

**HUBUNGAN FASE PENGOBATAN ANTI TUBERKULOSIS PARU  
DENGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) DAN RASIO  
MONOSIT LIMFOSIT (RML) PADA PASIEN EFUSI PLEURA TB DI  
RSUD H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**MELNI ARMADANI  
2018011039**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2024**

**HUBUNGAN FASE PENGOBATAN ANTI TUBERKULOSIS PARU  
DENGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) DAN RASIO  
MONOSIT LIMFOSIT (RML) PADA PASIEN EFUSI PLEURA TB DI  
RSUD H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG**

**Oleh**

**MELNI ARMADANI  
2018011039**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar  
SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada**

**Fakultas Kedokteran  
Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2024**

Judul : HUBUNGAN FASE PENGOBATAN ANTI TUBERKULOSIS PARU DENGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) DAN RASIO MONOSIT LIMFOSIT (RML) PADA PASIEN EFUSI PLEURA TB DI RSUD H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG

Nama Mahasiswa : Melni Armadani

NPM : 2018011039

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

**MENYETUJUI**  
1. Komisi Pembimbing

Pembimbing 1



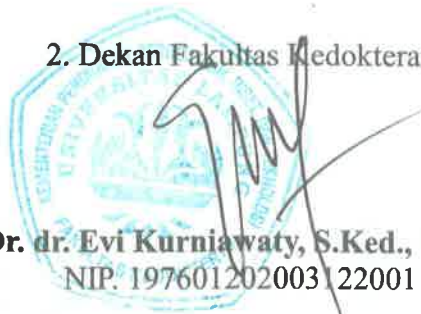
**dr. Putu Ristyning Ayu Sangging,**  
**S.Ked., M.Kes., Sp.PK(K)**  
NIP. 2310401760222201

Pembimbing 2



**dr. Risti Graharti, S.Ked., M.Ling**  
NIP. 199003232022032010

2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.**  
NIP. 197601202003122001

**MENGESAHKAN**

**1. Tim Penguji**

**Ketua** : dr. Putu Ristyning Ayu Sangging, S.Ked., M.Kes., Sp.PK(K)



**Sekretaris** : dr. Risti Graharti, S.Ked., M.Ling



**Penguji Bukan Pembimbing** : dr. Retno Arlza, Sp.P(K), FCCP, FISR



**2. Dekan Fakultas Kedokteran**



**Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.**  
NIP. 197601202003122001

**Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 18 Januari 2024**

## SURAT PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“HUBUNGAN FASE PENGOBATAN ANTI TUBERKULOSIS PARU DENGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) DAN RASIO MONOSIT LIMFOSIT (RML) PADA PASIEN EFUSI PLEURA TB DI RSUD H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG”** merupakan hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara yang tidak sesuai tata etik ilmiah yang berlaku dalam lingkungan akademik atau disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Januari 2024



Melni Armadani  
NPM. 2018011039

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis lahir di Padang Pariaman pada 25 November 2001 sebagai anak ketiga Bapak Yefrialdi dan Ibu Armaini dari empat bersaudara. Penulis menempuh pendidikan TK Ar-Rahman Jakarta (2006-2007), Sekolah Dasar (SD) 12 Malaka Jaya Pagi (2008-2014), Sekolah Menengah Pertama (SMP) 236 Jakarta Timur, Sekolah Menengah Atas (SMA) di 103 Jakarta Timur. Selama menjadi pelajar, penulis aktif untuk mengikuti kegiatan Palang Merah Remaja dan Karya Ilmiah Remaja. Penulis juga berpartisipasi dalam beberapa lomba seperti Juara III FLS2N Batik Tingkat Kota Jakarta Timur dan Juara II Olimpiade Penelitian Siswa Indonesia Tingkat Jakarta Timur.

Pada tahun 2020, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui Jalur Seleksi Nasional Mahasiswa Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis mengikuti kegiatan organisasi Lampung University Medical Research (LUNAR) sebagai sekretaris umum periode 2021-2022. Penulis juga turut berpartisipasi dalam lomba Juara I Unila Medical Olympiad (UNIMED) dan Semi-Finalis Regional Medical Olympiade (RMO 2023) bidang muskuloskeletal.

“Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan (5),  
sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan (6)”

(QS. Al-Insyirah; 5-6)

**IF YOU CAN'T WAKE UP  
IN THE MIDDLE OF THE NIGHT  
FOR STUDYING HOW WILL YOU  
WAKE UP TO SAVE A LIFE?**

-Anonim-

## SANWACANA

Segala puji bagi Allah SWT berkat rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Skripsi penulis dengan judul **“HUBUNGAN FASE PENGOBATAN ANTI TUBERKULOSIS PARU DENGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) DAN RASIO MONOSIT LIMFOSIT (RML) PADA PASIEN EFUSI PLEURA TB DI RSUD H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG”** ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis mendapatkan banyak dukungan, bimbingan, saran dan doa dari berbagai pihak. Penulis ingin menyampaikan penghargaan serta rasa terimakasih kepada pihak-pihak berikut:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM, selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Putu Ristyning Ayu Sangging.,S.Ked.,Sp.PK (K), selaku pembimbing pertama atas kesediaan dalam meluangkan waktu, kebaikan dan kesabaran dalam memberikan bimbingan, ilmu, motivasi, saran serta arahan selama proses pendidikan di Fakultas Kedokteran dan dalam proses penyelesaian skripsi;
4. dr. Risti Graharti, M.Ling, selaku pembimbing kedua atas kesedian dalam meluangkan waktu, kebaikan dan kesabaran dalam memberikan bimbingan, ilmu, motivasi, saran serta arahan selama proses pendidikan di Fakultas Kedokteran dan dalam proses penyelesaian skripsi ini;



5. dr. Retno Ariza, Sp.P(K), FCCP, FISR selaku pembahas atas kesediaan dalam meluangkan waktu serta memberikan banyak masukan, kritik, saran dan arahan dalam proses penyelesaian skripsi ini;
6. dr. Winda Trijayanthi Utama, S.Ked, SH, M.K.K, selaku pembimbing akademik yang senantiasa memotivasi dan memberikan arahan selama proses pendidikan di Fakultas Kedokteran;
7. Seluruh dosen dan staf Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, tenaga, waktu dan bantuan yang diberikan selama memberikan ilmu proses pendidikan di Fakultas Kedokteran.
8. Seluruh responden serta staff RS. Abdul Moeloek Provinsi Lampung atas kesediaan untuk berpartisipasi dalam penelitian ini
9. Kedua orang tua penulis, Papa Yefrialdi dan Ibu Armaini, atas semua doa dan semangat serta kesabaran yang selalu diberikan kepada penulis. Sehingga penulis dapat menghadapi segala proses penyusunan skripsi ini;
10. Ketiga saudara penulis, Kakak Miya Noerma Putri, Kakak Mery Novria Andani, dan kembaran tersayang Melda Armadani yang selalu memberikan dukungan doa dan semangat kepada penulis selama menghadapi segala proses penyusunan skripsi ini.
11. Teman bimbingan skripsi Zheva Aprillia dan Akhmad Rizki Farhan yang membersamai perjuang selama proses penyusunan skripsi;
12. Teman seperjuangan suka dan duka: Maria Devi, Elizabeth Mega Sinaga, Nimas Shifa Azzahra, Tamadar Hilmi, Dinda Ananto Prameswari, Abrila Tamara Putri, atas bantuan, perhatian, dan kesabaran dalam memotivasi selama penyelesaian skripsi ini;
13. Terimakasih kepada Diva Shaffa Aisyah yang memberikan dukungan canda, tawa serta bantuannya dalam menyelesaikan skripsi ini;
14. Sobat RSAM jaya: Kurnia Fithrananda, Alyssha Zaturrahman, dan Reza Ardian yang senantiasa hadir dalam menemani pengambilan sampel dan data penelitian selama penyelesaian skripsi;
15. Sobat tutor 7 dan tutor 8 semester 6 dan 7: Muhammad Akmal Ghani, Muhammad Iqbal Ramadhan, Nabilla Alsa Sagia, Rofi Yoga Ardandi, Dorothy Rachel Elizabeth, Salsabilla Dwi Irga, Nahrassiyah Rahma Putri,

Lyvia Annisarahma, Okta Besti Ardika, Rahmi Zuraida, Syiva Ulhayah, Sheilla.

16. Terimakasih Asisten Dosen Patologi Anatomi 2020 dan DPA Laring yang telah mendukung penuh dan memotivasi penulis hingga penyelesaian skripsi.
17. Seluruh teman-teman T20MBOSIT, terimakasih sudah menjadi rekan seangkatan dengan penuh canda, tawa, dan kenangan hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi
18. Seluruh pihak yang telah membantu proses perkuliahan dan penyelesaian skripsi yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.

Bandar Lampung, Januari 2024

Penulis,

Melni Armadani

## ABSTRACT

### THE REALTIONSHIP OF ANTI-TUBERCULOSIS PULMONARY TREATMENT PHASE WITH NEUTROFIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR) AND MONOCYTE LYMPHOCYTE RATIO (MLR) IN PATIENTS WITH TB PLEURAL EFFUSION AT H. ABDUL MOELOEK HOSPITAL, LAMPUNG PROVINCE

By

MELNI ARMADANI

**Background:** Indonesia ranked as the second country with the highest population of tuberculosis cases in the world. Tuberculous pleurisy is the most common form of extrapulmonary infection. Quick and accurate diagnosis and treatment are important. However, BTA staining is sometimes negative, *Mycobacterium tuberculosis* culture requires a long process and time, and ELISA, PCR, interferon also ADA examinations are relatively fast and expensive. The study aimed to determine the relationship between the anti-tuberculosis treatment phase and the neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in pleural effusion patients.

**Method:** This study used cross-sectional analytical quantitative research. Conducted in 01 – 14 December 2023 at Abdul Moeloek Regional Hospital, Lampung, using a total sampling technique, 31 samples were found that met the criteria from medical records and carried out Fisher-Exact test analysis.

**Results:** The results of the study showed that 19 (61.3%) patients who had not received OAT therapy and 12 (38,7%) intensive phase patients were diagnosed with tuberculous pleural effusion with a mean RNL and RML were 8.79 ( $p= 0.008$ ) and 0.81 ( $p=0.22$ ).

**Conclusion:** There is a significant relationship between the phase of pulmonary anti-tuberculosis treatment and the neutrophil-lymphocyte ratio (RNL) and monocyte lymphocyte ratio (RML) in TB pleural effusion patients at RSUD. H. Abdul Moeloek Lampung Province.

**Keywords:** Pleural Effusion, RNL, RML, Tuberculosis Treatment Phase

## ABSTRAK

### HUBUNGAN FASE PENGOBATAN ANTI TUBERKULOSIS PARU DENGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) DAN RASIO MONOSIT LIMFOSIT (RML) PADA PASIEN EFUSI PLEURA TB DI RSUD H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG

Oleh

MELNI ARMADANI

**Latar belakang:** Indonesia menjadi negara peringkat kedua TB. Pleuritis tuberkulosis bentuk infeksi ekstra paru paling umum. Diagnosis dan pengobatan cepat tepat penting, akan tetapi pewarnaan BTA terkadang negatif, kultur *Mycobacterium tuberculosis* membutuhkan proses dan waktu lama, pemeriksaan ELISA, PCR, interferon, dan ADA tergolong cepat serta mahal. Tujuan penelitian mengetahui hubungan fase pengobatan anti tuberkulosis dengan rasio neutrofil limfosit dan rasio monosit limfosit pada pasien efusi pleura.

**Metode:** Jenis penelitian kuantitatif analitik *cross sectional*. Dilakukan bulan 01 - 14 Desember 2023 di RSUD Abdul Moeloek Lampung dengan teknik *total sampling* ditemukan 31 sampel memenuhi kriteria dari rekam medis dilakukan analisis uji *fisher-exact*.

**Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan pasien belum terapi OAT 19 (61.3%) dan fase intensif 12 (38.7%) terdiagnosis efusi pleura tuberkulosis dengan rerata RNL dan RML sebesar 8.79 ( $p=0.008$ ) dan 0.81 ( $p=0.22$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan signifikan fase pengobatan anti tuberkulosis paru dengan rasio neutrofil limfosit (RNL) dan rasio monosit limfosit (RML) pada pasien efusi pleura TB di RSUD. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

**Kata Kunci:** Efusi Pleura, RNL, RML, Fase Pengobatan Tuberkulosis

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>i</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>vi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>vii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>viii</b>
 <b>BAB I</b>	
<b>PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus .....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Bagi Peneliti .....	6
1.4.2 Bagi Masyarakat.....	6
1.4.3 Bagi Institusi.....	6
 <b>BAB II</b>	
<b>TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>7</b>
2.1 Tuberkulosis Paru .....	7
2.1.1 Pengertian .....	7
2.1.2 Anatomi .....	7

2.1.3 Etiologi .....	9
2.1.4 Faktor Risiko .....	10
2.1.5 Patogenesis dan Patofisiologis .....	11
2.1.5.1 Respons kekebalan tubuh bawaan/selular .....	11
2.1.5.2 Respon Imun Adaptif .....	16
2.1.5.3 Jalur komplemen.....	18
2.1.6 Manifestasi Klinis dan Pemeriksaan Fisik .....	20
2.1.7 Pemeriksaan Penunjang.....	20
2.1.7.1 Pemeriksaan laboratorium mikrobiologi .....	20
2.1.7.2 Pemeriksaan darah.....	23
2.1.7.3 Pemeriksaan radiologi .....	24
2.1.8 Alur Diagnosis .....	25
2.1.9 Penatalaksanaan.....	26
2.1.10 Prognosis dan Komplikasi .....	28
2.2 Efusi Pleura Tuberkulosis.....	28
2.2.1 Definisi .....	28
2.2.2 Patogenesis dan Patofisiologis .....	29
2.2.3 Manifestasi Klinis dan Pemeriksaan Fisik .....	29
2.2.4 Pemeriksaan penunjang .....	30
2.2.5 Tatalaksana .....	32
2.3 <i>Neutrofil Absolut Count</i> (ANC).....	33
2.4 <i>Limfosit Absolut Count</i> .....	33
2.5 <i>Monosit Absolut Count</i> (AMC).....	34
2.6 Rasio Neutrofil Limfosit .....	35
2.7 Hubungan Nilai RNL Efusi Pleura dengan Lama Pengobatan.....	36
2.8 Rasio Monosit Limfosit.....	38
2.9 Hubungan Nilai RML Efusi Pleura dengan Lama Pengobatan.....	39

