



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis Paru

2.1.1 Definisi, Morfologi, dan Taksonomi

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) suatu Basil Tahan Asam (BTA) yang bersifat aerob dan memiliki dinding sel kompleks yang kaya akan lipid, sehingga mampu bertahan hidup dalam tubuh manusia dalam jangka waktu lama. Bakteri ini berbentuk batang dengan ukuran 2-4 μm dan lebar 0,2-0,5 μm , tidak memiliki spora, memiliki lapisan lipid yang tebal, dan memiliki dinding seperti bakteri gram positif. Apabila dibiakkan, sel berbentuk batang tunggal seperti filament multiseluler. MTB memiliki struktur lipid yang cukup kompleks, dengan dasar peptidoglikan dan arabinogalactan. Secara kovalen, asam mikolat akan berikatan dengan polimer arabinogalactan, yang nantinya akan membentuk lapisan lilin yang tebal. Berikut ini merupakan taksonomi dari MTB.

Divisio	: <i>Mycobacteria</i>
Kelas	: <i>Actinomycetes</i>
Ordo	: <i>Mycobacteriales</i>
Family	: <i>Mycobacteriaceae</i>
Genus	: <i>Mycobacterium</i>
Species	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

2.1.2 Epidemiologi

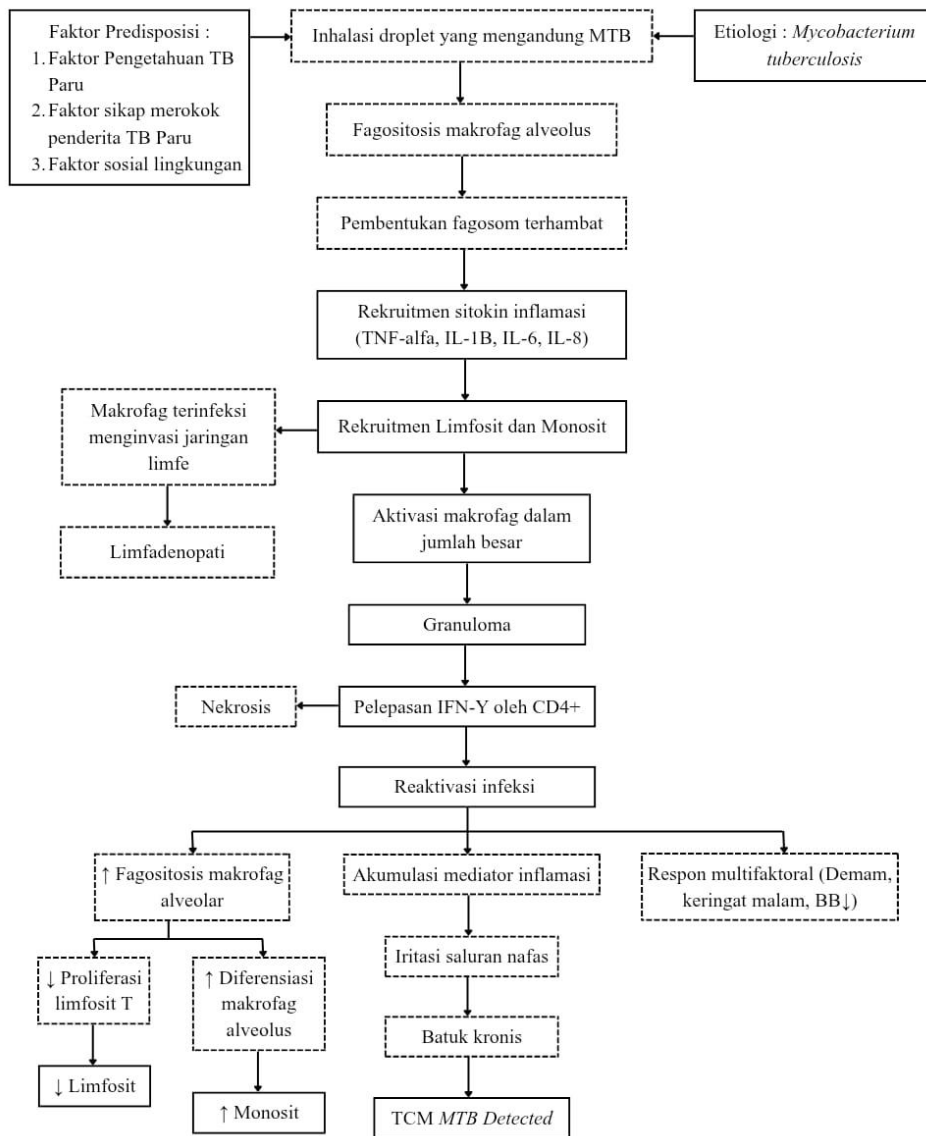
Secara epidemiologis, penyakit TBC tersebar di berbagai wilayah di dunia, dengan distribusi kasus yang dipengaruhi oleh banyak faktor seperti sosial ekonomi, status gizi, kepadatan penduduk, serta akses terhadap layanan kesehatan (Biostatistik et al., 2021). Menurut *Global Tuberculosis Report 2023* yang dirilis oleh WHO, diperkirakan terdapat 10,6 juta kasus TBC baru secara global pada tahun 2022, meningkat dibandingkan tahun

sebelumnya. Sebanyak 1,3 juta kematian terjadi akibat TBC pada individu tanpa HIV, dan sekitar 167.000 kematian pada individu dengan HIV. Angka tersebut menjadikan TBC sebagai penyebab kematian penyakit infeksi tertinggi kedua di dunia setelah COVID-19. Indonesia merupakan negara dengan beban TBC tertinggi kedua di dunia, setelah India, dengan estimasi lebih dari 1 juta kasus baru setiap tahun.

