehat dengan infeksi TB laten (LTBI). Granuloma dapat mengalami nekrosis, memungkinkan patogen berkembang biak secara masif di inti lesi. Jika lesi pecah, patogen dapat memasuki aliran darah dan menginfeksi organ lain, mengubah infeksi laten menjadi tuberkulosis aktif dan membuat pasien menjadi menular (Kaufmann, 2016).



Gambar 2.3 Respons Imun Bawaan dan Adaptif Terhadap Infeksi *M. tuberculosis* (Ong et al., 2020) <https://doi.org/10.1183/13993003.01727-2020>

a. Respons Sistem Imun Bawaan Terhadap Infeksi *M. tuberculosis*

Bakteri *M. tuberculosis* yang terhirup akan menyebabkan bakteri ini masuk ke alveolus, bertemu dengan makrofag alveolar yang dikenal sebagai sel dust, serta monosit dan sel dendritik (Maison, 2022). Ketika bakteri *M.tuberculosis* masuk ke alveolus, makrofag akan menangkapnya. Proses ini terjadi karena adanya reseptor khusus pada permukaan makrofag, seperti TLR dan CD91 (Ferluga et al., 2020).

Toll-Like Receptor (TLR) merupakan reseptor permukaan sel yang berperan penting dalam imunitas bawaan. Ketika teraktivasi oleh patogen, TLR akan menginduksi ekspresi berbagai sitokin dan molekul efektor lainnya, yang kemudian akan merangsang sel fagosit untuk melakukan fagositosis dan memicu respons inflamasi (Abbas et al., 2019).

Komponen sistem kekebalan alami meliputi sel epitel, sel sentinel dalam jaringan (seperti makrofag, sel dendritik, dan mast sel), sel-sel fagosit yang direkrut dan bersirkulasi (monosit dan neutrofil), serta sel limfoid alami seperti sel pembunuh alami (NK), berbagai jenis protein plasma juga terlibat (Abbas et al., 2019).

Makrofag alveolar (AMs) berperan sebagai pembawa utama infeksi dan berkontribusi dalam memunculkan respons imun pada sepuluh hari pertama setelah terpapar, termasuk mentransfer bakteri dari alveolus ke interstitium paru-paru (Corleis & Dorhoi, 2020).

Neutrofil atau polimorfonuklear leukosit (PMNs) merespons infeksi bakteri dan mendominasi pada peradangan akut (Abbas et al., 2019). Sel-sel ini efektif dalam membunuh bakteri patogen berkat simpanan enzim proteolitik dan kemampuan mereka untuk memproduksi spesies oksigen reaktif (ROS) dalam jumlah besar. Selain itu, neutrofil dapat membentuk struktur seperti jaring yang dikenal sebagai neutrophil extracellular traps (NETs) untuk menangkap dan membunuh mikroorganisme ekstraseluler (Shao et al., 2020).

Setelah bakteri difagositosis, bakteri tersebut akan mengaktifkan TLR. Makrofag akan mengaktifkan interleukin 12 (IL-12), yang merangsang produksi interferon gamma (IFN- γ) oleh sel pembunuh alami (sel NK) (Rosyidah et al., 2020). IFN- γ mengaktifkan pematangan fagosom, meningkatkan pengasaman kompartemen fagosom, dan membantu membunuh *M. tuberculosis* (Abbas et al., 2019).

b. Respons Sistem Imun Adaptif Terhadap Infeksi *M. tuberculosis*

Sistem imun adaptif terdiri dari sel T, sel B, dan sel dendritik (DC) (Abbas et al., 2019). Antigen eksogen diproses oleh sel dendritik dan dipresentasikan di permukaan sel melalui mayor kompleks histokompatibilitas (MHC). Sel dendritik bertindak sebagai sel penyaji antigen (APC) dalam respons imun adaptif. Sel dendritik kemudian bersirkulasi ke pembuluh limfa dan berinteraksi dengan sel T. Ikatan antara antigen dan reseptor sel T (TCR)

menyebabkan aktivasi dan proliferasi sel T. Ketika sel B mengenali antigen yang sudah dikenal, sel ini akan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang mensekresikan imunoglobulin (Gray & Gibbs, 2022).