2.10 Kerangka Teori .....	40
2.11 Kerangka Konsep .....	41
2.12 Hipotesis .....	41

### **BAB III**

## **METODOLOGI PENELITIAN..... 42**

3.1 Desain Penelitian .....	42
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	42
3.2.1 Waktu Penelitian.....	42
3.2.2 Tempat Penelitian .....	42
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	42
3.3.1 Populasi Penelitian .....	42
3.3.2 Sampel Penelitian .....	43
3.3.3 Teknik Pengambilan Sampel .....	43
3.3.4 Besar Sampel .....	44
3.4 Identifikasi Variabel Penelitian.....	44
3.4.1 Variabel Independen .....	44
3.4.2 Variabel Dependen.....	44
3.5 Definisi Operasional.....	45
3.6 Instrumen dan Prosedur Penelitian.....	46
3.6.1 Metode Pengambilan Data .....	46
3.6.2 Instrumen Penelitian.....	47
3.6.3 Prosedur Penelitian.....	47
3.6.4 Alur Penelitian.....	49
3.7 Rencana Pengolahan dan Analisa .....	49
3.8 Analisis Data .....	50
3.8.1 Analisis Univariat.....	50

3.8.2 Analisis Bivariat .....	50
3.9 Etika Penelitian.....	51
<b>BAB IV</b>	
<b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>52</b>
4.1 Hasil Penelitian.....	52
4.1.1 Analisis Univariat.....	52
4.1.1.1 Karakteristik Pasien Efusi Pleura Tuberkulosis.....	52
4.1.1.2 Data RNL dan RML Pasien Efusi Pleura .....	53
4.1.2 Analisis Bivariat .....	54
4.1.2.1 Hubungan Fase Pengobatan TB Paru dengan Rasio Neutrofil Limfosit Pada Pasien Efusi Pleura TB.....	54
4.1.2.2 Hubungan Fase Pengobatan TB Paru dengan Rasio Monosit Limfosit Pada Pasien Efusi Pleura TB .....	55
4.2 Pembahasan .....	56
4.2.1 Analisis Univariat.....	56
4.2.1.1 Karakteristik Umur .....	56
4.2.1.2 Karakteristik Jenis Kelamin.....	57
4.2.1.3 Karakteristik Fase Pengobatan .....	58
4.2.1.4 Rerata RNL dan RML .....	59
4.2.2 Analisis Bivariat .....	65
4.2.2.1 Hubungan Fase Pengobatan TB dengan Rasio Neutrofil Limfosit pada Pasien TB Efusi Pleura .....	65
4.2.2.2 Hubungan Fase Pengobatan TB dengan Rasio Monosit Limfosit pada Pasien TB Efusi Pleura .....	66
4.3 Keterbatasan Penelitian .....	67
<b>BAB V</b>	
<b>SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>68</b>
5.1 Simpulan.....	68
5.2 Saran .....	68



5.2.1 Bagi RS. Abdul Moeleok Bandar Lampung.....	68
5.2.2 Bagi Penelitian Selanjutnya.....	68
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>69</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Interpretasi BTA.....	21
2. Nilai hitung jenis leukosit .....	23
3. Nilai Normal Hitung Jenis Leukosit .....	23
4. Dosis OAT lepasan lini pertama untuk pengobatan TB-SO.....	27
5. Dosis OAT untuk pengobatan TB-SO Kombinasi Dosis Tetap (KDT).....	27
6. Kriteria Light untuk efusi pleura TB.....	31
7. Definisi Operasional.....	45
8. Hasil analisis Univariat Karakteristik Jenis Kelamin, Umur, dan Fase Pengobatan.....	53
9. Nilai <i>Mean</i> , Minimal, dan Maksimal Data RNL, RML Pasien Efusi Pleura TB di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2022 .....	53
10. Hasil Analisis Bivariat Fase Pengobatan TB Paru dengan RNL Pasien Efusi Pleura .....	54
11. Hasil Analisis Bivariat Fase Pengobatan TB Paru dengan RML Pasien Efusi Pleura .....	55

**DAFTAR GAMBAR**

Gambar	Halaman
1. Anatomi Paru.....	8
2. Anatomi Saluran Pernapasan Bawah .....	8
3. Struktur <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	9
4. Respons Seluler.....	14
5. Mekanisme Diapedesis Leukosit.....	15
6. Patogenesis dan Patofisiologis TB .....	17
7. Alur Diagnosis TB.....	25
8. Torakoskopi.....	32
9. RNL meter.....	36
10. Kerangka Teori.....	40
11. Kerangka Konsep .....	41
12. Alur Penelitian .....	49

## DAFTAR SINGKATAN

2RHZE	: 2 bulan rifampisin, isoniazid, pirazinamid, dan etambutol
4 RH	: 4 bulan Rifampisin dan isoniazid
ADA	: <i>Adenosin deaminase</i>
AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency syndrome</i>
ALC	: <i>Absolute lymphocyte count</i>
AMC	: <i>Absolute lymphocyte count</i>
ANC	: <i>Absolute neutrophil count</i>
APC	: <i>Antigen presenting cell</i>
BTA	: Bakteri tahan asam
CLR	: <i>Cell Lectin receptor</i>
CT scan	: <i>Computed tomography scan</i>
EPT	: Efusi pleura tuberkulosis
HIV	: <i>Human Immunodeficiency virus</i>
HLA DR	: <i>Human leukocyte antigen DR-Isotype</i>
Hsp	: <i>Heat shock protein</i>
ICAM	: <i>Intracelullar adhesion molecule</i>
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
KDT	: Kombinasi Dosis Tetap
LDH	: laktat dehidrogenase
<i>M.tb</i>	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MAC	: <i>Membrane attack complex</i>
MAITs	: <i>Mucosal-associated invariant T cells</i>
ManLAM	: <i>Lipoarabinnomannan mannose</i>
MHC	: <i>Major histocampibility complex</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>

NETs	: <i>Neutrofil extraseluler trap</i>
NK	: Natural Killer
NOD2	: Nukleotida 2
NOX2	: <i>NAPDH oksidase</i>
OAT	: obat anti tuberkulosis
PAMPs	: <i>Pathogen-associated-molecular patterns</i>
PMO	: Pengawas menelan obat
RML	: Rasio monosit limfosit
RNL	: Rasio neutrofil limfosit
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SD	: Standar deviasi
SPSS	: <i>Statistical package for the social sciences</i>
TB	: Tuberkulosis
TB-MDR	: Tuberkulosis multidrug resistance
TC	: <i>Treatment coverage</i>
TCM	: tes cepat molekuler
TLR	: <i>Toll like receptor</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
VCAM	: <i>Vascular cell adhesion molecule</i>
WBC	: <i>White blood cell</i>
WHO	: <i>World health organization</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular kronis yang menjadi penyebab utama kematian dari agen infeksi tunggal setelah penyakit HIV/AIDS (WHO, 2022). Penyakit ini menyebar ketika pasien TB mengeluarkan bakteri ke udara melalui droplet (<5 *microns*) yang keluar ketika seseorang batuk, bersin atau berbicara (WHO, 2022; Kemenkes, 2021). Sekitar seperempat dari populasi dunia dikatakan telah tertular *Mycobacterium tuberculosis* penyebab TB (Alzayer Z & Al Nasser Y, 2023; WHO, 2022). Penyakit ini biasanya menyerang paru dikenal sebagai TB paru dan dapat menyerang tempat lain seperti pleura, limfa, kulit, meningen, jantung dan tulang belakang (PDPI, 2021; WHO, 2022).

Insiden TB tahun 2021 dilaporkan mencapai 6,4 juta diantaranya 5,4 juta penderita TB paru dengan 63% dimana pasien tb baru terdiagnosis berasal dari lima negara yang menyumbang lebih dari dua pertiga kasus TB global yaitu India (28%), Indonesia (9,2%), China (7,4%), Filipina (7,0%), Pakistan (5,8%), dan Nigeria (4,4%), Bangladesh (3,6%) dan Republik Demokratik Kongo (2,9%). Penyakit ini didominasi kelompok usia produktif antara 25-34 tahun dan kasus terbanyak pada laki-laki dibandingkan perempuan. Pasien TB yang tidak diobati akan meningkatkan laju kematian kira-kira 50%, sedangkan pasien yang rutin mengonsumsi regimen obat anti TB selama 4-6 bulan sebesar 85% orang dinyatakan sembuh. Pada tahun 2021, ditemukan kira-kira ada 1,4 juta kematian TB dengan HIV negatif dan 187.000 kematian diantara orang HIV positif (WHO, 2022).

Pleuritis tuberkulosis adalah bentuk infeksi ekstra paru paling umum dari TB, penyakit ini menyumbang kasus TB di beberapa negara seperti Amerika Serikat (3,7%), Brasil (6,5%), China (8,7%), Spanyol (19,3%) dan negara-negara Afrika (>20%) (Antonagolo, L, *et al.*, 2019). Amerika Serikat memiliki prevalensi tertinggi penderita efusi pleura diperkirakan 1,5 juta orang/tahun terdiagnosa (Singgih Venny, *et al.*, 2021). Kemudian di China ditemukan bahwa sebanyak 25% populasi dari TB mengalami tuberkulosis pleuritis (Lei Xiao, *et al.*, 2021). Indonesia menjadi negara peringkat kedua TB di dunia yang menyebabkan penyakit tuberkulosis ditetapkan menjadi pembangunan kesehatan berkelanjutan (Kemenkes, 2021). Kasus TB pada tahun 2023 dilaporkan sebesar 969 ribu dengan kematian 93 ribu setiap tahun setara dengan 11 kematian per jam. TB mengenai kelompok usia produktif terutama pada usia 45-54 tahun (Kemenkes, 2023). Tingginya prevalensi tuberkulosis menjadi penyebab utama efusi pleura di Indonesia (30,84%) dan disusul dengan efusi pleura malignan (33,64%) (Singgih Venny, *et al.*, 2021).

Cakupan penemuan dan pengobatan kasus tuberkulosis (*Treatment Coverage/ TC*) Lampung berada pada posisi ke-15 (40,2%) dari seluruh provinsi di Indonesia (Kemenkes, 2021). Menurut laporan hasil Riskesdas (2018) prevalensi TB paru di Provinsi Lampung dilaporkan sebesar 31.462 kasus. Terdapat lima daerah yang paling tinggi angka prevalensi mengalami TB paru berdasarkan riwayat diagnosis dokter yaitu Lampung Tengah (4.782 kasus), Lampung Timur (3.896 kasus), Kota Bandar Lampung (3.878 kasus), Lampung Selatan (3.767 kasus), dan Tanggamus (2.227 kasus).

Permasalahan penegakkan diagnostik cepat dan tepat pada pasien efusi pleura TB masih menjadi tantangan bagi seluruh dunia termasuk Indonesia. Diagnosis dan pengobatan cepat dan tepat tuberkulosis pleura sangat penting dalam pengolaan TB pleura karena jika tidak terdiagnosis akan memengaruhi progresif prognosis kesembuhan dan komplikasi mengenai organ lain (Febrianthi Maitri, *et al.*, 2016). Bakteri *Mycobacterium*

*tuberculosis (M.tb)* yang sedikit pada pasien efusi pleura sulit dideteksi dengan metode konvensional seperti pemeriksaan cairan pleura dan kultur cairan pleura (Amalia Rizki Nur & Pradjoko Isnu, 2016). Pewarnaan rutin BTA untuk uji diagnostik sering kali mendapatkan hasil negatif karena pada TB ekstra paru sering tidak ditemukan sel-sel bakteri secara mikroskopis pada sampel jaringan (Amalia Rizki Nur & Pradjoko Isnu, 2016; Budiarti Retno., et.al, 2022).

Kultur *M.tb* pada sputum penderita tidak jarang dijadikan sebagai patokan dalam diagnosis efusi pleura TB walaupun dalam pemeriksaan radiologi tidak didapatkan gambaran TB paru (Amalia Rizki Nur & Pradjoko Isnu, 2016). Kultur *M.tb* mempunyai kendala proses dan waktu yang lama karena menggandakan atau multiplikasi sel-sel bakteri yang ada dalam sampel bahan pemeriksaan pasien, hasil yang positif kurang dari 25% kasus (Amalia Rizki Nur & Pradjoko Isnu, 2016; Budiarti Retno, et al., 2022). Lamanya hasil kultur menjadi kendala untuk diterapkan karena pasien memerlukan pengobatan segera untuk dapat segera sembuh dan tidak menular (Buadiarto Retno, et al., 2022).

Pemeriksaan ELISA, PCR dan interferon merupakan cara akurat dan cepat tetapi memiliki sensitivitas yang rendah karena tidak selalu menggambarkan bakteri masih hidup atau sudah mati bersisa asam nukleat saja, dan biaya pemeriksaan mahal (Amalia Rizki Nur & Pradjoko Isnu, 2016; Budiarto Retno, et al., 2022). Akhir-akhir ini, pemeriksaan spesifitas dan sensitivitas ADA menjadi *gold standar* bahkan pada pasien anak namun di Indonesia pemeriksaan ini tergolong mahal dan ketersediaan pada pelayanan kesehatan primer masih terbatas (Zainul M, et al., 2017; Tarigan Lupita Yessica & Iskandar Deddy, 2022).

Tingginya biaya pemeriksaan dan sulitnya mendapat reagen merupakan alasan lain untuk tidak menjadikan pemeriksaan isoenzim ADA sebagai pemeriksaan rutin (Rosfadilla P, et al., 2017; Utomo Pradipto, et al., 2020).



TB paru efusi pleura memerlukan pemeriksaan profil hematologi rutin yang tergolong murah dan cepat untuk diagnostik kondisi pasien walaupun sensitivitas dan spesifitas lebih rendah dibandingkan ADA (Kemenkes RI, 2020; Zhao, T, *et al.*, 2019).