Distribusi geografis TBC menunjukkan bahwa beban kasus tertinggi terjadi di wilayah Asia Tenggara, Afrika, dan Pasifik Barat, dengan India, Indonesia, dan Tiongkok sebagai tiga negara dengan kontribusi kasus TBC tertinggi secara global. Indonesia merupakan salah satu negara dengan beban TBC tertinggi di dunia, menempati urutan kedua setelah India. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan RI dan WHO (2023–2024), estimasi kasus TBC di Indonesia mencapai lebih dari 1,06 juta kasus per tahun, namun jumlah kasus yang dilaporkan secara resmi baru mencapai sekitar 860 ribu kasus pada tahun 2024. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan sebesar lebih dari 200 ribu kasus per tahun, yang kemungkinan besar belum terdiagnosis atau belum dilaporkan.

Menurut data Kementerian Kesehatan RI, estimasi kasus TBC nasional tahun 2024 mencapai lebih dari 1.060.000 kasus, dengan pelaporan resmi sekitar 860.000 kasus, yang berarti masih ada sekitar 200.000 kasus yang belum ditemukan atau belum dilaporkan. Beberapa provinsi dengan prevalensi TB tertinggi meliputi Jawa Barat, Jawa Timur, dan Jawa Tengah, seiring dengan tingginya kepadatan penduduk dan mobilitas di wilayah tersebut. Surabaya sendiri sebagai kota besar melaporkan lebih dari 12.000 kasus TBC pada tahun 2024.

2.1.3 Patofisiologi dan Respon Imun TB Paru



Gambar 2.1 Bagan Respon Imun Terhadap MTB

Infeksi dimulai ketika orang sehat menghirup droplet udara yang mengandung MTB dari penderita TBC aktif, ketika mereka berbicara, batuk, atau bersin. Ukurannya yang sangat kecil memungkinkan bakteri ini untuk meloloskan diri dari imunitas mukosiliar dan menuju ke paru untuk menetap di alveolus. Imunitas tubuh yang pertama kali akan bereaksi ialah makrofag yang belum teraktivasi, yang akan melakukan fagositosis pada bakteri tersebut. Fagositosis terjadi karena terdapat reaksi yang disebabkan adanya interaksi

bakteri dengan beberapa komponen di permukaan makrofag seperti beberapa reseptor mannose dan komplemen, IgG, dan reseptor type A, yang akan membentuk fagosom. (Brown & Hunter, 2021)

Fagosom adalah vesikel atau gelembung membran intraseluler yang dibentuk dalam proses fagositosis oleh sel fagosit (sel imun) untuk menelan dan kemudian menghancurkan patogen seperti bakteri, sel mati, atau partikel asing. Fagosom bergerak menuju lisosom dan bergabung menjadi satu, membentuk fagolisosom, di mana enzim pencernaan dan spesies oksigen reaktif (ROS) akan mencerna dan mendegradasi MTB. Inisiasi pembentukan fagosom ini dilakukan oleh ion Ca^{2+} . Namun, dinding MTB dapat mengeluarkan glikolipid *lipoarabinomannan* (LAM) ketika terjadi fagositosis, yang menyebabkan terhambatnya produksi ion Ca^{2+} intrasel, sehingga maturasi daripada fagosom ini terganggu. Apabila telah terjadi demikian, MTB dapat melanjutkan untuk bereplikasi dan merusak dinding makrofag sehingga proses infeksi berlanjut menjadi TBC lokal (Castro-Rodriguez et al., 2024).

MTB yang telah dihancurkan oleh makrofag akan menyisakan bagian spesifik permukaan antigen yang dikenali oleh tubuh dan disebut sebagai penanda (epitop). Keberadaan epitop ini memicu keterikatan dengan protein di permukaan makrofag, atau yang disebut dengan *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I juga kelas II. Hasil representasi *antigen presenting cell* (APC) pada *Naïve T Cell* atau *Th0* ini kemudian akan menyebabkan aktivasi sel T $CD4^{+}$, terjadi produksi interleukin 2 (IL-2) yang akan menstimulasi pertumbuhan sel T menjadi sel T helper 1 (Th1) atau sel T helper 2 (Th 2). Stimulasi ini juga akan menginisiasi pertumbuhan interferon gamma (IFN γ) sebagai pemicu aktivasi efek bakterisidal makrofag. (Ahmad et al., 2022).

MTB yang berhasil bereplikasi dan berakumulasi dalam paru akan membentuk suatu sarang pneumonia tuberkulosis yang disebut fokus primer (Castro-Rodriguez et al., 2024). Apabila fokus primer ini berada di saluran getah bening menuju hilus akan menyebabkan limfangitis lokal. Peradangan yang berlangsung menyebabkan pembesaran kelenjar getah

bening di hilus atau yang disebut dengan limfadenopati regional. Bentuk dari fokus primer dan limfadenopati regional dikenal sebagai kompleks primer. Kompleks primer yang ada di dalam tubuh akan mengalami perkembangan yakni :

1. Sembuh tanpa cacat (*restitution ad integrum*)
2. Sembuh dan meninggalkan sedikit bekas (seperti Ghon, garis fibrotik, dan sarang perkapuran hilus)
3. Semakin menyebar dan berkembang dengan cara :
 - a) Perkontinuitatum, menyebar ke sekitarnya
 - b) Penyebaran secara bronkogen
 - c) Penyebaran secara limfogen ke kelenjar limfa sekitar, dapat menyebabkan limfadenitis TB.
 - d) Penyebaran secara hematogen

Peradangan yang terus berkembang ini akan memicu aktivasi makrofag dalam jumlah besar, yang ketika berdiferensiasi menjadi histiosit epiteloid akan menyebabkan terbentuknya granuloma. Dalam jumlah besar, makrofag juga akan menghasilkan sitokin yang cukup banyak seperti TNF- α dan sel NK. Bagian tengah berisi sel epiteloid dan bakteri, dikelilingi oleh lapisan limfosit T dan limfosit B. Ketika respon imun seluler gagal membunuh MTB di dalam granuloma, terjadi akumulasi sitokin berlebihan dan pelepasan enzim hidrolitik dari makrofag yang mati. Akibatnya, bagian tengah dari granuloma mengalami kekurangan oksigen atau hipoksia dengan pH yang cukup asam, sehingga membunuh makrofag dan jaringan paru di sekitarnya. Struktur jaringan asli kemudian hilang sepenuhnya dan berganti menjadi masa nekrosis perkejuan. Dalam kondisi ini, MTB dapat bertahan hidup dalam keadaan dorman/tidak aktif.