IFN- γ diekspresikan oleh reseptor IFN- γ pada sel T dan sel natural killer. Antigen spesifik sel T CD4⁺ merupakan sumber utama IFN- γ . Sel CD4⁺ dan sel natural killer berperan dalam menghubungkan respons imun alami dengan imunitas adaptif. IL-17 adalah salah satu sitokin inflamasi utama yang dihasilkan oleh sel T CD4⁺ spesifik dalam infeksi *M. tuberculosis*. Sel T CD8⁺ berperan dalam melisis sel host yang terinfeksi serta memproduksi IFN- γ , IL-2, TNF, dan sitokin lainnya setelah mengenali antigen *M. tuberculosis*.

M. tuberculosis juga merangsang makrofag untuk mengekspresikan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) ke membran ekstraseluler. VEGF merupakan komponen kunci dalam pembentukan granuloma tuberkulosis (Polena et al., 2016).

4. Diagnosis Tuberkulosis

Semua pasien yang diduga mengidap TB harus menjalani pemeriksaan bakteriologis untuk mengonfirmasi diagnosis. Pemeriksaan ini mencakup analisis apusan dari sampel biologis (seperti dahak atau spesimen lain), kultur, dan identifikasi *M. tuberculosis*, serta metode diagnostik cepat yang disetujui oleh WHO. Pemeriksaan kultur dan uji kepekaan dapat dilakukan dengan dua metode:

- a. Metode konvensional untuk uji kepekaan obat

Kultur *M. tuberculosis* dapat dilakukan menggunakan dua jenis media padat (Lowenstein Jensen / LJ atau Ogawa) serta media cair MGIT (Mycobacterium growth indicator tube).

- b. Metode cepat untuk uji kepekaan obat (uji diagnostik molekuler cepat)

Pemeriksaan molekuler yang digunakan untuk mendeteksi DNA *M. tuberculosis*. Ini adalah metode tercepat yang kini tersedia di Indonesia. Metode ini mampu mendeteksi *M. tuberculosis* dan membedakannya dari Non-Tuberculous Mycobacteria (NTM). Selain itu, metode molekuler dapat mengidentifikasi mutasi pada gen yang terkait dengan mekanisme kerja obat antituberkulosis lini 1 dan lini 2.

Pemeriksaan dengan TCM dapat mendeteksi *M. tuberculosis* dan gen yang mengkode resistansi rifampisin (*rpoB*) dalam sputum dalam waktu sekitar dua jam. Konfirmasi hasil uji kepekaan terhadap OAT menggunakan metode konvensional masih dianggap sebagai standar emas (gold standard) (Kemenkes, 2020).

5. Pengobatan Tuberkulosis

Pengobatan TB merupakan salah satu metode paling efektif untuk mencegah penyebaran bakteri penyebab TB lebih lanjut.

Pengobatan TB terdiri dari dua tahapan, yaitu:

a. Tahap awal atau intensif

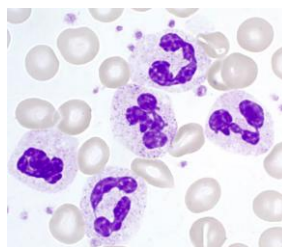
Pada tahap awal, pengobatan diberikan setiap hari untuk secara efektif mengurangi jumlah bakteri dalam tubuh pasien dan meminimalkan dampak dari bakteri yang mungkin sudah resistan sebelum pengobatan dimulai. Pengobatan tahap ini harus dilakukan selama 2 bulan pada semua pasien baru. Biasanya, dengan pengobatan yang teratur dan tanpa komplikasi, daya penularan sudah sangat berkurang setelah 2 minggu pertama pengobatan.

b. Tahap lanjutan

Pada tahap lanjutan, pengobatan bertujuan untuk membunuh sisa-sisa bakteri yang masih ada dalam tubuh, terutama yang bersifat persisten, agar pasien dapat sembuh sepenuhnya dan mencegah kekambuhan. Tahap ini berlangsung selama 4 bulan, dan obat seharusnya diberikan setiap hari selama periode tersebut.