Penelitian sebelumnya telah dilakukan oleh Wang, W, *et al.*, (2019), menduga bahwa nilai rasio monosit limfosit (RML) dapat digunakan untuk monitoring terapi tuberkulosis yang dilakukan pada 151 pasien dengan TB aktif yang dirawat inap di diagnosis TB paru ditemukan bahwa nilai RML pasien sebelum pengobatan yaitu 0,44 dan setelah diberikan terapi anti-TB kadar RML pasien menjadi 0,32. Penelitian selanjutnya dilakukan pada TB Efusi pleura oleh Sukson, P (2021), terhadap 57 pasien pleuritis tuberkulosis ditemukan bahwa RML secara bertahap berkurang setelah pengobatan anti-TB. Nilai RML pada 0, 2, dan 6 bulan setelah pengobatan masing masing  $0,72 \pm 0,29$ ,  $0,40 \pm 0,37$  dan  $0,30 \pm 0,27$ . Keduanya bertujuan untuk mengetahui pengaruh pengobatan anti TB terhadap perkembangan penyakit TB dan efusi pleura TB.

Rasio neutrofil limfosit (RNL) diduga memiliki pengaruh terhadap pengobatan TB, pada penelitian yang dilakukan oleh Cahyadi Alius dan Steffanus Mario (2018), terhadap 44 pasien TB dengan 80% penderita TB paru, 23 (53,3 %) diantaranya berjenis kelamin laki-laki dengan usia median 37 tahun ditemukan bahwa nilai RNL sebelum terapi (2,77) lebih tinggi daripada setelah terapi fase intensif. Penelitian selanjutnya terhadap efusi pleura tuberkulosis dianalisis oleh Akturk U A, *et al.*, (2016), nilai rata-rata RNL pada efusi pleura tuberkulosis secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan efusi maligna, para-pneumonik, dan paramaligna. Pasien TB bersiko mengalami kekambuhan hal ini karena infeksi ulang, dan faktor-faktor yang tidak diketahui, pengobatan tidak tuntas ataupun resistensi obat terutama rifampisin (Afshar, B, *et al.*, 2019; Chen, Q, *et al.*, 2019).

Efusi pleura diduga dapat terjadi pada pasien riwayat tuberkulosis, dibuktikan pada laporan kasus yang diterbitkan oleh Husain Tahziba (2016), ditemukan seorang pasien wanita berusia 45 tahun memiliki riwayat pengobatan tuberkulosis 8 tahun lalu, kemudian mengalami efusi pleura tuberkulosis setelah dilakukan *thoracocentesis* ditemukan basil tahan asam.

Berdasarkan penjelasan tersebut ditemukan bahwa diduga penelitian terkait “Hubungan Fase Pengobatan Anti Tuberkulosis Paru dengan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dan Rasio Monosit Limfosit (RML) Pada Pasien Efusi Pleura TB di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung” belum pernah dilakukan, sehingga peneliti tertarik untuk mencari hubungan antara kedua variabel.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan didapatkan rumusan masalah yaitu “Bagaimana Hubungan Fase Pengobatan Anti Tuberkulosis Paru dengan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dan Rasio Monosit Limfosit (RML) Pada Pasien Efusi Pleura TB di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung?”

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan fase pengobatan anti tuberkulosis dengan nilai rasio neutrofil limfosit (RNL) dan nilai rasio monosit limfosit (RML) pada pasien efusi pleura di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui rerata jumlah neutrofil absolut (ANC), jumlah limfosit absolut (ALC), dan jumlah monosit absolut (AMC) pada pasien efusi pleura tuberkulosis paru di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023.

- b. Mengetahui rerata rasio neutrofil limfosit dan rasio monosit limfosit pada pasien efusi pleura tuberkulosis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi Peneliti**

Menambah pengetahuan dan keterampilan peneliti mengenai hubungan fase pengobatan anti tuberkulosis dengan rasio neutrofil limfosit (RNL) dan rasio monosit limfosit (RML) pada pasien efusi pleura di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, sehingga dapat meningkatkan kemampuan di bidang hematologi.

### **1.4.2 Bagi Masyarakat**

Memberikan informasi kepada masyarakat yang terdiagnosis tuberkulosis agar dapat melihat parameter laboratorium selama pengobatan tuberkulosis dan meningkatkan kepatuhan minum obat selama fase pengobatan tuberkulosis, sehingga mengurangi risiko komplikasi dari efusi pleura tuberkulosis.

### **1.4.3 Bagi Institusi**

Menambah jumlah publikasi dan referensi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dalam penelitian hubungan fase pengobatan tuberkulosis dengan rasio neutrofil limfosit (RNL) dan rasio monosit limfosit (RML) pada pasien efusi pleura di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

## **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

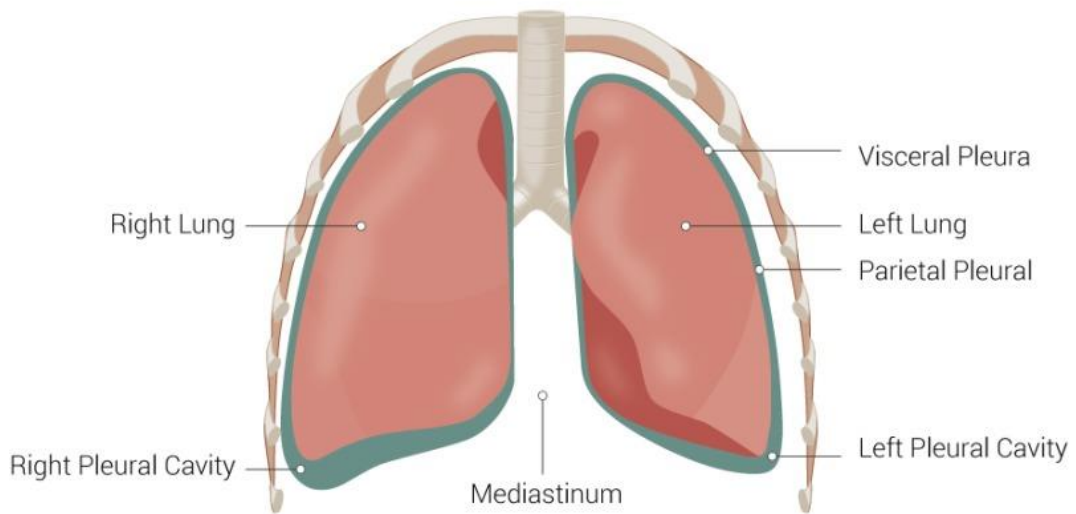
### **2.1 Tuberkulosis Paru**

#### **2.1.1 Pengertian**

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit kronis yang terjadi ketika seseorang terinfeksi bakteri di udara bernama *M.tb* (Kemenkes, 2019; WHO, 2021; American Lung Association, 2022). Bakteri tersebut bersifat Basil Tahan Asam (BTA) dan berbentuk batang (Kemenkes 2019). Tuberkulosis sering menginfeksi organ terutama menyerang paru dikenal sebagai TB paru dan jaringan lain seperti pleura, kelenjar limfe, ginjal, tulang belakang, otak dan organ ekstra paru lainnya (Kemenkes, 2019). Menurut WHO (2021), seseorang yang menderita penyakit tuberkulosis dapat mengalami gejala atau tanda disebut sebagai TB aktif, ataupun yang terjadi tanpa tanda atau gejala disebut TB laten.

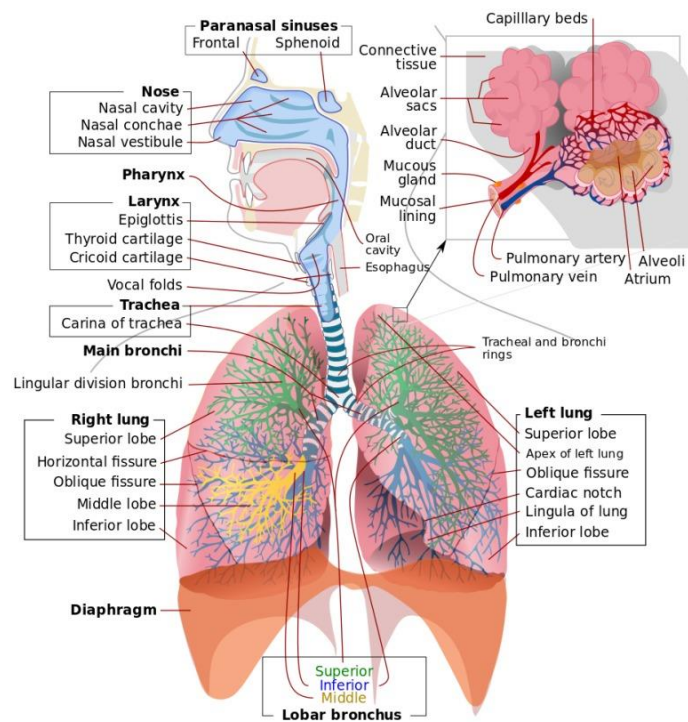
#### **2.1.2 Anatomi**

Paru adalah organ vital respirasi yang mengoksigenisasi darah dengan membawa udara yang diinspirasi ke kapiler vena. Paru dipisahkan oleh mediastinum (Chaudhry Raheel & Bordoni Bruno, 2023). Pulmo dekstra memiliki tiga lobus yang dibentuk oleh fisura oblique untuk memisahkan lobus inferior dari lobus superior dan lobus medius pulmo dekstra, fisura horizontalis yang memisahkan lobus superior dari lobus medius. Pulmo sinistra memiliki dua lobus yang dipisahkan oleh fisura oblique sinistra untuk memisahkan superior dan inferior (Ball Matthew, Hossain M & Padalia Devang, 2023).



**Gambar 1.** Anatomi Paru (Chaudhry Raheel & Bordoni Bruno, 2023)

Lobus paru disusun oleh lobulus-lobulus yang di dalamnya terdapat alveolus. Setiap paru ditutup oleh kantung pleura berisi serosa untuk memberikan kohesi ketika permukaan paru bersentuhan dengan dinding toraks ketika mengembang dan terisi udara. Pleura visceralis (luar) dan pleura parietalis (dalam dan menempel pada mediastinum) (Downey Ryan P dan Samra NS, 2023).

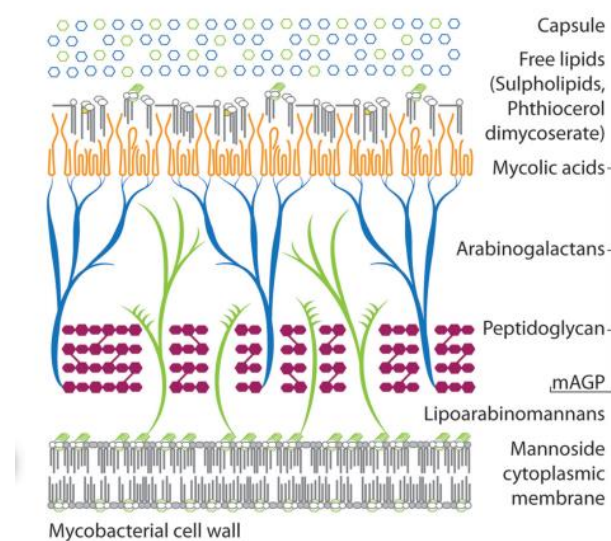


**Gambar 2.** Anatomi saluran pernapasan bawah (Ball Matthew, *et.al.*, 2023)

Trakea yang diselubungi kartilago hialin C bercabang di carina menjadi bronchus principalis dekstra dan sinistra, bronchus lobaris (sekunder) dua di kiri dan tiga di kanan menyuplai lobus paru, berubah menjadi bronkus segmentalis dan akan bercabang menjadi bronchiolus terminalis, bronchiolus respiratorius (terdapat alveolus dan kapiler pembuluh darah), lalu memanjang menjadi duktus alveolaris masuk ke dalam saccus alveolaris hingga alveoli pulmonalis (Chaudhry Raheel & Bordoni Bruno, 2023; Ball Matthew, Hossain M & Padalia Devang, 2023; Downey Ryan P dan Samra NS, 2023).

### 2.1.3 Etiologi

*M. tuberculosis* (*M.tb*) adalah bakteri gram negatif. Berbentuk basil kecil lurus atau sedikit melengkung berukuran lebar 0,3-0,6 $\mu$ m dan panjang 1-4 $\mu$ m, tidak berspora, intraselular fakultatif aerob, dan non motil (Alzayer Z & Al Nasser Y, 2023; PDPI, 2021). Struktur dinding *M.tb* tersusun atas kapsul, lemak bebas (*sulpholipids*, *phthiocerol dimycoserate*), asam mikolat, arabinogalaktan, peptidoglikan, mAGP, lipoarabinomannans, *mannoside cytoplasmic membrane* (PDPI, 2021; Gordon Stephen V & Parish Tanya, 2018).



**Gambar 3.** Struktur *Mycobacterium tuberculosis* (Gordon Stephen V & Parish Tanya, 2018)

Struktur dinding *M.tb* yang kompleks membuat bakteri tahan terhadap pewarnaan gram Ziel-neelsen dan larutan asam alkohol dikenal sebagai Bakteri Tahan Asam (BTA) (PDPI, 2021). Selain itu, komponen tersebut berperan dalam patogenesis sebagai faktor virulensi dan kelangsungan hidup bakteri (Alzayer Z & Al Nasser Y, 2023).

Bakteri *M.tb* dapat hidup pada suhu 37°C, disebarkan melalui percikan droplet (Gordon Stephen V & Parish Tanya, 2018). Bakteri tersebut bertindak sebagai penghambat makrofag dan dapat berkembang biak di dalamnya. Bakteri ini terlibat dalam proses lipogenesis dan lipolisis sehingga dapat membuat bakteri bertahan hidup dalam lingkungan yang bervariasi, termasuk dalam lingkungan dengan tekanan oksigen yang sangat rendah. Hal ini menyebabkan *M.tb* dapat *dormant* di dalam tubuh ketika kondisi tidak optimal dan dapat mengalami reaktivasi di kemudian hari (PDPI, 2021).