Nekrosis perkejuan yang mencair akan menyebabkan terbentuknya rongga yang kaya akan oksigen, memungkinkan MTB untuk melakukan replikasi lebih cepat. Akibatnya, terjadi reaktivasi infeksi dan menjadi TBC aktif. TBC aktif memicu respon multifaktoral di antaranya gejala khas TBC seperti demam dan keringat malam. Akumulasi mediator

inflamasi juga menyebabkan iritasi pada saluran nafas yang menyebabkan batuk kronis, dimana batuk tersebut mengandung MTB yang dapat terdeteksi oleh TCM dengan hasil MTB Detected, baik reisten obat maupun tidak. Fagositosis masih berlangsung di dalam tubuh, yang secara garis besar dilakukan oleh makrofag. Namun, proses fagositosis ini memberikan dua efek yang berbeda pada imunitas tubuh. Respon pertama, akan terjadi peningkatan diferensiasi monosit menjadi makrofag alveolus, sehingga monosit dalam tubuh meningkat. Sebaliknya, proliferasi sel limfosit T akan terhambat yang menyebabkan penurunan produksi imfosit.

2.1.4 Diagnosis dan Alur Penegakan

1. Gejala klinis

Gejala klinis TB dibagi menjadi 2 golongan yaitu :

Gejala utama

- a) Batuk berdahak \geq 2 minggu

Gejala tambahan

- a) Batuk darah
- b) Sesak nafas
- c) Badan lemas
- d) Penurunan nafsu makan
- e) Penurunan berat badan yang tidak disengaja
- f) Malaise
- g) Berkeringat di malam hari tanpa kegiatan fisik
- h) Demam lebih dari satu bulan
- i) Nyeri dada

2. Pemeriksaan fisik

Pada TBC paru, jenis kelainan yang muncul bergantung pada seberapa luas kerusakan struktur paru. Pada awal penyakit, biasanya sulit mendeteksi adanya kelainan. Kelainan pada paru umumnya terdapat di area lobus atas, terutama di daerah ujung atas (apeks) dan bagian belakang (segmen S1 dan S2), serta daerah ujung bawah lobus bawah (segmen S6) (Hunter, 2018). Saat pemeriksaan fisik, bisa ditemukan beberapa gejala seperti suara napas bronkial, suara napas seperti amfora, suara napas yang melemah, ronki basah kasar atau halus, serta tanda-tanda seperti penarikan paru, diafragma, dan mediastinum.

3. Pemeriksaan bakteriologis

Pemeriksaan bakteriologis untuk menemukan bakteri penyebab tuberkulosis sangat penting dalam menentukan diagnosis. Bahan yang digunakan untuk pemeriksaan ini bisa berasal dari dahak, cairan pleura, cairan spinal, bilasan bronkus, bilasan lambung, cairan hasil kurasan bronkoalveolar, urine, tinja, serta jaringan yang diambil dari biopsi (termasuk biopsi dengan jarum halus). Pemeriksaan bakteriologis dapat dilakukan dengan cara mikroskopis (mikroskopis biasa menggunakan pewarnaan Ziehl-Nielsen dan mikroskopis fluoresens menggunakan pewarnaan auramine-rhodamin), biakan (Lowenstein-Jensen dan *Mycobacteria Growth Indicator Tube*/MGIT), dan uji molekuler (Tes Cepat Molekuler (TCM), Genoscholar, MTBDRplus, MTBDRsl, *Interferon-Gamma Release Assays* (IGRAs), dan lain-lain)