(Kemenkes, 2020)

B. Neutrofil Absolut



Gambar 2.4 Neutrofil (Kraus & Gruber, 2021)
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.767175>

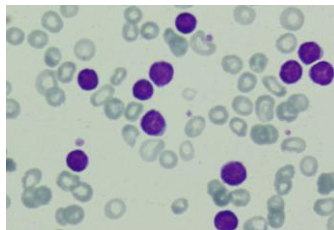
Neutrofil adalah jenis sel darah putih yang berperan penting dalam respons imun bawaan sebagai sel fagosit kelompok granulosit karena

memiliki granula di sitoplasma (SN, M, Syamsul dan Anasagi, 2019).Jumlah neutrofil absolut adalah persentase neutrofil segmen dan batang dalam aliran darah dan orang dewasa. Nilai normal jumlah neutrofil absolut umumnya berkisar antara 2500 hingga 7000 sel neutrofil/ μ L (Tahir dan Zahra, 2023). Menurut Kementerian Kesehatan RI (2011), nilai normal neutrofil absolut berada di antara 1261 hingga 8740 sel/ μ L.

Jumlah neutrofil absolut dapat diperoleh dengan rumus perhitungan oleh Louis Turgeon (2020) sebagai berikut :

$$\text{Jumlah Neutrofil Absolut (sel/}\mu\text{L)} = \text{total neutrofil (neutrofil batang + neutrofil segmen (\%)) x jumlah leukosit (sel/}\mu\text{L)}$$

C. Limfosit Absolut



Gambar 2.5 Limfosit (Merdin et al., 2017)
https://www.researchgate.net/publication/316057987_Coexistence_of_chronic_lymphocytic_leukemia_and_multiple_myeloma_do_the_roots_of_these_entities Originate_from_the_same_place

Limfosit adalah salah satu jenis leukosit yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh. Limfosit terdiri dari sel B, sel T, dan sel Natural Killer (NK), masing-masing memiliki fungsi dasar dalam respons imun adaptif. Sel B memiliki peran penting dalam respons imun sebagai prekursor sel plasma yang memproduksi antibodi. Sel T terlibat dalam respons imun sitotoksik dan merupakan bagian dari sistem kekebalan adaptif, untuk menjalankan berbagai

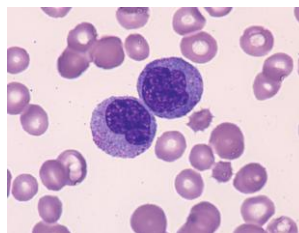
fungsi seperti regulasi imun, peradangan, dan respons protektif terhadap infeksi (Prakoeswa, 2020).

Jumlah limfosit absolut adalah persentase total dikalikan dengan jumlah leukosit dalam aliran darah. Jumlah limfosit total berkisar antara 5500 μL hingga 7000 μL , tetapi jumlah ini menurun mulai sekitar usia 1 tahun, hingga mencapai 2000 μL hingga 2400 μL pada orang dewasa (Mims, 2017). Menurut Kementerian Kesehatan RI (2011), nilai normal limfosit absolut berada di antara 800 hingga 4000 sel/ μL atau 15-45% dari total leukosit tubuh.

Jumlah limfosit absolut dapat diperoleh dengan rumus perhitungan oleh Louis Turgeon (2020) sebagai berikut :

$$\text{Jumlah Limfosit Absolut (sel}/\mu\text{L}) = \text{total limfosit (\%)} \times \text{jumlah leukosit(sel}/\mu\text{L})$$

D. Monosit Absolut



Gambar 2.6 Monosit (Won et al., 2013)
https://www.researchgate.net/publication/237071365_Management_of_a_Patient_Diagnosed_With_Pancreatic_Cancer_and_Myelodysplastic_Syndrome

Monosit adalah jenis leukosit kelompok agranulosit yang berkembang menjadi makrofag, yang kemudian diaktifkan dalam proses fagositosis oleh opsonin dan antibodi dan bergerak ke lokasi infeksi untuk menghapus

mikroorganisme. Monosit dapat mengalami polarisasi sebagai respons terhadap rangsangan eksternal, berdiferensiasi menjadi makrofag M1 yang berfungsi dalam menginduksi respons inflamasi dan makrofag M2 yang berperan dalam meredakan atau mengatasi inflamasi (Darwin dkk., 2021).