#### **2.1.4 Faktor Risiko**

Berdasarkan jurnal yang diterbitkan kemenkes tahun 2020 oleh (Pangaribuan L, 2020) faktor-faktor yang memengaruhi kejadian tuberkulosis pada umur 15 tahun ke atas di Indonesia adalah:

a. Umur

Bertambahnya usia daya tahan tubuh menurun dan bersiko terkena penyakit TB 1,73 kali lebih tinggi.

b. Tempat tinggal

Orang yang tinggal di perkotaan berisiko 1,5 kali terjadi TB karena polusi yang tinggi dan pemukiman penduduk padat.

c. Pendidikan

Tingkat pendidikan memiliki peran terhadap risiko TB hal ini karena kurangnya pengetahuan seseorang mengenai syarat rumah sehat, perilaku hidup bersih dan sehat.

d. Riwayat Kontak

Seseorang yang pernah tinggal dengan penderita TB BTA positif derajat tinggi berisiko 1,8 kali menularkan penyakit kepada 10-15 orang lainnya.

e. Jenis Kelamin

Laki-laki cenderung lebih berisiko menderita TB dibandingkan perempuan. Kecenderungan kejadian dipengaruhi gaya hidup (terutama merokok), perbedaan peran gender, dan risiko terpapar.

f. Diabetes melitus (DM)

Pada pasien ini terdapat limfosit T lebih sedikit dan penurunan produksi neutrofil yang menyebabkan sistem kekebalan tubuh melemah. Memengaruhi daya tahan tubuh terhadap paparan TB.

g. Merokok

Peningkatan produksi cairan paru pada perokok menyebabkan imunitas sel alami maupun didapat berakibat terhadap kerja makrofag dan leukosit sehingga meningkatkan resiko TB paru.

## 2.1.5 Patogenesis dan Patofisiologis

### 2.1.5.1 Respons kekebalan tubuh bawaan/selular

Bakteri *M.tb* pertama masuk melalui hidung atau mulut bertemu sel-sel di saluran napas bagian atas yang membentuk garis pertahanan pertama melawan *M.tb*. Terdiri atas (1) sel epitel yang menjadi penghalang untuk mencegah invasi, (2) lamina propria berisi jaringan ikat dan sel imun termasuk limfosit dan makrofag, dan (3) cairan permukaan jalan nafas (*airway surface liquid/ASL*) yang mengandung mukus, immunoglobulin A dan faktor imun bawaan lain. Jika imunitas gagal pada saluran napas atas, maka tuberkulosis akan sampai ke paru berinteraksi dengan alveolus dan memasuki fase laten hingga aktif dengan terbentuknya fokus ghon atau dapat menyebar hingga ke



ekstra paru (de Martino, *et al.*, 2019; Rahlwes K C, *et al.*, 2023; Alsayed S & Gunosewoyo, 2023).

Ketika bakteri berkembang biak terjadi mekanisme penyerapan kolesterol dari manusia untuk mempertahankan kelangsungan hidup *M.tb* (Alzayer Z dan Al Nasser Y, 2023). Bakteri melepaskan molekul *pathogen-associated-molecular-patterns* (PAMPs) di epitel saluran napas (Stewart P, *et al.*, 2023; Bo H, *et al.*, 2023).

Epitel saluran napas berperan sebagai penjaga kekebalan setelah terpapar *M.tb* dimana *mucosal-associated invariant T cells* (MAITs) menangkap PAMPs (antigen) *M.tb* kemudian merangsang terbentuknya interferon (IFN)- $\gamma$  untuk mengaktifkan makrofag, *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$  dan *granzyme* untuk melawan *M.tb* (Ruibal *et al.*, 2021; Ruiz A., *et al.*, 2020; Vorkas. *et al.*, 2020).

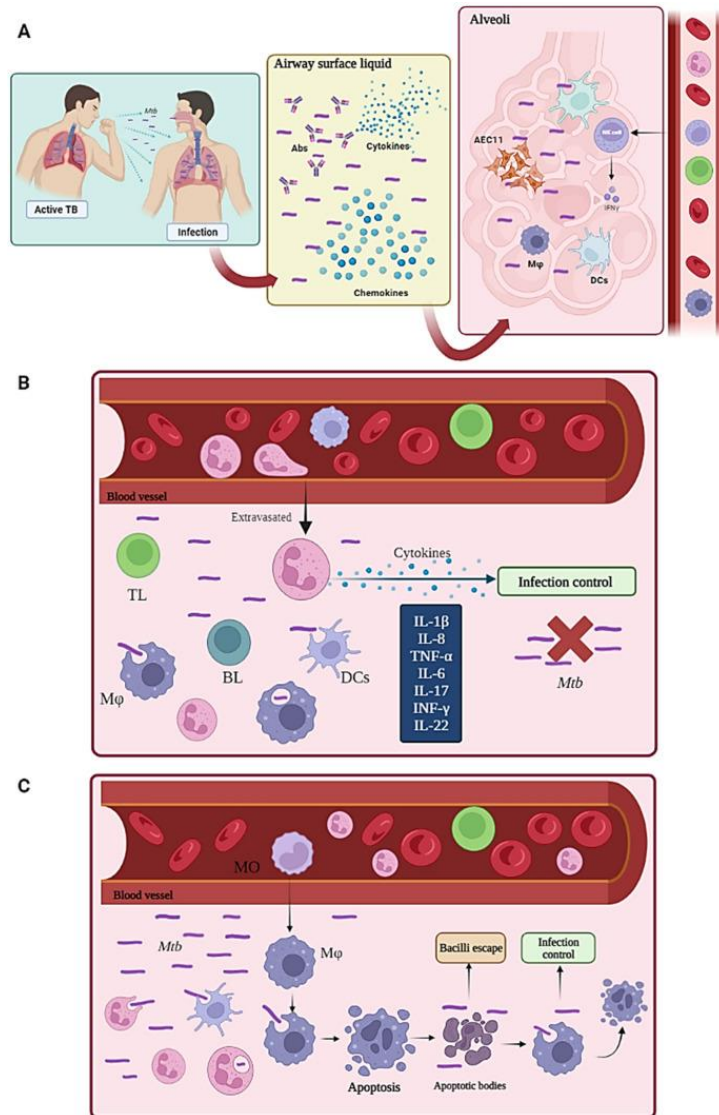
Selama infeksi primer, *M.tb* yang mencapai alveolus akan menginfeksi makrofag alveolar yang berada di ruang alveolar serta sel dendritik interstitial (Rahlwes K C, *et al.*, 2023). Molekul PAMPs dikenali oleh makrofag alveolar (monosit yang menetap di luar jaringan pembuluh darah alveolus), sel alveolus tipe II dan sel dendritik (Stewart P, *et al.*, 2023).

Makrofag alveolar memiliki *toll like receptor* (TLR-2, TLR-4, TLR-9) yang akan bertemu dengan permukaan *M.tb* seperti toll, dectin-1, reseptor lektin tipe-C (CLR), protein yang mengandung domain oligomerisasi pengikat nukleotida 2 (NOD2), dan reseptor manosa. Interaksi antara makrofag alveolar dan *M.tb* akan mengaktifkan

produksi sitokin proinflamasi yang dominan seperti TNF, IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-12 (Bo H, 2023; Wang, *et al.*, 2019).

Sel dendritik juga berperan untuk menghadapi *M.tb* dalam mendeteksi reseptor PAMPs (Stewart P, *et al.*, 2023; Bo H, *et al.*, 2023). Sel dendritik memiliki *major histocompatibility complex* kelas I dan II (MHC-I dan MHC-II) yang bertindak sebagai *antigen presenting cell* (APC) terhadap sel T dikelenjar getah bening lokal. Sel dendritik adalah penghubung antara respons imun bawaan dan adaptif. Bakteri *M.tb* mampu mengganggu kerja dari dendritik akibat terjadinya ikatan dengan lipoarabinomannan mannose (ManLAM) dengan memproduksi IL-10 lebih tinggi dan mengurangi produksi IL-12 yang menurunkan aktivitas limfosit T. Bakteri ini dapat bereplikasi dan memanipulasi fungsi sel dendritik (de Martino M, *et al.*, 2019).

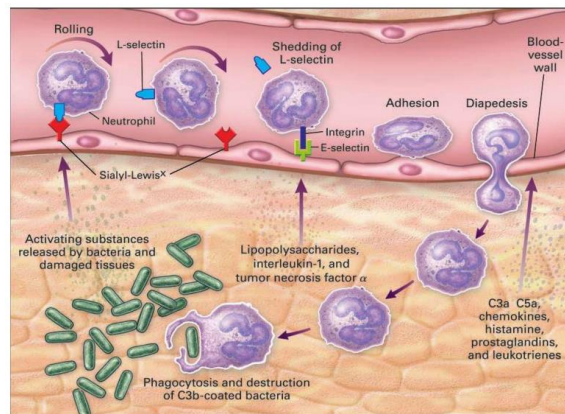
Sitokin proinflamasi yang dilepaskan oleh makrofag dan sel dendritik menjadi langkah awal respon inflamasi. Sel-sel radang yang melawan *M.tb* terutama neutrofil, monosit, dan limfosit akan bermigrasi pada permukaan lumen endotel (kaskade ekstravasasi) (Carabali Isajar M L, *et al.*, 2023; Hilda, *et al.*, 2020).



**Gambar. 4** Respons seluler (Carabali Isajar M L, *et al.*, 2023)

Kaskade ekstrasvasi dimulai dengan terjadi serangkaian interaksi yang kompleks dan berurutan antara leukosit (terutama neutrofil, monosit dan limfosit) yang memiliki (L)-selektin dengan endothelial E- dan platelet (P)-selektin yang terdapat pada permukaan apikal endotel. Ikatan tersebut membuat leukosit adhesi dengan permukaan endotel pembuluh darah. Adhesi yang kuat dikendalikan oleh reseptor adhesi dari keluarga imunoglobulin, yaitu integrin leukosit yang berikatan dengan ligan endotelnya, termasuk ICAM-1, ICAM-2 dan molekul adhesi sel

vaskular 1 (VCAM-1). Kemudian, leukosit akan terjadi marginasi di endotel pembuluh darah dengan cara berputar hingga diapedesis (keluar dari pembuluh darah menuju jaringan). Neutrofil, monosit dan limfosit akan mendukung respons terhadap infeksi *M.tb* (Lehman HK & Segal BH, 2020; Tahir Nayha & Zahra Farah, 2023).



**Gambar 5.** Mekanisme diapedesis leukosit (Turgeon Mary Louise, 2019)

Neutrofil memainkan peran untuk memfagosit TB dengan melakukan fusi bersama *M.tb*. Melalui mekanisme perangkap ekstraseluler neutrofil (NETs) akan mengaktifkan mekanisme ROS yang dapat melepas senyawa oksidan (superoksida dan hidrogen peroksida dengan NADPH-oksidade yang mengandung NOX2 di membran fagolisosom) dan granzim proteolitik dari granula. ROS dianggap sebagai bakterisida esensial neutrofil. Aktifnya ledakan ROS akan menyebabkan neutrofil yang terinfeksi *M.tb* menginduksi mekanisme apoptosis. Kandungan antimikroba *M.tb* dari granula neutrofil akan berfusi dengan fagosom seperti makrofag (Hilda, *et al.*, 2020; Rosales Carlos, 2018; McKenna E, 2021; Alcantara, *et al.*, 2023).

Makrofag yang berfusi tersebut akan dikenali oleh sel pembunuh alami (*natural killer*/NK) melalui pengenalan reseptor seperti NKp44, NKp46, dan NKG2D. Sel NK dapat melisis makrofag yang terinfeksi menghasilkan IFN- $\gamma$  untuk lebih mengaktifkan makrofag dan mengeluarkan sitokin yang memperluas populasi sel CD8+ dan sel NK (Carabali-Isajar M L, *et al.*, 2023). Makrofag mati akan membentuk sel epiteloid seperti gelendong.

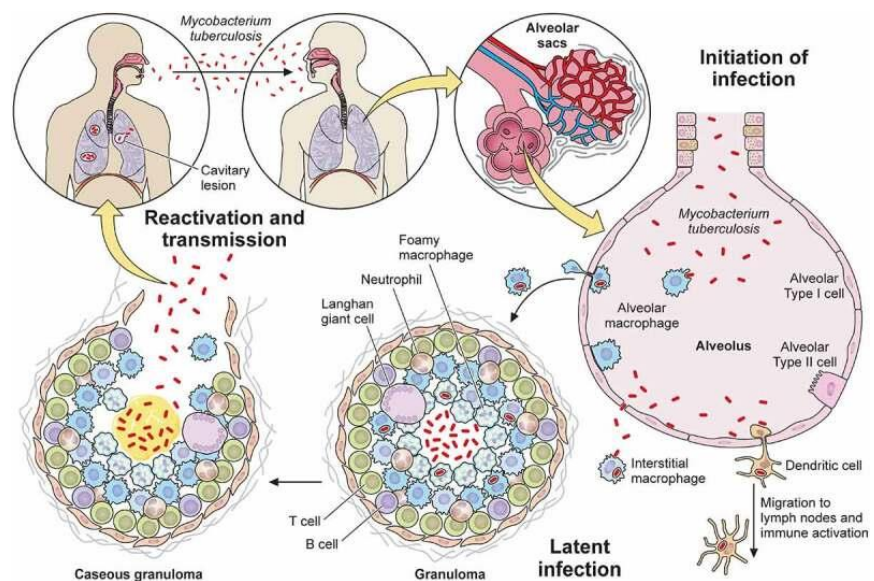
#### **2.1.5.2 Respon Imun Adaptif**

Sel dendritik yang bertindak sebagai APC akan mengaktifkan sel T helper 1 (CD4+) untuk bermigrasi menuju paru dan menghambat pertumbuhan progresif mikobakteri. Interaksi antara sel T helper 1 akan menghasilkan IFN- $\gamma$  yang dapat mendatangkan makrofag ketempat infeksi dan pengeluaran interleukin yang berfungsi mengaktifkan T helper 1 berubah menjadi T helper 2. Produksi IFN- $\gamma$  rendah pada pasien dengan TB aktif (De Martino, 2019). T helper 2 akan menghasilkan produksi IL untuk membantu terbentuknya antibodi dari sel limfosit B *naive* yang telah diaktivasi oleh APC yang membawa antigen *M.tb*. Sel limfosit B yang matang akan berkembang menjadi sel plasma teraktivasi memiliki kemampuan untuk mengeluarkan antibodi spesifik TB dan menghasilkan sitokin (De Martino, 2019; Loxton Andre G, 2019).