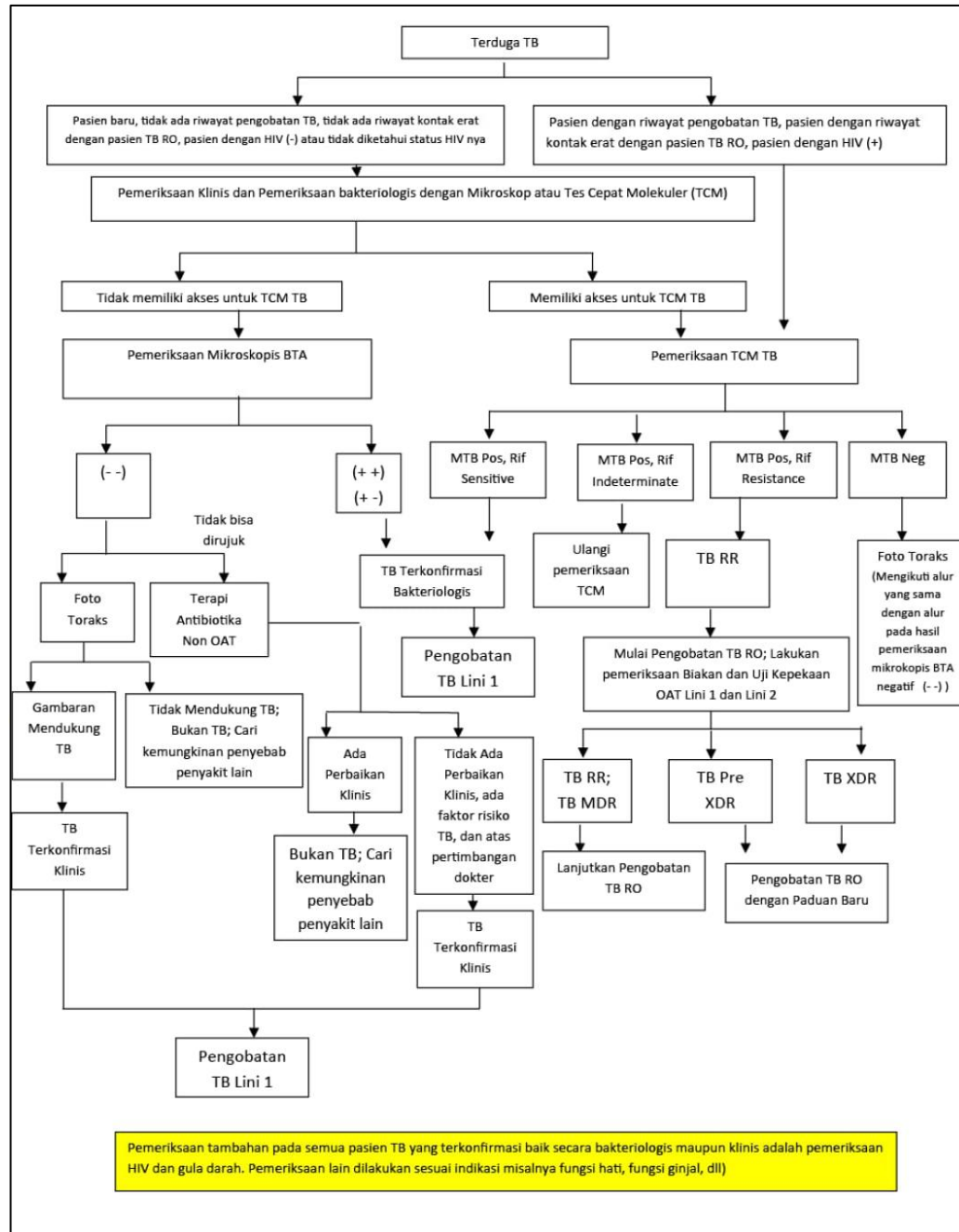
4. Pemeriksaan radiologik

Pemeriksaan radiologi yang biasa digunakan untuk mendiagnosis TBC paru adalah foto toraks dengan proyeksi *postero anterior* (PA). Terdapat pemeriksaan lain yang dilakukan berdasarkan tanda dan gejala klinis, seperti foto toraks dengan proyeksi lateral, top-lordotik, oblik, atau CT-Scan. Dalam hasil foto toraks, tuberkulosis dapat menunjukkan berbagai bentuk gambaran (*multiform*). Beberapa gambaran radiologi yang mencurigai sebagai lesi TBC aktif meliputi:

- a) Bayangan berawan atau nodular di bagian apikal dan posterior lobus atas paru serta bagian superior lobus bawah.
- b) Kavitas, terutama lebih dari satu, yang dikelilingi oleh bayangan berawan atau nodular.
- c) Bayangan bercak milier.
- d) Efusi pleura yang terjadi di satu sisi (umum) atau dua sisi (jarang).

5. Pemeriksaan penunjang lain

- a) Analisis cairan pleura
- b) Pemeriksaan histopatologi jaringan
- c) Uji tuberculin



Sumber : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Tuberkulosis, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Tahun 2020.

Gambar 2.2 Alur Penegakan Diagnosis TB

2.1.5 Klasifikasi Tuberkulosis

Kasus TBC definitif yaitu pasien TBC dengan ditemukan MTB kompleks yang diidentifikasi dari specimen klinik (jaringan, cairan tubuh, usap tenggorok, dll). Kasus TBC dapat ditegakkan apabila ditemukan satu atau lebih dahak BTA positif. Kasus TBC dibagi menjadi dua klasifikasi utama yaitu pasien TBC terkonfirmasi bakteriologis dan pasien terdiagnosis secara klinis. Selain berdasarkan hasil pemeriksaan di atas, terdapat beberapa klasifikasi lain yang digunakan untuk mempermudah pendataan di antaranya:

1. Berdasarkan Lokasi Anatomis

Klasifikasi tuberkulosis yang paling umum adalah berdasarkan lokasi infeksi dalam tubuh, yang terbagi menjadi dua kategori utama:

a. Tuberkulosis Paru

Merupakan bentuk TBC yang paling sering dijumpai dan terjadi ketika bakteri menyerang jaringan paru-paru. TBC paru sangat penting secara epidemiologis karena merupakan bentuk yang paling menular, terutama bila disertai dengan hasil pemeriksaan dahak BTA positif. Gejala utamanya meliputi batuk kronis, dahak bercampur darah, sesak napas, dan penurunan berat badan.

b. Tuberkulosis Ekstra Paru

Terjadi ketika infeksi TBC menyebar ke organ di luar paru, seperti kelenjar getah bening (limfadenitis TBC), pleura, tulang dan sendi, sistem saraf pusat (meningitis TBC), saluran kemih, atau organ reproduksi. Meskipun tidak menular secara langsung, TBC ekstra paru dapat menyebabkan komplikasi

serius dan memerlukan penanganan khusus tergantung pada lokasi keterlibatannya.

2. Berdasarkan riwayat pengobatan

a. Kasus Baru

Pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan TBC sebelumnya, atau telah mengonsumsi obat anti-TBC selama kurang dari 1 bulan.

b. Kasus Pengobatan Ulang (Relaps, Gagal, atau Putus Obat):

Pasien yang pernah menjalani pengobatan TB sebelumnya dan mengalami kekambuhan, kegagalan pengobatan, atau telah putus obat dan kemudian kembali berobat.

c. Kasus Setelah Selesai Pengobatan:

Pasien yang telah menyelesaikan pengobatan TB dan kemudian terdiagnosis kembali, baik karena kambuh maupun infeksi ulang.

3. Berdasarkan Status Resistensi Obat

a. *Drug-sensitive* TB (DS-TB):

Jenis TB yang masih responsif terhadap pengobatan standar lini pertama (isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol).

b. *Monoresistant*

Jenis TB yang resisten terhadap alah satu OAT lini pertama.

c. *Rifampicin-resistant* TB (RR-TB)

Jenis TB yang resisten terhadap rifampisin, mau diikuti atau tidak oleh OAT lain.

d. *Polyresistant*

Jenis TB yang resisten terhadap lebih dari satu jenis OAT lini pertama, namun tidak Isoniazid dan Rifampisin secara bersamaan.

e. *Multidrug-resistant TB (MDR-TB):*

TB yang resisten terhadap setidaknya dua obat anti-TB lini pertama, yaitu isoniazid dan rifampisin.

f. *Pre Extensively Drug-resistant TB (XDR-TB)*

TB yang memenuhi kriteria TB MDR dan resisten terhadap minimal satu fluorokuinolon.

g. *Extensively Drug-resistant TB (XDR-TB):*

TB yang tidak hanya resisten terhadap isoniazid dan rifampisin, tetapi juga terhadap fluoroquinolon serta minimal satu obat injeksi lini kedua (misalnya kanamisin atau amikasin).