Jumlah monosit absolut adalah persentase monosit dikalikan dengan jumlah leukosit dalam aliran darah. Nilai normal jumlah monosit absolut pada orang dewasa berkisar antara $0,2 - 0,8 \times 10^9$ sel/L, dengan variasi berdasarkan usia dan jenis kelamin (Mangaonkar et al., 2021). Berdasarkan Kementerian Kesehatan RI (2011), rentang normal jumlah monosit absolut adalah 100-800 sel/mm³, dan monosit berfungsi dalam melawan infeksi berat.

Nilai monosit absolut dapat dihitung menggunakan rumus perhitungan oleh Louis Turgeon (2020) seperti berikut :

$$\text{Jumlah Monosit Absolut (sel/}\mu\text{L)} = \text{total monosit (\%)} \times \text{jumlah leukosit(sel/}\mu\text{L)}$$

E. Rasio Neutrofil Limfosit

Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) merupakan parameter baru yang memperluas wawasan dalam kedokteran klinis. RNL telah umum digunakan di berbagai disiplin ilmu kedokteran sebagai indikator respons imun yang mudah diakses dan andal untuk berbagai penyakit, baik menular maupun tidak menular (R, Zahorec, 2021).

Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) mencerminkan hubungan fungsional yang erat antara dua jenis sel leukosit imunokompeten utama, yaitu neutrofil dari sistem imun bawaan dan limfosit dari sistem imun adaptif. RNL dihitung

dengan membagi jumlah neutrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut (Andri dkk., 2020).

Kemampuan diagnostik RNL lebih unggul dibandingkan CRP, jumlah sel darah merah, jumlah neutrofil, dan jumlah limfosit dalam membedakan pasien TB paru dari pasien dengan pneumonia bakteri (CAP). $RNL < 7$ merupakan nilai ambang optimal untuk membedakan pasien TB paru dari pasien dengan pneumonia akibat bakteri (CAP) (Widiastuti dkk., 2019). RNL dikatakan fisiologis jika nilainya kurang dari 5, dan patologis apabila terjadi peningkatan hingga lebih dari 6, seperti yang terlihat pada kondisi infeksi, peradangan berat, atau gangguan imun tertentu (Manise dkk., 2022). Rumus untuk menghitung RNL adalah sebagai berikut :

$$RNL (sel/\mu L) = \frac{\text{Jumlah Neutrofil Absolut}}{\text{Jumlah Limfosit Absolut}}$$

F. Rasio Monosit Limfosit

Rasio Monosit Limfosit (RML) menggambarkan proporsi monosit, yang merupakan target bagi pertumbuhan *M. tuberculosis*, dan limfosit yang berfungsi dalam pembersihan infeksi tersebut. RML sebagai biomarker yang cepat dan ekonomis, RML memiliki potensi untuk membedakan antara infeksi TB laten atau individu tanpa gejala dan TB aktif. Selama terapi anti TB, perubahan dalam RML dapat digunakan untuk memantau respons terhadap pengobatan (Adane et al., 2022). RML dihitung dengan membagi jumlah monosit absolut dengan jumlah limfosit absolut. Rumus perhitungan sebagai berikut :

$$RNL (sel/\mu L) = \frac{Jumlah\ Monosit\ Absolut}{Jumlah\ Limfosit\ Absolut}$$

G. Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit Pada Penderita TB Paru

RNL merupakan indikator yang dapat diandalkan dan valid untuk memantau respons terhadap terapi antibiotik dan pengobatan intensif. Pada pasien yang merespons terapi antibiotik, nilai RNL cenderung menurun. Sebaliknya, pada pasien yang tidak menunjukkan respons terhadap terapi, nilai RNL biasanya meningkat (R, Zahorec, 2021).