Sel dendritik juga akan mengirimkan sinyal kepada limfosit T CD8+ (sel sitotoksik) untuk mengendalikan infeksi penyakit *M.tb*. Sel T CD8+ akan menghasilkan IL-2, IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  untuk mengaktifkan sel radang lain. Limfosit T CD8+ akan memberikan aksi sitolitik terhadap *M.tb* melalui

perforin dan granulin untuk merangsang apoptosis sel bakteri tersebut (De Martino, 2019). Sel NK melisis monosit alveolar dan makrofag yang terinfeksi *M.tb* dengan mengeluarkan senyawa IL22 untuk menghambat pertumbuhan intraseluler mikobakteri (Paidipally, *et al.*, 2018)

Sel monosit yang direkrut oleh peradangan dan kerusakan akan membentuk granuloma untuk menghentikan infeksi dan membatasi replikasi basil dengan terbentuk nekrotik sentral dan jaringan granulasi perifer (Rodriguez-Takeuchi S, Renjifo M E, & Medina F J, 2019). Penampakan granuloma terdiri dari epiteloid makrofag yang dibatasi oleh limfosit dan sel plasma. Di dalamnya terdapat sel langhans berbentuk raksasa dan berinti banyak. Sel-sel raksasa tersusun dalam pola tapal kuda pada tuberkulosis digambarkan sebagai kaseosa atau keju pada permukaan kasar (Rahwles K C, *et al.*, 2023; Rodriguez-Takeuchi S, Renjifo M E, & Medina F J, 2019).



**Gambar. 6** Patogenesis dan patofisiologi TB (Rahlwes KC, *et al.*, 2023)

Granuloma yang terbentuk dengan baik, berbatas tegas membatasi perkembangan infeksi dan kerusakan jaringan membuat bakteri dalam status dorman karena terhindar dari sistem kekebalan tubuh. Struktur granuloma tersusun dari *caseum* yang dapat menunjang pertumbuhan *M.tb* lebih cepat. Wilayah tengah *caseum* dapat mencair, menciptakan lingkungan pertumbuhan yang lebih menguntungkan. Bakteri *M.tb* kemudian dapat menyebar ke luar paru ke bagian lain dari tubuh baik melalui limfatik atau pembuluh darah. Pada akhirnya, pencairan granuloma yang juga berhubungan dengan kerusakan jaringan, dapat memfasilitasi penyebaran tuberkulosis ke hospes lain melalui transmisi udara (Rahlwes K C, *et al.*, 2023).

### 2.1.5.3 Jalur komplemen

Menurut (Jagatia H & Tsolaki AG, 2021) Mekanisme komplemen mengatur respon imun terhadap patogen yang menyerang dalam hal ini *M.tb*. Komplemen bekerja dengan cara membentuk protein terdiri atas tiga sebagai berikut:

#### a. *Classical pathway*

C1 mengaktifkan jalur klasik dengan bantuan antibodi yang dibentuk oleh respon imun adaptif. Pengaktifan C1 menghasilkan pembelahan C4 dan C2. Kemudian, konvertase ini membelah C3 menjadi C3a dan C3b, yang merupakan ligan yang mengopsonisasi *M.tb* untuk dikenali oleh makrofag. C3b akan konvertase membentuk C5 dan berubah menjadi C5a dan C5b diikuti dengan konvertase selanjutnya C6, C7, C8, C9. Pembelahan C5b hingga C9 akan membentuk protein MAC (*membrane attack complex*) yang dapat melisiskan sel mikobakteri karena masuknya  $\text{Na}^+$  dan  $\text{H}_2\text{O}$  ke *M.tb*.

*b. Alternative pathway*

Tidak seperti jalur komplemen klasik yang membutuhkan rangsangan untuk aktivasi. Jalur alternatif merespon inang selama infeksi tuberkulosis. Jalur ini diaktifkan oleh C3b yang melekat pada *M.tb*. C3b akan menghasilkan pembentukan C5 *convertase* yang menghasilkan fragmen C5a dan C5b. setelahnya, terus membelah hingga menghasilkan C9 yang akan digunakan untuk membentuk MAC.

*c. Lectin pathway*

Jalur komplemen ini diaktivasi oleh pengikatan lektin manosa, terjadi ikatan dengan mannosylated lipoarabinomannan (ManLam) dari *M.tb* untuk membentuk MAC.

Aktifnya mekanisme komplemen dan protein fase akut (prothrombin, plasminogen, fibrinogen, protein c-reaktif, antitripsin  $\alpha$ -1, haptoglobin) dalam melawan *M.tb* memicu terjadinya peningkatan laju endap darah (Nazarudin M, Maulida Ria, & Haitami M, 2019). Protein plasma memiliki muatan positif dan secara efektif menetralkan muatan permukaan negatif sel darah merah sehingga membuat sel darah merah saling menempel (menggumpal) dan mengendap lebih cepat. Sekelompok sel darah merah akan membentuk tumpukan koin disebut *rouleaux*. Pembentukan *rouleaux* dimungkinkan karena bentuk sel darah merah yang diskoid. Permukaan datar sel darah merah memungkinkan mereka melakukan kontak dengan sel darah merah lain dan saling menempel (Tishkowsky & Gupta Vikas, 2023).



### 2.1.6 Manifestasi Klinis dan Pemeriksaan Fisik

Gejala penyakit TB tergantung pada lokasi lesi, sehingga dapat menunjukkan manifestasi klinis antara lain batuk berdahak  $\geq 2$  minggu dapat bercampur darah, nyeri dada, dan sesak napas. Gejala lain seperti malaise, turun nafsu makan (penurunan berat badan), menggigil, demam serta berkeringat di malam hari (Kemenkes, 2020). Pada pemeriksaan fisik kelainan tuberkulosis paru tergantung luas kelainan struktur paru. Lokasi infeksi sering terjadi pada daerah lobus superior terutama daerah apeks dan segmen posterior (S1 dan S2), serta daerah apeks lobus inferior (S6). Auskultasi ditemukan suara napas bronkial, amforik, suara napas melemah sampai tidak terdengar pada sisi yang terdapat cairan, ronki basah kasar/halus, tanda-tanda penarikan paru, diafragma, dan mediastinum. Pada pleuritis tuberkulosa, kelainan pemeriksaan fisik tergantung dari banyaknya cairan di rongga pleura. Perkusi ditemukan redup atau pekak (PDPI, 2021).

### 2.1.7 Pemeriksaan Penunjang

#### 2.1.7.1 Pemeriksaan Laboratorium Mikrobiologi

Pasien dengan gejala klinis terduga TB harus menjalani pemeriksaan bakteriologis merujuk pada pemeriksaan biakan dan identifikasi *M. tuberculosis* atau metode diagnostik cepat yang telah mendapat rekomendasi WHO (Kemenkes, 2020). Bahan untuk pemeriksaan bakteriologi ini dapat berasal dari dahak, cairan pleura, *liquor cerebrospinal*, bilasan bronkus, bilasan lambung, kurasan bronkoalveolar, urin, feses, dan jaringan biopsi (PDPI, 2021).

Ketika menggunakan dahak maka pemeriksaan ini dilakukan dengan mengumpulkan 3 spesimen dahak dalam dua hari kunjungan yakni dahak sewaktu pagi-sewaktu

(SPS). Dahak diperiksa pada pasien berkunjung pertama kali, pasien diberikan pot dahak untuk pemeriksaan berikutnya di pagi hari setelah bangun tidur. Hari kedua saat pasien datang dan mengumpulkan dahak tersebut, maka akan diminta lagi pemeriksaan dahak sewaktu di hari yang sama (PDPI, 2021; Kemenkes, 2020). Terdapat tiga jenis pemeriksaan laboratorium mikrobiologi sebagai berikut:

#### 1. Pemeriksaan mikroskopis

Pewarnaan Ziehl Nielsen dan fluoresen menggunakan pewarnaan auramine-rhodamin. Bakteri *M.tb* memiliki dinding sel tebal yang mengandung lipid dan asam mikolat yang menyebabkan bakteri ini sulit ditembus pengecatan biasa. Namun salah satu komposisi pewarnaan Ziehl neelsen (*Carbol fuchsin 1%*, cat merah gelap dalam 5% phenol) dapat menembus dinding lipid *M.tb* menuju sitoplasma yang menyebabkan bakteri ini berwarna merah. Setelah pewarnaan itu, kemudian diberi *decolorizing agent* (3% HCl dan 95% ethanol) yang mampu mengeraskan dinding sel yang tersusun dari lipid. Sehingga pewarna pertama akan tertahan di dalam sitoplasma bakteri. Selanjutnya diberi pewarnaan yang berisi *methylene blue* 0.1 % menyebabkan bakteri non-BTA akan terlihat biru (Kemenkes,2020). Interpretasi pemeriksaan mikroskopis dibaca dengan skala IUATLD (rekomendasi WHO) pada **Tabel 1**.

**Tabel. 1** Interpretasi BTA

<b>Jumlah BTA yang ditemukan</b>	<b>Interpretasi</b>
Tidak ditemukan BTA/100 lapang pandang	Negatif
1-9 BTA/ 100 lapang pandang	BTA scanty/jumlah BTA yang ditemukan
10-00 BTA/100 lapang pandang	+1
1-10 BTA/ 1 lapang pandang	+2
>10 BTA/1 lapang pandang	+3

Sumber: (Kemenkes,2020)

2. Pemeriksaan biakan bakteri TB/ metode konvensional uji kepekaan obat pemeriksaan biakan *M.tb* dapat dilakukan menggunakan 2 macam medium padat (*Lowenstein Jensen* atau Ogawa) yang menggunakan media berbasis telur memerlukan waktu 28-42 hari dan media cair MGIT (*Mycobacterium growth indicator tube*) lebih singkat minimal 2 minggu (Kemenkes, 2020). Media MGIT menggunakan sensor *fluorescent* yang ditanam dalam bahan dasar silikon sebagai indikator pertumbuhan mikobakterium tersebut. Tabung tersebut mengandung 4 ml kaldu 7H9 *Middlebrook* yang ditambahkan 0,5 ml suplemen nutrisi dan 0,1 ml campuran antibiotik untuk supresi pertumbuhan basil kontaminasi. Mikobakterium yang tumbuh akan mengkonsumsi oksigen sehingga sensor akan menyala. Sensor tersebut akan dilihat menggunakan lampu ultraviolet dengan panjang 365 nm (PDPI, 2021; Kemenkes, 2020).
  
3. Metode cepat uji kepekaan obat (uji diagnostik molekular cepat) pemeriksaan molekular untuk mendeteksi DNA *M.tb* digunakan membedakan non-tuberkulosis mikobakterium dan resistensi obat. Jumlah contoh uji dahak yang diperlukan untuk pemeriksaan TCM sebanyak 2 (dua). Satu uji untuk diperiksa TCM, dan lainnya untuk disimpan sementara lalu diperiksa jika diperlukan (misalnya pada hasil indeterminate, pada hasil rif. Resisten pada terduga TB (Kemenkes, 2020).

### 2.1.7.2 Pemeriksaan Darah

Infeksi TB membuat penderita mengalami leukositosis, anemia, dan limfositosis, dan laju endap darah meningkat (Kemenkes, 2020). Pemeriksaan hitung jenis leukosit dan laju endap darah merupakan pemeriksaan darah rutin yang dilakukan di laboratorium klinik dilakukan menggunakan metode kamar hitung (*improved Neubauer*) atau metode *automatic hematology analyzerd* (Kemenkes, 2011; Darmayani Satya, Hasan Fonnies & Ekafitria D, 2016). Menurut penelitian Darmayani Satya, Hasan Fonnies & Ekafitria D (2016), metode *automatic hematology analyzer* mampu menghitung jumlah leukosit lebih presisi dan akurat. Berikut pada **Tabel 2** dapat dilihat nilai normal hitung jenis leukosit.

**Tabel. 2** Nilai hitung jenis leukosit

Jenis Leukosit	Persentase%	$\mu\text{l}(\text{mm}^3)$
Neutrofil (total)	50-70	2500-7000
Segmen	50-65	2500-6500
Stab	0-5	0-500
Eosinofil	1-3	100-300
Basofil	0,4-1,0	40-100
Monosit	4-6	200-600
Limfosit	25-35	1700-3500

Sumber: (Alviameita Andika & Puspitasari. 2019)

Hasil nilai normal interpretasi persentase hitung jenis leukosit yang diterbitkan oleh Kementerian Kesehatan RI (2011) memiliki perbedaan berikut dapat dilihat dalam **Tabel 3**.