4. Klasifikasi Berdasarkan Status HIV

- a. TB dengan HIV positif
- b. TB dengan HIV negatif
- c. TB dengan status HIV tidak diketahui

2.2 Tes Cepat Molekuler

2.2.1 Definisi

Tes Cepat Molekuler (TCM) merupakan inovasi dalam teknologi diagnostik yang digunakan untuk mendeteksi DNA spesifik *Mycobacterium tuberculosis* serta resistensi terhadap obat rifampisin secara cepat dan akurat. TCM, khususnya alat Xpert MTB/RIF, telah direkomendasikan oleh *World Health Organization (WHO)* sejak tahun 2010 sebagai alat diagnosis awal pada kasus dugaan tuberkulosis, terutama pada populasi berisiko tinggi

dan kasus TB resisten obat. (Hartiyah & Santoyo, 2021). Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Affiyanti et al., 2023), hasilnya menunjukkan nilai sensitivitas 95,04 % dan nilai spesifisitas 100%.

Tes Cepat Molekuler berbasis pada teknologi *Polymerase Chain Reaction* (PCR) *real-time* yang mengidentifikasi segmen genetik spesifik dari MTB sekaligus mendeteksi mutasi pada gen *rpoB*, yang merupakan penanda resistensi terhadap rifampisin (Mustajab et al., 2024). Prosedur ini dilakukan menggunakan katrid tertutup yang mengandung semua reagen yang diperlukan, seperti *Sample Processing Control* (SPC) dan *Probe Check Control* (PCC). *Sample processing control* berfungsi sebagai control proses yang adekuat terhadap bakteri target serta untuk memonitor keberadaan penghambat reaksi PCR, sedangkan PCC berfungsi untuk memastikan proses rehidrasi reagen, pengisian tabung PCR pada katrid, integritas probe, dan stabilitas dye sehingga risiko kontaminasi sangat rendah, dan prosesnya berlangsung otomatis selama kurang lebih 2 jam (Affiyanti et al., 2023).

Pemerintah Indonesia melalui program nasional penanggulangan TB (P2TB) telah mengintegrasikan TCM sebagai alat diagnosis lini pertama, khususnya untuk :

1. Pasien dengan gejala TB yang hasil BTA negatif,
2. Kasus dugaan TB resisten obat,
3. Pasien dengan komorbid HIV/AIDS,
4. Kontak erat dari pasien MDR-TB.



Gambar 2.3 Katrid Xpert MTB/RIF

2.2.2 Metode Prinsip Kerja Alat

Pemeriksaan TCM dengan Xpert MTB/RIF merupakan metode deteksi molekuler berbasis *nested real-time* PCR untuk diagnosis TB (Hartiyah & Santoyo, 2021). Primer PCR yang digunakan mampu mengamplifikasi sekitar 81 bp daerah inti gen *rpoB* MTB kompleks. Dilain sisi, *probe* dibuat untuk membedakan sekuen *wild type* dan mutasi pada daerah inti yang berhubungan dengan resistansi terhadap rifampisin (Naim et al., 2018). Pemeriksaan tersebut dilakukan dengan alat GeneXpert, yang menggunakan sistem otomatis yang menjaga proses purifikasi spesimen, amplifikasi asam nukleat, dan deteksi sekuen target. Sistem tersebut terdiri atas alat GeneXpert, komputer dan perangkat lunak. Setiap pemeriksaan menggunakan katrid sekali pakai dan dirancang untuk meminimalkan persilangan kontaminasi. Katrid Xpert MTB/RIF juga memiliki SPC dan PCC (Marissa et al., 2020).

SPC berfungsi sebagai prosesi untuk mengontrol yang adekuat terhadap bakteri target serta untuk memantau keberadaan penghambat reaksi PCR, sedangkan PCC berfungsi untuk memastikan proses rehidrasi reagen, pengisian tabung PCR pada katrid, integritas probe, dan stabilitas pewarna. Pemeriksaan Xpert MTB/RIF dapat mendeteksi MTB kompleks dan resistansi terhadap rifampisin secara simultan dengan mengamplifikasi sekuen spesifik gen *rpoB* dari MTB kompleks menggunakan lima probe *molecular beacons* (probe A – E) untuk mendeteksi dan juga menemukan mutasi pada daerah gen *rpoB*. Setiap *molecular beacon* dilabel dengan pewarna florofofor yang berbeda. *Cycle threshold* (Ct) maksimal yang valid untuk analisis hasil pada probe A, B dan C adalah 39 siklus,

sedangkan pada probe D dan E adalah 36 siklus. Hasil dapat diinterpretasikan sebagai berikut:

- a. 'MTB terdeteksi' apabila terdapat dua probe memberikan nilai Ct dalam batas valid dan delta Ct min (selisih/perbedaan Ct terkecil antar pasangan probe) < 2.0
- b. 'Rifampisin Resistan tidak terdeteksi' apabila delta Ct maks (selisih/perbedaan antara probe yang paling awal muncul dengan paling akhir muncul) ≤ 4.0
- c. 'Rifampisin Resistan terdeteksi' apabila delta Ct maks > 4.0
- d. 'Rifampisin Resistan indeterminate' apabila ditemukan dua kondisi sebagai berikut; nilai Ct pada probe melebihi nilai valid maksimal (atau nilai 0) dan nilai Ct pada probe yang paling awal muncul $>$ (nilai Ct valid maksimal – delta Ct maksimal cut-off 4.0)
- e. 'Tidak terdeteksi MTB' apabila hanya terdapat satu atau tidak terdapat probe yang positif. Pemeriksaan Xpert MTB/RIF sudah diatur secara otomatis sesuai dengan protokol kerja Xpert MTB/RIF dan tidak dapat dimodifikasi oleh pengguna. (Waworuntu, 2017).