Pasien TB paru yang baru memulai terapi OAT (fase intensif) umumnya menunjukkan nilai RNL yang lebih tinggi. Hal ini mencerminkan tingkat inflamasi sistemik yang masih aktif, serta dominasi respons imun bawaan melalui aktivasi neutrofil sebagai garis pertahanan pertama terhadap *M. tuberculosis*. Seiring dengan berjalannya pengobatan, apabila terapi berjalan efektif, inflamasi akan menurun dan sistem imun adaptif mulai berperan lebih dominan, sehingga nilai RNL diharapkan ikut menurun secara bertahap. RNL dapat berfungsi sebagai penanda imunologi untuk memantau progres pengobatan, dengan nilai tinggi mencerminkan fase aktif penyakit, dan nilai yang menurun mengindikasikan resolusi inflamasi serta respons imun yang lebih terkontrol.

Terapi obat anti TB dapat memengaruhi sistem imun, yang tercermin melalui perubahan nilai RNL. Seiring dengan berjalannya pengobatan, penurunan nilai RNL umumnya menunjukkan perbaikan kondisi imunologis, penurunan inflamasi sistemik, dan efektivitas terapi OAT dalam mengendalikan infeksi *M. tuberculosis*. Sebaliknya, nilai RNL yang tetap

tinggi atau bahkan meningkat selama pengobatan dapat mengindikasikan adanya proses inflamasi yang masih aktif, infeksi yang belum terkontrol, komplikasi, atau kemungkinan ketidakpatuhan pasien terhadap regimen terapi. RNL dapat digunakan sebagai parameter monitoring tambahan untuk mengevaluasi respons imunologis pasien selama pengobatan TB.

Penelitian yang dilakukan oleh Cahyadi dan Steffanus (2018) melaporkan hasil penelitian pada 44 pasien terdapat 41 pasien mengalami penurunan nilai RNL pada pasien TB dewasa setelah terapi fase intensif, dengan nilai RNL sebelum terapi 2,77 dan setelah terapi fase intensif nilai RNL 2. Penurunan nilai RNL ini menunjukkan adanya perbaikan sistem imun. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hanum et al (2023) diperoleh hasil penelitian pada 40 pasien TB, nilai rata-rata RNL pasien TB paru sebanyak 12 orang yang mendapat terapi fase intensif (≤ 2 bulan) adalah 3,68 dan nilai rata-rata RNL pasien TB paru sebanyak 28 orang yang mendapat terapi fase lanjutan (> 2 bulan) adalah fase 2,41. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Azmi dkk (2023) dengan hasil penelitian pada 70 pasien TB, nilai RNL sebelum diberi terapi OAT menunjukkan nilai median 4,89 dan setelah diberi terapi OAT nilai RNL menjadi lebih rendah dengan nilai median 2,39.

H. Hubungan Rasio Monosit Limfosit Pada Penderita TB Paru

Selama infeksi aktif *M. tuberculosis*, nilai Rasio Monosit Limfosit (RML) umumnya mengalami peningkatan dibandingkan individu sehat. Peningkatan RML ini mencerminkan aktivasi sistem imun bawaan, terutama

peningkatan jumlah monosit dalam sirkulasi darah sebagai respons terhadap patogen. Monosit berperan penting dalam fagositosis, serta bertindak sebagai sel penyaji antigen (APC) yang menjembatani respons imun bawaan dan adaptif. *M. tuberculosis* biasanya bersembunyi dan berkembang biak dalam makrofag alveolar, sehingga tubuh merespons dengan meningkatkan produksi monosit untuk mengendalikan infeksi (Sukson et al., 2021).

Nilai RML yang tinggi telah dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit TB aktif (Sampath et al., 2018). Beberapa studi (Iqbal et al., 2014; Wang et al., 2015; Wang et al., 2019; Okeke et al., 2020) menunjukkan bahwa RML akan mengalami penurunan signifikan setelah pemberian terapi anti TB yang efektif, sejalan dengan berkurangnya proses inflamasi. RML dapat dijadikan indikator keberhasilan terapi, penurunan nilainya mencerminkan berkurangnya peradangan dan keberhasilan pengobatan, sedangkan nilai yang tetap tinggi atau meningkat mengindikasikan kemungkinan inflamasi kronis, kegagalan terapi, atau reaktivasi infeksi yang memerlukan evaluasi ulang terhadap pengobatan yang diberikan.