**Tabel. 3** Nilai Normal Hitung Jenis Leukosit

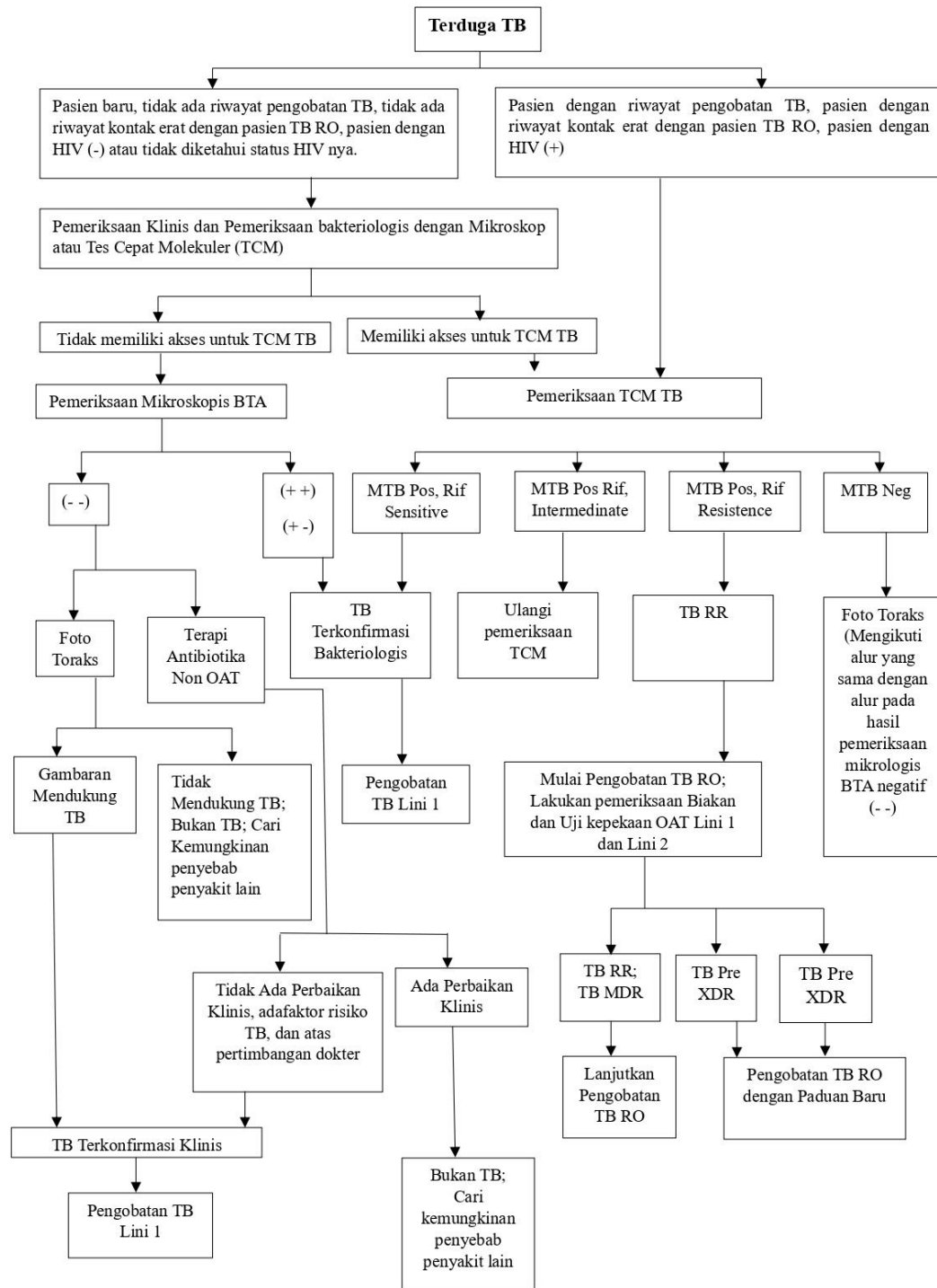
	Neutrofil		Eosinofil	Basofil	Limfosit	Monosit
	Segmen	Batang				
<b>Persentase (%)</b>	36-73%	0-12	0-6	0-2	15-45	0-10
<b>Jumlah absolut</b>	1.260-7.300	1.1.440	0-500	0-150	800-4000	100-800

Sumber: (Kementerian Kesehatan RI, 2011)

### 2.1.7.3 Pemeriksaan Radiologi

Bila pemeriksaan basil tahan asam tidak ditemukan, maka dapat dilakukan pemeriksaan foto toraks dengan proyeksi postero anterior (PA) paling umum, lateral, top-lordotik-oblik, CT scan untuk konfirmasi ada tidaknya biakan *M.tb* (Kemenkes RI, 2020; PDPI, 2021). TB paru inaktif umumnya memiliki gambaran fibrotik, kalsifikasi, *schwarte* atau penebalan pleura. Gambaran radiologi yang dicurigai lesi TB aktif ditemukan bayangan berawan/nodular di segmen apikal dan posterior lobus atas paru dan segmen superior lobus bawah, kavitas (lebih dari satu) dikelilingi oleh bayangan opak berawan atau nodular, bercak milier, efusi pleura unilatera dan bilateral. Lesi jaringan paru berat (luluh paru) ditemukan adanya atelektasis, multikavitas, dan fibrosis parenkim paru (PDPI, 2021).

### 2.1.8 Alur Diagnosis



Gambar. 7 Alur Diagnosis TB (Kemenkes, 2020)

### 2.1.9 Penatalaksanaan

Menurut Kemenkes RI (2020), obat anti tuberkulosis (OAT) adalah komponen terpenting dalam pengobatan TB. Pengobatan TB merupakan salah satu upaya paling efisien untuk mencegah penyebaran lebih lanjut dari bakteri penyebab TB. Pengobatan yang adekuat harus memenuhi prinsip:

- a. Pengobatan diberikan dalam bentuk panduan OAT yang tepat mengandung minimal 4 macam obat untuk mencegah resistensi
- b. Diberikan dalam dosis yang tepat
- c. Ditelan secara teratur dan diawasi secara langsung oleh pengawas menelan obat (PMO)s sampai selesai masa pengobatan
- d. Pengobatan diberikan dalam jangka waktu yang cukup terbagi dalam tahap awal serta tahap lanjutan untuk mencegah kekambuhan.

Pengobatan tuberkulosis diawali dengan pengobatan lini pertama yang terbagi menjadi dua tahap sebagai berikut:

a. Tahap awal

Pengobatan diberikan setiap hari kepada pasien TB paru terkonfirmasi bakteriologi dan terdiagnosis klinis. Panduan pengobatan pada tahap ini adalah dimaksudkan untuk secara efektif menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien dan meminimalisir pengaruh dari sebgain kecil kuman yang mungkin sudah resisten sejak sebelum pasien mendapatkan pengobatan. Pengobatan tahap awal pada semua pasien baru, harus diberikan selama 2 bulan.

Pada umumnya dengan pengobatan secara teratur dan tanpa adanya penyulit, daya penularan sudah sangat menurun setelah pengobatan selama 2 minggu pertama (Kemenkes, 2020). Regimen pengobatan TB sensitif obat di indonesia adalah 2RHZE/4RH yaitu diberikan

kombinasi 4 obat berupa Rifampisin (R), Isoniazid (H), Pirazinamid (Z) dan Ethambutol selama 2 bulan (Kemenkes, 2020). Dosis OAT lini pertama dapat dilihat pada **Tabel 4**.

**Tabel 4.** Dosis OAT lepasan lini pertama untuk pengobatan TB-SO

Nama Obat	Dosis Harian		3 kali per minggu	
	Dosis (mg/kgBB)	Dosis Maksimum (mg)	Dosis mg/kgBB	Maksimum (mg)
Rifampicin (R)	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Isoniazid (H)	5 (4-6)	300	10 (8-12)	90
Pirazinamid (Z)	25 (20-30)		35 (30-40)	
Ethambutol (E)	15 (15-20)		30 (25-35)	
Streptomisin	15 (12-18)		15 (12-18)	

Sumber : (Kemenkes, 2020; PDPI, 2020)

Dalam menunjang kepatuhan berobat, panduan OAT lini pertama telah dikombinasikan dengan obat Kombinasi Dosis Tetap (KDT). Satu tablet KDT RHZE untuk fase intensif berisi Rifampisin 150 mg, Isoniazid 75 mg, Pirazinamid 400 mg, dan Ethambutol 275 mg. Sedangkan fase lanjutan yaitu KDT RH yang berisi Rifampisin 150 mg + Isoniazid 75 mg diberikan setiap hari (Kemenkes, 2020). Jumlah tablet KDT yang diberikan dapat disesuaikan dengan berat badan pasien pada **Tabel 5**.

**Tabel. 5** Dosis OAT untuk pengobatan TB-SO Kombinasi Dosis Tetap (KDT)

Berat Badan (Kg)	Fase intensif setiap hari dengan KDT RHZE (150/75/400/275)	Fase lanjutan setiap hari dengan KDT RH (150/75)
	Selama 8 minggu	Selama 16 minggu
30-37 kg	2 tablet 4 KDT	2 tablet 2 KDT
38-54 kg	3 tablet 4 KDT	3 tablet 2 KDT
≥ 55 -70 kg	4 tablet 4 KDT	4 tablet 2 KDT
> 71	5 tablet 4 KDT	5 tablet 2 KDT

Sumber: (Kemenkes, 2020; PDPI, 2020)

#### b. Tahap lanjutan

Pengobatan tahap lanjutan bertujuan membunuh sisa-sisa kuman yang masih ada dalam tubuh, khususnya kuman persisten sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan. Durasi



tahap lanjutan selama 4-6 bulan. Pada fase lanjutan seharusnya obat diberikan setiap hari. Namun jika diakhir bulan pengobatan tahap intensif hasil pemeriksaan sputum masih positif BTA, maka tahapan awal akan ditambah dengan 1 bulan pengobatan. Lamanya pengobatan bergantung terhadap berat ringan penyakit TB paru yang diderita oleh pasien. (Kemenkes, 2020; PDPI, 2021)

#### **2.1.10 Prognosis dan Komplikasi**

Prognosis tuberkulosis bervariasi karena bisa menjadi penyakit multisistem dan dipengaruhi oleh banyak faktor. Karakteristik pasien seperti usia, status imunitas, komorbiditas, waktu memulai pengobatan, dan kepatuhan memiliki dampak yang signifikan terhadap hasil. Secara umum, pengobatan berhasil pada sekitar 85% kasus dengan kematian mencapai 15% (Kemenkes, 2020).

Tuberkulosis paru memiliki berbagai komplikasi seperti hemoptisis, pecahnya fokus subpleural atau rongga paru dapat menyebabkan efusi pleura, pneumotoraks spontan, peradangan kelenjar getah bening dapat menyebabkan kerusakan paru yang luas, nekrosis, gangren, hingga keganasan (Kemenkes, 2020).

## **2.2 Efusi Pleura Tuberkulosis**

### **2.2.1 Definisi**

Efusi pleura tuberkulosis (EPT) merupakan bentuk tuberkulosis ekstraparu yang paling umum diakibatkan bakteri *M.tb* akibat akumulasi cairan berlebih pada cavitas pleuralis berupa eksudat (Shaw JA, *et al.*, 2019; Antonangelo L, *et al.*, 2019). Cairan biasanya bersumber dari pembuluh darah atau pembuluh limfe, kadang juga disebabkan karena adanya abses atau lesi yang didrainase ke cavitas pleuralis (Ferreiro L, *et al.*, 2020).

### 2.2.2 Patogenesis dan Patofisiologis

Efusi pleura tuberkulosis disebabkan terjadi akibat kombinasi peningkatan pembentukan cairan pleura dan penurunan pengeluaran cairan pleura sehubungan dengan penyakit reaktivasi atau tuberkulosis primer (Shaw J, 2019). Anton Ghon, seorang ahli patologi Australia menemukan bahwa pada tuberkulosis primer didapatkan fokus infeksi tuberkulosis dikenal sebagai fokus ghon (Moule M G, & Cirillo J D, 2020). Fokus ghon tersebut berkembang lebih lanjut karena reaktivasi bakteri yang melibatkan kelenjar getah benih didekatnya menciptakan daerah infeksi yang dikenal dengan kompleks ghon (Moule M G, & Cirillo J D, 2020; Shaw J, 2019; Stephenson L & Byard RW, 2020). Pecahnya fokus ghon tersebut menyebabkan leukosit masuk ke rongga pleura menggambarkan respons jaringan terhadap infeksi *M.tb* hingga terjadi pembentukan pleuritis limfositik yang menyumbat saluran limfatik di pleura parietal terjadi penurunan pembersihan cairan pleura dari rongga pleura (Shaw J, 2019; Cai Y, *et al.*, 2022). Hal ini terjadi akibat bakteri *M.tb* mengatur keadaan metabolisme makrofag agar dapat berkembang biak di dalamnya dengan cara melakukan proses glikolisis dengan program mikrobisida (M1) untuk memediasi HIF-1alfa dari fosforilasi oksidatif (OXPHOS) (Franco Jose, *et al.*, 2020). Respon limfosit T CD8 berperan dalam patogenesis berkembangnya efusi pleura tuberkulosis dengan mengeskpresikan GZMK pada PF dengan tujuan agar menginduksi kematian sel makrofag dan meningkatkan respons inflamasi sehingga dapat mengakibatkan kerusakan jaringan pada TB (Mogilenko, *et al.*, 2021; Cai Y, *et al.*, 2022).

### 2.2.3 Manifestasi Klinis dan Pemeriksaan Fisik

Batuk nonproduktif dan nyeri dada pleuritik, jika ada batuk (65%), nyeri dada pleuritik (83%), nyeri biasanya mendahului batuk, demam (76%), dispneu (63%) dapat terjadi jika efusi besar, gejala

konstitusional (32%), sputum purulen (20%), hemoptisis (1%), gejala tuberkulosis lain yaitu berkeringat di malam hari, penurunan berat badan, dan rasa tidak enak badan, dada asimetris (Kementerian Kesehatan RI, 2020; Chiner Eusebi, *et al.*, 2021). Ditemukan dada asimetris, redup/pekak pada sisi lesi hemitoraks, suara napas vesikuler menurun, bibir sianosis, *clubbing finger* (Pranita Ni Putu Nita, 2020)

#### 2.2.4 Pemeriksaan penunjang

##### A. Pemeriksaan Kultur

Kultur efusi pleura positif tuberkulosis apabila ditemukan BTA (Kemenkes RI, 2020).

##### B. Pemeriksaan Radiologi

Radiografi dada (X-ray) merupakan studi pencitraan pertama yang dilakukan pada efusi pleura. Foto posteroanterior akan menunjukkan adanya efusi pleura jika ada sekitar 200 ml cairan pleura, dan foto lateral akan terinterpretasi abnormal ketika terdapat sekitar 50 ml cairan pleura. Ultrasonografi thoraks pada efusi pleura tuberkulosis akan menampilkan gambaran kompleks bersifat *echogenic* hal ini dikarenakan septasi pada sebagian di dalam cairan eksudat (Pranita Ni Putu Nita, 2020).