Gambar 2.4 Alat TCM dengan lampu hijau yang berkedip-kedip

(Sumber: GeneXpert Dx System Operator Manual, Cepheid)

2.2.3 Interpretasi

Tabel 2.1 Interpretasi Hasil TCM

Hasil	Interpretasi	Tindak Lanjut
MTB <i>DETECTED</i> ; Rif <i>Resistance DETECTED</i>	DNA MTB terdeteksi Mutasi gen rpoB terdeteksi, kemungkinan besar resistan terhadap rifampisin	Lanjut karena sesuai dengan alur diagnosis TB resistan obat
MTB <i>DETECTED</i> ; Rif <i>Resistance NOT DETECTED</i>	DNA MTB terdeteksi Mutasi gen rpoB tidak terdeteksi. Kemungkinan besar sensitive terhadap rifampisin	Lanjutkan sesuai dengan alur diagnosis TB biasa
MTB <i>DETECTED</i> ; Rif <i>Resistance INDETERMINATE</i>	DNA MTB terdeteksi Mutasi gen rpoB/resistensi rifampisin tidak dapat ditentukan karena sinyal penanda resistansi tidak cukup terdeteksi	Ulangi pemeriksaan
MTB <i>Not Detected</i>	DNA MTB tidak terdeteksi	Lanjutkan sesuai alur diagnosis TB
<i>INVALID</i>	Keberadaan DNA MTB tidak dapat ditentukan karena kurva SPC tidak menunjukkan kenaikan jumlah amplikon, proses sampel tidak benar, reaksi PCR terhambat	Ulangi pemeriksaan dengan katrid dan specimen dahak baru
<i>ERROR</i>	Keberadaan DNA MTB tidak dapat ditentukan, <i>quality control internal</i> gagal atau terjadi kegagalan sistem	Ulangi pemeriksaan dengan katrid baru
<i>NO RESULT</i>	Keberadaan DNA MTB tidak dapat ditentukan karena data reaksi PCR tidak mencukupi	Ulangi pemeriksaan dengan katrid baru

2.3 Leukosit

2.3.1 Definisi

Leukosit atau sel darah putih merupakan komponen penting dalam sistem imun yang berperan utama dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi, peradangan, dan agen asing. Leukosit adalah sel berinti (nukleat) yang berasal dari sel punca hematopoietik di sumsum tulang, kemudian berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel imun yang beredar di darah dan jaringan limfoid (Asghar et al., 2024). Secara fisiologis, leukosit berfungsi mendeteksi, mengenali, serta menetralkan mikroorganisme patogen seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit melalui berbagai mekanisme imun bawaan (*innate*) dan adaptif (*adaptive*) (Dzul et al., 2020).

Menurut (Tigner, Ibrahim, & Murray, 2022), leukosit terdiri atas beberapa subpopulasi utama yang meliputi neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil, dan basofil, di mana masing-masing memiliki peran spesifik dalam respon imun. Neutrofil berperan dalam fagositosis cepat terhadap patogen, limfosit bertanggung jawab pada imunitas spesifik melalui produksi antibodi dan aktivasi sel T, sedangkan monosit berdiferensiasi menjadi makrofag yang berfungsi membersihkan debris jaringan dan mikroba.

Leukosit tidak hanya berfungsi sebagai pelindung tubuh terhadap infeksi, tetapi juga berperan dalam menjaga homeostasis imun, memperbaiki jaringan rusak, dan mengatur respon inflamasi melalui pelepasan mediator kimia seperti sitokin dan kemokin (Vaxmin, 2023). Gangguan jumlah atau fungsi leukosit dapat mencerminkan adanya kelainan hematologis, infeksi, inflamasi kronis, atau neoplasma hematopoietik.

2.3.2 Klasifikasi

Secara umum, leukosit terbagi menjadi dua kelompok besar, yaitu granulosit dan agranulosit (Tigner, Ibrahim, & Murray, 2022). Pembagian ini didasarkan pada ada tidaknya granula di dalam sitoplasma yang tampak jelas dengan pewarnaan mikroskopis, serta bentuk inti selnya. Granulosit merupakan leukosit yang memiliki granula sitoplasma yang dapat diwarnai dengan pewarna khusus seperti Wright atau Giemsa. Granulosit memiliki inti yang bersegmen (polimorf), sehingga sering disebut sebagai polimorfonuklear leukosit (PMN). Kelompok ini terdiri dari neutrofil, eosinofil, dan basofil, yang masing-masing memiliki fungsi berbeda dalam sistem imun. Sedangkan agranulosit adalah leukosit yang tidak memiliki granula sitoplasma yang nyata dan memiliki inti tunggal yang tidak bersegmen. Kelompok ini meliputi limfosit dan monosit, yang keduanya berperan penting dalam sistem imun adaptif maupun bawaan. (Kusumawati & Artikel, 2025)

1. Limfosit

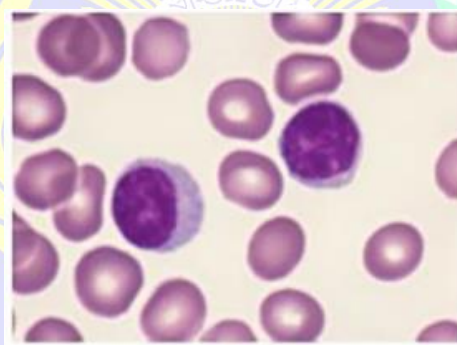
Dalam tubuh manusia, limfosit tersebar di berbagai jaringan limfoid seperti limpa, kelenjar getah bening, dan sirkulasi darah, serta bermigrasi secara dinamis sebagai respons terhadap sinyal inflamasi atau keberadaan antigen. Terdapat tiga sub tipe utama limfosit, yaitu limfosit T, limfosit B, dan sel natural killer (NK). Limfosit T dan B bertanggung jawab terhadap imunitas adaptif yang sangat spesifik terhadap antigen, sementara sel NK lebih terkait dengan sistem imun bawaan meskipun masih tergolong limfosit berdasarkan asal usul selulernya. Jenis limfosit pun terbagi menjadi 3 yakni limfosit T, limfosit B, dan sel *Natural Killer* (NK).