##### C. Pemeriksaan Laboratorium

1. Biomarker serum dari pemeriksaan pleuritis tuberkulosis adalah tes adenosin deaminase (ADA). Enzim limfosit T dominan yang mengkatalisis konversi adenosin dan deoksiadenosin menjadi inosin dan deoksiinosin pada jalur katabolisme purin (PDPI, 2017). Enzim ADA berperan pada proliferasi dan diferensiasi limfosit, terutama limfosit T dan juga berperan pada pematangan monosit dan mengubahnya menjadi makrofag. Kondisi yang memicu sistem imun seperti infeksi *M.tb* dapat meningkatkan jumlah produksi ADA di area infeksi (PDPI, 2017). Ambang batas antara 30 dan 50

IU/L (Zhang, M.,et.al,2020; Zeng, T.,et.al,2022). Selain itu terdapat IFN- $\gamma$  (sitokin yang dilepaskan oleh sel T CD4+, dan interleukin 27. Kadar protein cairan pleura menurut kriteria vives yaitu rasio cairan pleura terhadap protein serum  $>0,5$  pada pleuritis TB (Zheng,W.Q.,&Hu,Z.D, 2023). pH cairan pleura biasanya  $>7,30$  tetapi mungkin lebih rendah. Rasio LDH cairan pleura terhadap serum merupakan penanda berguna untuk membedakan eksudat dan transudat (Zheng,W.Q.,&Hu,Z.D, 2023). Kadar LDH cairan pleura  $<825$  IU/L bermanfaat untuk diagnosis TB (Shimoda,M.,et.al,2022) Namun, rasio cairan pleura terhadap LDH/ADA belum berpotensi untuk menjadi diagnosis TPE (Yan,Z.,et.al, 2022;). Berikut ini disajikan pada **tabel 6** menurut kemenkes RI,2020 tentang kriteria light untuk efusi pleura TB.

**Tabel 6** Kriteria Light untuk efusi pleura TB

No.	Kriteria	Transudat	Ekudat
1	Rasio protein cairan pleura: protein serum	$\leq 0.5$	$>0.5$
2.	LDH cairan pleura: LDH serum	$\leq 0.6$	$>0.6$
3.	LDH cairan pleura		$>2/3$ batas teratas LDH serum normal

Sumber: (Kemenkes RI,2020)

## 2. Pemeriksaan darah rutin

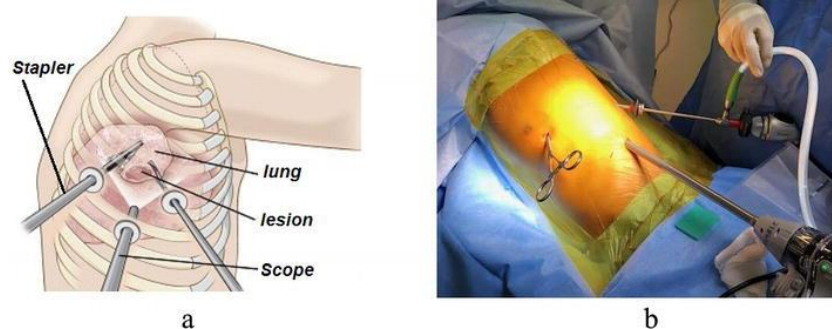
Dilakukan pemeriksaan darah rutin pada efusi pleura digunakan untuk pemantauan pra operasi (Zhao T Xu Y, *et al.*, 2019).

## D. Biopsi Pleura

Diagnosis pasti TPE hanya dapat diterima bila *Mycobacterium tuberculosis* ditemukan pada spesimen dahak atau pleura, atau bila granuloma sel epiteloid dan/atau granuloma kaseosa ditemukan pada biopsi pleura (Zhao,T.,et.al,2020;Zhou,X.,et.al,2018; Li,L.,et.al,2019)

### E. Torakoskopi

Torakoskopi medis dilakukan dengan anestesi lokal menggunakan torakoskop kaku. Pasien diposisikan dalam posisi dekubitus lateral dengan sisi yang sakit menghadap ke atas. Titik masuk ditandai dengan panduan USG atau pada garis aksila tengah atau posterior setinggi ruang interkostal keenam hingga ketujuh. Area yang ditandai diinfiltrasi dengan lidokain 2% sebagai anestesi lokal. Selanjutnya, sayatan 1-2 cm dilakukan pada kulit, diikuti dengan diseksi tumpul pada otot interkostal dengan tang hemostatik. Trokar dimasukkan secara vertikal untuk memungkinkan penyisipan *thoracoscope*. Cairan pleura diaspirasi untuk memudahkan visualisasi rongga pleura. Permukaan paru, pleura kosta, pleura diafragma, sinus phrenicocostalis, dan pergerakan paru dan diafragma diamati. Biopsi diambil untuk pemeriksaan laboratorium, termasuk pemeriksaan patologi dan kultur *M.tb*. Setelah torakoskopi, cairan dan gas di rongga pleura dikeluarkan dan selang dada dipasang sebelum penutupan luka (Zhao T, *et al.*, 2019).



**Gambar 8. Torakoskopi** (Poulikidis K, *et al.*, W,2019)

#### 2.2.5 Tatalaksana

Melakukan *thoracocentesis* atau punksi pleura untuk mengambil sampel cairan pleura, pemasangan chest tube (torakotomi), pemasangan kateter lewat kulit ke dalam ruang pleura jika efusi pleura terus muncul, pleurodesis (menyuntikan zat pemicu iritasi)

(Pranita Ni Putu Nita, 2020). Operasi dilakukan pada kondisi yang berat dan tidak membaik dengan terapi medis seperti empiemektomi/pleurektomi (Kemenkes RI, 2020).

### 2.3 *Neutrofil Absolut Count (ANC)*

Neutrofil merupakan garis pertahanan awal melawan patogen mikroba (Hidalgo A, *et al.*, 2022). Jumlah neutrofil absolut atau *absolute neutrophil count* (ANC) didefinisikan sebagai persentase neutrofil segmen dan batang dalam aliran darah dan orang dewasa. (Tahir Nayha & Zahra Farah, 2023). Dalam buku yang ditulis oleh Louis Turgeon (2017), perhitungan absolut jumlah sel yaitu hitung sel absolut = nilai sel absolut = jumlah leukosit x tipe sel (%). maka didapatkan,

$$\text{ANC (sel/}\mu\text{l)} = \text{neutrofil batang} + \text{neutrofil segmen (\%)} \times \text{jumlah leukosit}$$

Pada orang dewasa, perkiraan kisaran normal jumlah sel darah putih (*white blood cell/WBC*) adalah 4000 hingga 11.000 sel/ $\mu\text{L}$ , dimana 60% hingga 70% adalah neutrofil yang bersirkulasi dalam darah tepi. Peningkatan jumlah WBC lebih dari 11.00 sel/ $\mu\text{L}$  didefenisikan sebagai leukositosis dan dibawah 4000 disebut leukopenia. Nilai ANC normal biasanya berkisar antara 2500 hingga 7000 neutrofil/ $\mu\text{L}$  (Tahir Nayha & Zahra Farah, 2023). Neutrofilia keadaan ketika neutrofil meningkat ketika leukositosis dengan jumlah neutrofil absolut kira-kira lebih dari 7700 neutrofil/ $\mu\text{L}$  (11.000 sel/ $\mu\text{L}$  x 70 persen). Sebaliknya, neutrofil yang berada dibawah angka normal dikenal sebagai neutropenia terjadi ketika neutrofil gagal menjalankan peran menyebabkan defisiensi imun, yang terutama ditandai dengan adanya infeksi berulang (Tahir Nayha & Zahra Farah, 2023; Justiz Vaillant AA & Zito PM, 2022).

### 2.4 *Limfosit Absolut Count*

*Absolute lymphocyte count* (ALC) dihitung sebagai jumlah sel darah putih total dikalikan dengan persentase limfosit dalam darah tepi. Subset limfosit

yang berbeda (Sel T, sel B, atau sel NK) dapat meningkat tergantung pada etiologi penyakit limfositosis ataupun dapat menurun (limfopenia) (Hamad H & Mangla A, 2022; Guo Zet al, 2021). Limfosit mewakili sekitar 20-40% dari WBC. Definisi limfositosis relatif adalah peningkatan sel darah putih lebih dari 40% dengan adanya jumlah sel darah putih absolut yang normal (Hamad H & Mangla A, 2022). Jumlah limfosit total antara 5500  $\mu\text{L}$  dan 7000/ $\mu\text{L}$ , tetapi jumlah ini menurun mulai sekitar usia 1 tahun hingga mencapai 2000/ $\mu\text{L}$  hingga 2400/ $\mu\text{L}$  pada orang dewasa (Mims MP, 2018). Berdasarkan Kementerian Kesehatan RI (2011), bahwa nilai normal ALC berada pada 800 hingga 4.000 sel/ $\mu\text{l}$  atau 15-45% dari total leukosit tubuh. Nilai ALC dirumuskan Louis Turgeon (2017), sebagai berikut:

$$\text{ALC (sel}/\mu\text{l)} = \text{Limfosit (\%)} \times \text{Jumlah leukosit (sel}/\mu\text{l)}$$

## 2.5 *Monosit Absolut Count (AMC)*

Nilai normal jumlah monosit absolut atau *absolute monosit count* (AMC) pada orang dewasa berkisar antara 0,2-0,8  $\times 10^9/\text{L}$ , dengan nilai bervariasi sesuai usia dan jenis kelamin. Umumnya monosit lebih tinggi pada pria, hal ini diduga karena perbedaan hormon seks dengan wanita (Mangaonkar A, Tande A J, & Bekele D I, 2021). Menurut Kementerian Kesehatan RI (2011), nilai normal jumlah monosit absolut adalah 100-800 sel/ $\text{mm}^3$  dimana berfungsi saat melawan infeksi yang hebat. Peran monosit terkait dengan proses infeksi hingga peradangan. Terdapat dua indikator monosit yang digunakan untuk mengidentifikasi faktor-faktor penyebab kelainan hematologi yaitu monositosis dan monositopenia (Espinoza VE, Emmady PD, 2023). Monositosis didefinisikan dengan peningkatan  $\geq 0,8 \times 10^9/\text{L}$  dimana terjadi akibat tingginya diferensiasi monosit menjadi makrofag dan sel dendritik pada sistem kekebalan tubuh dikaitkan dengan infeksi kronis seperti tuberkulosis atau endokarditis (Mangaonkar A. A, *et al.*, 2021; Luies, L, & du Preez I, 2020). Berbanding terbalik dengan monositopenia yang merupakan bentuk leukopenia berhubungan dengan penurunan monosit

(Luies L, & du Preez I, 2020). Nilai monosit absolut dirumuskan Louis Turgeon (2017), sebagai berikut:

$$\text{AMC (sel/}\mu\text{l)} = \text{Monosit (\%)} \times \text{Jumlah leukosit (sel/}\mu\text{l)}$$

## 2.6 Rasio Neutrofil Limfosit

Perbandingan neutrofil dan limfosit menunjukkan keseimbangan antara respon imun bawaan dan adaptif. Kadar RNL merupakan indikator yang baik untuk peradangan inflamasi bakterimia, sepsis dan stress secara bersamaan (Buonacera A, *et al.*, 2022; Zahorec R, 2021). Rasio neutrofil terhadap limfosit (RNL) dihitung sebagai rasio sederhana antara jumlah neutrofil dan limfosit dalam *whole blood*, menjadi pemeriksaan laboratorium hitung darah yang dilakukan di rumah sakit karena pemeriksaannya sederhana dan tergolong murah (Buonacera A, *et al.*, 2022; Gu Zhihan, *et al.*, 2023; Martins EC, *et al.*, 2019). Rasio neutrofil limfosit adalah marker paling sensitif terhadap gejala akut, subakut, dan kronik inflamasi yang berkaitan dengan penyakit infeksi, penyakit non infeksi, dan penyakit yang berbagai etiologi (Zahorec R, 2021). Maka, rumus RNL sebagai berikut:

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

Perubahan RNL dimediasi oleh multifaktorial proses seperti imunologi, neuroendokrin, humoral, dan biologis (Zahorec R, 2021). Rasio neutrofil dan limfosit dipengaruhi oleh banyak kondisi termasuk usia, ras, obat-obatan (kortikosteroid), penyakit kronis seperti penyakit jantung iskemik, penyakit jantung kronis, anemia, diabetes, obesitas, gangguan depresi, dan kanker yaitu mempengaruhi fungsi, aktivitas perilaku dan perubahan dinamis dalam jumlah neutrofil dan limfosit (Fisher, *et al.*, 2021). Tingginya nilai RNL menandakan hubungan erat dengan inflamasi berat, stress, luka, trauma atau operasi mayor, kanker dan tanda-tanda memburuknya prognosis mengenai morbiditas atau kematian (Zahorec R, 2021).



Menurut penelitian yang dilakukan Zahorec R (2021), kisaran normal RNL adalah antara 1-2, nilai lebih tinggi dari 3,0 dan dibawah 0,7 pada orang dewasa bersifat patologis. Nilai RNL di zona abu-abu antara 2.3-3.0 dapat berfungsi sebagai peringatan dini keadaan atau proses patologis seperti kanker, aterosklerosis, infeksi, peradangan, gangguan kejiwaan dan stres.

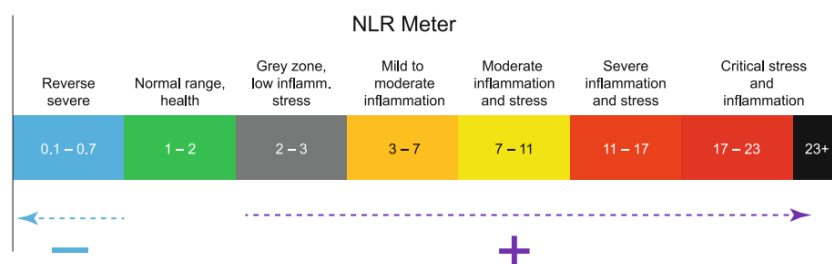


Fig. 2. NLR-meter. Neutrophil-to-lymphocyte ratio reflects the intensity of immune-inflammatory reaction and (supra-) physiological stress to insult(s) or disease. The optimal cut-off values to measure the intensity of stress and inflammatory response were refined in line with clinical trials and observations (Farkas, 2020). The cut-off values are prime numbers based on numerous clinical trials. The cut-off prime numbers on the picture above are intended merely to provide a general concept of NLR interpretation. Grey zone: latent, subclinical or low-grade inflammation/stress (NLR 2.3–3.0), mild-to-moderate inflammation (NLR 3–7), moderate and severe inflammation, systemic infection, sepsis and SIRS (NLR 7–11), severe inflammation, infection, severe sepsis and SIRS, bacteremia (NLR 11–17), critical immune-inflammatory reaction and stress with high intensity, e.g. septic shock, multiple traumas (NLR 17–23), critical systemic inflammation and supraphysiological stress, polytrauma, major surgery, terminal cancer (NLR  $\geq 23$  +). Daily follow-up of dynamic changes in NLR: upregulation/increase is associated with worsening of the clinical course, downregulation/decrease is associated with clinical improvement and good clinical outcome.