Limfosit T merupakan sel imun yang mengalami pematangan di kelenjar timus dan memainkan peran utama dalam mengatur serta menjalankan respon imun seluler. Berdasarkan reseptor permukaan dan fungsinya, limfosit T terbagi menjadi beberapa jenis diferensiasi, termasuk limfosit T helper ($CD4^+$), limfosit T sitotoksik ($CD8^+$), dan limfosit T regulator. Limfosit T helper berfungsi untuk mengaktifkan dan mengarahkan respon imun, terutama melalui sekresi berbagai jenis sitokin yang dapat merangsang proliferasi dan diferensiasi sel imun lainnya, termasuk sel B dan sel T sitotoksik (Kissling et al., 2023). Sementara itu, limfosit T sitotoksik berperan dalam mengenali dan menghancurkan sel-sel tubuh yang terinfeksi virus atau yang telah mengalami perubahan menjadi sel kanker. Adapun limfosit T regulator memiliki fungsi penting dalam menjaga keseimbangan sistem imun dengan menekan respon imun yang berlebihan dan mencegah terjadinya reaksi autoimun (Khan & Jagannath, 2017).

Limfosit B merupakan sel yang berperan utama dalam sistem imun humoral melalui produksi antibodi spesifik. Sel ini mengalami pematangan di sumsum tulang dan setelah mengenali antigen yang sesuai, akan mengalami aktivasi serta diferensiasi menjadi dua jenis sel efektor, yaitu sel plasma dan sel B memori. Sel plasma bertanggung jawab untuk menghasilkan antibodi dalam jumlah besar yang akan beredar dalam darah dan cairan tubuh guna menetralkan antigen, sedangkan sel B memori berfungsi sebagai sel jangka panjang yang memungkinkan respon imun sekunder yang lebih cepat dan lebih kuat apabila terjadi paparan ulang terhadap antigen yang sama. Aktivasi limfosit B biasanya memerlukan bantuan dari limfosit T helper melalui interaksi kompleks antara molekul permukaan dan sekresi

sitokin, sehingga menunjukkan adanya kerjasama antar jenis limfosit dalam sistem imun adaptif.

Berbeda dengan limfosit T dan B, sel NK merupakan limfosit besar granular yang tidak memerlukan aktivasi spesifik oleh antigen untuk menjalankan fungsinya. Sel NK memiliki kemampuan untuk mengenali dan menghancurkan sel-sel tubuh yang tidak mengekspresikan molekul MHC kelas I secara normal, kondisi yang umumnya ditemukan pada sel yang terinfeksi virus atau sel kanker. Mekanisme kerja sel NK melibatkan pelepasan senyawa sitotoksik seperti perforin dan granzim yang dapat menginduksi apoptosis pada sel target. Meskipun tergolong sebagai bagian dari sistem imun bawaan, sel NK juga memiliki kapasitas untuk merespon secara lebih kuat terhadap paparan berulang terhadap antigen tertentu, suatu fenomena yang menyerupai memori imun adaptif.



Gambar 2.5 Sel Limfosit

2. Monosit

Monosit merupakan salah satu jenis leukosit yang termasuk dalam sistem imun bawaan dan memiliki peran penting dalam pertahanan tubuh terhadap berbagai infeksi, termasuk infeksi bakteri, virus, maupun jamur. Monosit terbentuk di sumsum tulang dan dilepaskan ke dalam sirkulasi darah, di mana mereka beredar selama kurang lebih satu hingga tiga hari sebelum bermigrasi ke jaringan tubuh.

Setelah mencapai jaringan, monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag atau sel dendritik, tergantung pada sinyal imunologis dan kondisi mikro lingkungan tempat mereka berada.

Monosit dikenal sebagai sel fagositik dengan kemampuan untuk menelan dan mencerna mikroorganisme patogen serta debris seluler. Selain itu, monosit juga berperan dalam produksi sitokin proinflamasi, kemokin, serta dalam presentasi antigen kepada sel T, sehingga menghubungkan sistem imun bawaan dan adaptif. Peran sentral ini menjadikan monosit sebagai salah satu indikator penting dalam berbagai kondisi inflamasi dan terjangkit infeksi. (Chen et al., 2022)

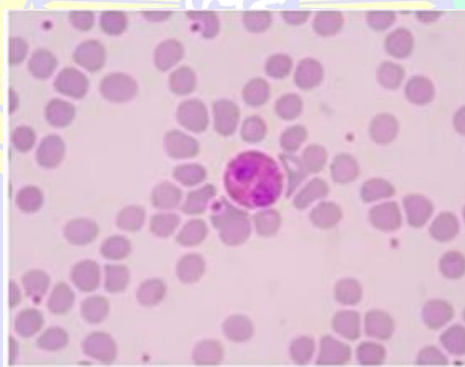
Diferensiasi monosit terjadi ketika mereka bermigrasi ke jaringan, seperti halnya mengalami transformasi menjadi makrofag, yang merupakan sel-sel pemakan aktif yang terlibat dalam eliminasi patogen dan pembersihan jaringan. Sebaliknya, bila berada dalam lingkungan yang kaya akan sinyal imun, monosit dapat berubah menjadi sel dendritik, yang berfungsi sebagai sel penyaji antigen atau *antigen presenting cell* (APC) dan bertanggung jawab dalam mengaktivasi sel T untuk menghasilkan respons imun adaptif. (Fayed et al., 2018).



Gambar 2.6 Sel Monosit

3. Eosinofil

Eosinofil adalah granulosit dengan granula berwarna oranye-kemerahan yang mewarnai dengan pewarna asam eosin, dan inti yang biasanya bilobus (dua lobus). Eosinofil terkenal karena perannya dalam respon imun terhadap parasit — terutama helminth — serta dalam reaksi alergi dan asthma. Fungsi eosinofil termasuk pelepasan protein kationik, peroksidase eosinofil, dan mediator inflamasi seperti leukotrien. Eosinofil diaktifkan melalui interaksi antara sitokin dan kemokin tertentu, terutama interleukin-5 (IL-5), *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), serta eotaksin (CCL11) yang dihasilkan oleh sel T helper tipe 2 (Th2) dan sel epitel (McKenzie & Williams, 2022). Aktivasi ini menyebabkan peningkatan ekspresi reseptor permukaan seperti CCR3 dan IL-5R α , yang kemudian memicu proses degranulasi (Djordjevic et al., 2018).

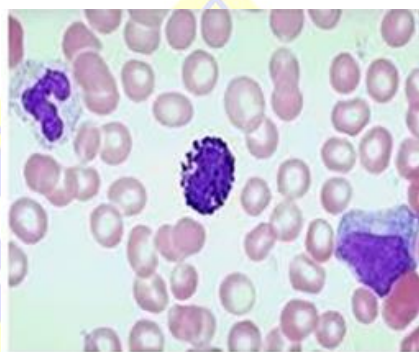


Gambar 2.7 Sel Eosinofil

4. Basofil

Basofil, meskipun jumlahnya paling sedikit di antara granulosit, memiliki fungsi imunologis yang penting terutama dalam reaksi alergi dan pertahanan terhadap parasit. Basofil mengandung granula besar berisi histamin, heparin, serta enzim proteolitik yang dilepaskan saat proses degranulasi (Gomez et al., 2021).

Dalam konteks infeksi parasit, basofil berkontribusi pada aktivasi respon imun tipe 2 melalui produksi IL-4 dan IL-13, yang menstimulasi diferensiasi sel T helper-2 (Th2) dan meningkatkan produksi imunoglobulin E (IgE) oleh limfosit B. IgE yang terikat pada reseptor FcεRI di permukaan basofil akan memicu degranulasi lebih lanjut, memperkuat reaksi inflamasi lokal (Vaxmin, 2023).

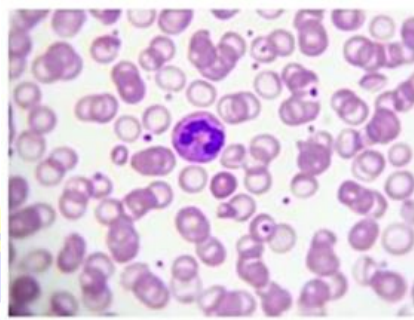


Gambar 2.8 Sel Basofil

5. Neutrofil

Neutrofil merupakan sel efektor utama dalam respon imun bawaan terhadap infeksi bakteri dan jamur. Sel ini pertama kali bermigrasi ke lokasi infeksi melalui proses kemotaksis, dipandu oleh molekul kemotaktik seperti IL-8 dan komponen komplemen C5a (Zhou et al., 2024). Setelah mencapai jaringan yang terinfeksi, neutrofil dapat melakukan inisiasi fagositosis, yakni menelan dan menghancurkan mikroorganisme menggunakan granula yang mengandung enzim proteolitik seperti mieloperoksidase, elastase, dan defensin. Neutrofil juga dapat memproduksi ROS yang mana membantu membunuh patogen di dalam fagosom. Pembentukan NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*) juga dilakukan oleh neutrophil, yakni jaring DNA ekstraseluler yang menangkap dan melumpuhkan patogen, meskipun mekanisme ini juga dapat berkontribusi pada kerusakan jaringan bila berlebihan (Moris, 2022).

Selain itu, neutrofil dapat berinteraksi dengan sel dendritik dan limfosit T untuk meningkatkan respon imun adaptif. Dalam infeksi tuberkulosis, misalnya, neutrofil membantu memfasilitasi pembentukan granuloma dan mengontrol penyebaran *Mycobacterium tuberculosis* (Yu, 2024).



Gambar 2.9 Sel Neutrofil

2.4 Hubungan Limfosit dan Monosit Dengan TCM

Hubungan antara limfosit dan monosit bersifat saling bergantung dan dinamis dalam menjaga keseimbangan sistem imun. Monosit sebagai bagian dari sistem imun bawaan akan mengenali patogen melalui reseptor pengenal pola (*Pattern Recognition Receptors/PRRs*), kemudian melepaskan mediator inflamasi yang menstimulasi aktivasi limfosit T dan B. Sebaliknya, limfosit T yang teraktivasi akan mengeluarkan sitokin seperti IFN- γ yang menstimulasi diferensiasi monosit menjadi makrofag aktif (*macrophage activation*) (Shu et al., 2017).

Proses peningkatan daripada monosit saat terjadinya infeksi paru seperti tuberkulosis umumnya karena jumlah makrofag yang dibutuhkan untuk proses fagositosis MTB meningkat, dikarenakan MTB selalu berhasil menghindari dan menghancurkan proses dari fagositosis melalui dalam, yakni di dalam makrofag itu sendiri. Maka, apabila demikian, tubuh akan memproduksi lebih banyak monosit

yang kemudian akan menuju ke paru paru, yang mana selanjutnya akan berdiferensiasi menjadi AM atau *alveolar macropagh*, yang terus menerus akan .

Sebaliknya, beberapa faktor menjadi pengaruh mengapa terjadi penurunan pada jumlah limfosit pada penyakit infeksi layaknya tuberkulosis, di antaranya seperti peningkatan IFN γ yang akan menginduksi apoptosis limfosit (Li et al., 2023), peningkatan neutrophil yang akan menggeser jumlah limfosit menjadi *shift to the left* (Afriansya, 2020), atau karena beberapa proses imunologi seperti respon sel T sitotoksik yang sampai kini masih belum diketahui penyebab pastinya (Miguel et al., 2022).

Dalam konteks penyakit infeksi seperti tuberkulosis, keseimbangan antara populasi monosit dan limfosit menjadi indikator penting dari status imun pasien (Fauzia et al., 2021) Peningkatan jumlah monosit dengan penurunan limfosit menunjukkan dominasi respon inflamasi terhadap respon imun adaptif. Hal ini sering dikaitkan dengan '*MTB Detected*' pada pemeriksaan molekuler seperti TCM atau *Xpert MTB/RIF*, karena mengindikasikan adanya infeksi aktif *Mycobacterium tuberculosis* (Malik et al., 2022).