**Gambar 9.** RNL meter (Zahorec R, 2021)

## 2.7 Hubungan Nilai RNL Efusi Pleura dengan Lama Pengobatan

Rasio neutrofil dengan limfosit menggambarkan parameter yang dapat diandalkan dalam menggambarkan respon imun terhadap berbagai rangsangan/stress dan telah ditemukan sebagai biomarker yang berguna untuk memprediksi prognosis atau keparahan dalam berbagai pengaturan klinis termasuk sepsis, tuberkulosis milier, dan meningitis bakteri (Martins E C, *et al.*, 2019).

Penelitian yang dilakukan Suryana Ketut, Dharmesti Ni Wayan Wina dan Rai IB Ngurah (2022), ditemukan bahwa sebanyak 62 pasien menunjukkan RNL tinggi sebelum *pre-treatment*, ketika RNL yang tinggi pada penderita TB aktif didominasi oleh neutrofil yang tinggi pula dan jumlah limfosit yang rendah. Tingginya hasil RNL menandakan kerusakan paru yang luas dan infeksi TB yang persisten.

Mekanisme *M.tb* menyekresikan protein SAT6 pada infeksi awal dan faktor ekstraseluler yang mampu merangsang sintesis NETs dari neutrofil dan meningkatkan kemampuan kolonisasi rekombinan di paru (Alcantara Cheldon Ann, *et al.*, 2023). Penelitian yang dilakukan oleh Van de meer dkk (2017), mengungkapkan bahwa pasien dengan TB aktif mengalami peningkatan kadar plasma nukleosom dan elastase, biomarker untuk pembentukan NET dibandingkan dengan orang sehat. Peningkatan kadar serum citrullinated histone H3, biomarker NET lainnya terjadi karena terbentuknya kavitas paru dan hasil pengobatan yang buruk. Produksi NETs dapat berfungsi sebagai metode untuk memantau keparahan TB karena keparahan TB berkorelasi positif dengan tingkat NET plasma pasien TB, didalamnya ditemukan Hsp72 protein pemicu pelepasan sitokin dari makrofag, dan mungkin berperan dalam interaksi antara neutrofil dan makrofag selama fase akut infeksi TB (Alcantara Cheldon Ann, *et al.*, 2023).

Penelitian yang dilakukan oleh Liu Quan Xian, *et al.*, (2022), ditemukan bahwa durasi rata-rata rawat inap untuk pasien tuberkulosis paru memiliki RNL lebih tinggi secara bermakna, dari pemeriksaan laboratorium jumlah sel darah putih dan jumlah neutrofil pada pasien tuberkulosis paru. Menurut penelitian yang lain oleh Stefanescu S, *et al.*, (2021) pasien tuberkulosis yang diobati dan menunjukkan hasil kultur negatif mengalami penurunan jumlah neutrofil absolut dan jumlah limfosit absolut yang tidak signifikan lebih tinggi. Nilai RNL ditemukan menurun secara signifikan terhadap 47 pasien positif kultur TB setelah pengobatan. Turunnya nilai RNL dikaitkan dengan jumlah limfosit absolut sedikit lebih tinggi daripada neutrofil. Hal ini menandakan bahwa terjadi pergerakan rasio RNL bergerak ke nilai normal.

Limfosit absolut yang tidak signifikan lebih tinggi ketika pengobatan dapat dihubungkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Vickers Molly A, *et al.*, (2020), mengenai pemantauan respon pengobatan OAT menggunakan

aktivasi sel T spesifik dimana ketika peserta dikelompokkan berdasarkan respon pengobatan, sebagian besar perubahan dari awal sampai 2 bulan terjadi pada pasien TB dengan ditandai adanya penurunan ekspresi CD38 dan HLA DR pada subset CD4. Pasien yang memiliki respons pengobatan yang lambat maka akan meningkatkan ekspresi subset sel T CD4, CD8, CD27 yang memproduksi IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  daripada rpsiden yang memiliki respon pengobatan cepat. Sel CD8 berperan dalam kekebalan *M.tb* pada penyakit yang lebih parah, tetapi sel CD8, CD27 yang memproduksi IFN- $\gamma$ , dan TNF- $\alpha$  juga terkait dengan perlindungan terhadap infeksi TB. Oleh karena itu, jika seseorang didiagnosis dengan aktif TB paru dan menunjukkan tingkat produksi IFN- $\gamma$  yang tinggi oleh subset CD8, CD27 maka mereka berisiko lebih besar untuk tetap dikultur positif pada 2 bulan.

Tuberkulosis paru dapat berkembang menjadi efusi pleura. Menurut penelitian Akturk UA (2016), ditemukan pada 465 pasien efusi pleura bahwa nilai mean RNL serum sebesar 2,2 lebih rendah dibandingkan efusi pleura ganas (3,5), para pneumonik (4,1) dan para-maligna (4,2). Hal ini dibuktikan oleh penelitian Barata, *et al.*, (2020), bahwa perhitungan RNL cairan pleura diduga memiliki peran dalam diagnosis banding efusi pleura akibat tuberkulosis, dengan nilai RNL lebih rendah dari 2,2.

## 2.8 Rasio Monosit Limfosit

Definisi rasio monosit limfosit (RML) ditentukan dengan membagi jumlah monosit absolut dengan jumlah limfosit absolut (Choudhary R K, *et al.*, 2019). Menurut penelitian Sukson P, *et al.*, (2021), bahwa cutt off point  $>0,45$  dari RML melalui daraf perifer memiliki sensitivitas baik, spesifitas untuk diagnosis tuberkulosis pleuritis. Rumus RML sebagai berikut:

$$\text{RML (sel}/\mu\text{l)} = \frac{\text{Jumlah Monosit Absolut (AMC)}}{\text{Jumlah Limfosit Absolut (ALC)}}$$

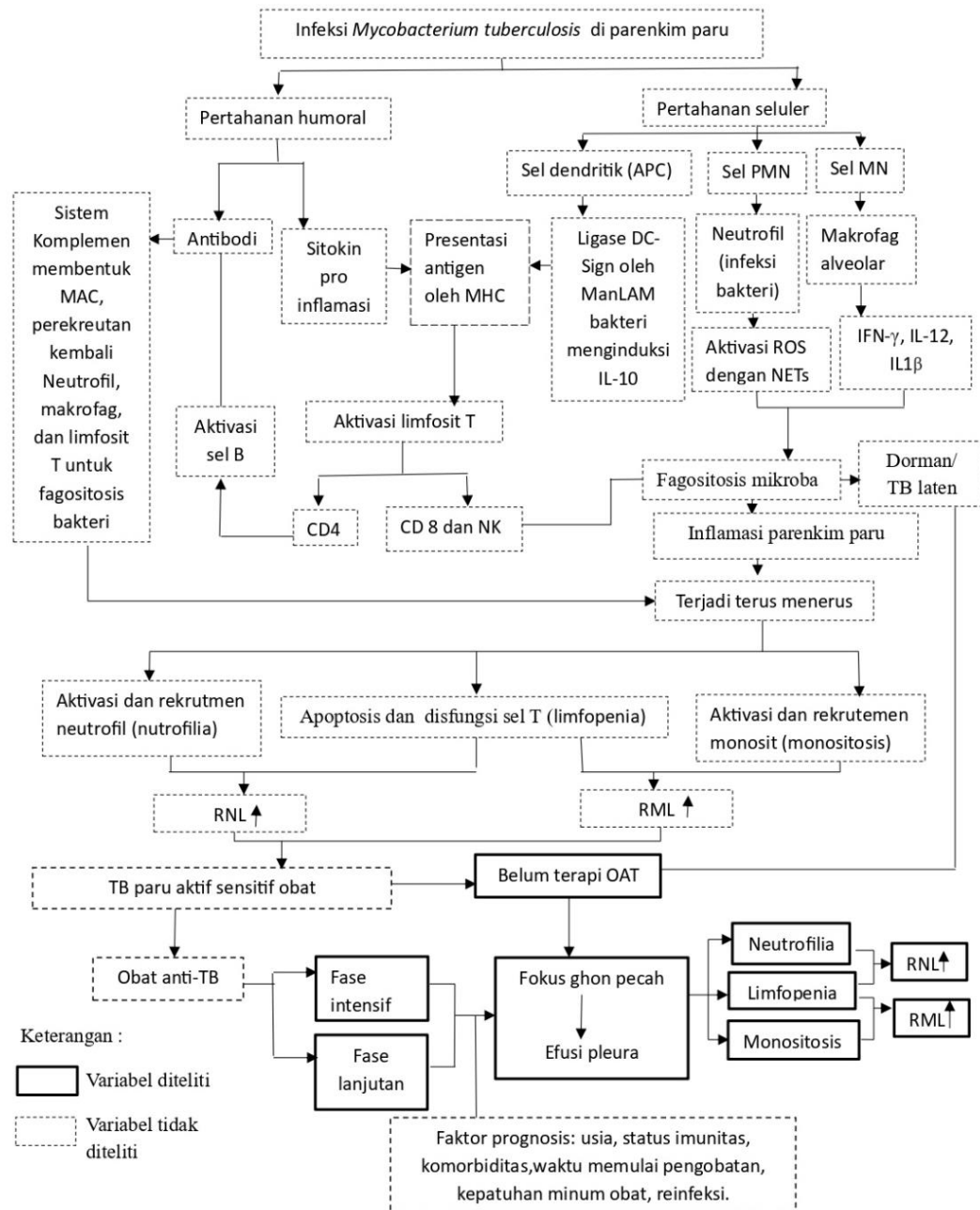
## 2.9 Hubungan Nilai RML Efusi Pleura dengan Lama Pengobatan

Pasien dengan BTA positif menunjukkan RML tinggi. Nilai RML secara signifikan lebih besar dibandingkan nilai yang diperoleh dari populasi laten tuberkulosis infeksi (LTBI) (Buttle T S, *et al.*, 2021). Penelitian Malik, A, A, *et al.*, (2020), terdapat pasien TB anak ditemukan bahwa RML >0,29 dapat dijadikan nilai batas untuk membedakan pasien TB. Kemudian Penelitian yang dilakukan Wei Wang (2019), terhadap 151 pasien TB aktif yang dirawat inap didiagnosis TB ditemukan perbedaan antara sebelum pengobatan dan saat pulang bahwa RML dapat diubah dengan terapi anti-TB.

Pada tuberkulosis efusi pleura menurut penelitian Lei, X., Wang, J., & Yang, Z (2021), mendapatkan hasil yang sama dimana rasio monosit/leukosit efusi pleura secara signifikan lebih tinggi pada kelompok TBP dibandingkan pada kelompok non-TBP. Kemudian penelitian Sukson P, *et al.*, (2021), dilakukan pada 57 pasien dengan limfositik eksudat pleura efusi TB ditemukan bahwa *monocyte count cell/mm<sup>3</sup> (mean±SD)* adalah  $0,72 \pm 0,25$ , sedangkan *lymphocyte count cell/mm<sup>3</sup> (mean±SD)* adalah  $0,34 \pm 0,13$  sehingga *cut-off* RML >0,45. Hal ini karena monosit bertanggung jawab terhadap imunitas bawaan dan APC pada respon imun adaptif. Tingginya RML pada TB dapat menjelaskan mekanisme respon imun terhadap infeksi. Patogen TB bersembunyi di dalam alveolar makrofag fagositosis dan bermutliplikasi, kemudian monosit aktif dan bertambah banyak pada peredaran darah perifer seiring dengan dibentuknya monosit pada sumsum tulang.

## 2.10 Kerangka Teori

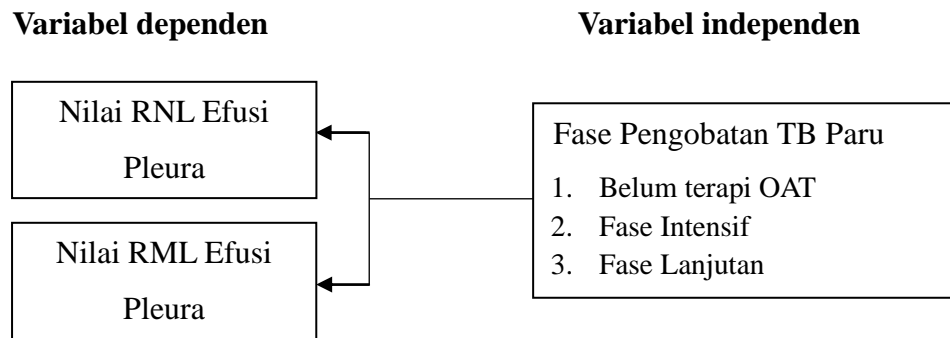
Kerangka teori secara skematis digambarkan sebagai berikut:



**Gambar 10.** Kerangka Teori (Hilda et al., 2020; Jagatia, et al., 2020; Rahlews, et al., 2023; Adigun R & Singh R., 2023; Voster, et al., 2015; Cohen, L.A. & Light, 2015; Shwa Jane A., et al., 2019)

## 2.11 Kerangka Konsep

Penggambaran kerangka konsep bertujuan untuk menghubungkan antara variabel independen (bebas) dan variabel dependen (terikat), digambarkan sebagai berikut:



**Gambar 11.** Kerangka Konsep

## 2.12 Hipotesis

H0: Tidak terdapat hubungan fase pengobatan anti tuberkulosis paru dengan rasio neutrofil limfosit (RNL) dan rasio monosit limfosit (RML) pada pasien efusi pleura TB di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

H1: Terdapat hubungan fase pengobatan anti tuberkulosis dengan rasio neutrofil limfosit (RNL) dan rasio monosit limfosit (RML) pada pasien efusi pleura TB di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

## **BAB III METODOLOGI PENELITIAN**

### **3.1 Desain Penelitian**

Jenis penelitian yang digunakan yaitu penelitian kuantitatif analitik observasional dengan menggunakan desain penelitian *cross sectional*. Menurut Sugiyono (2021), studi analitik *cross-sectional* bertujuan untuk mempelajari hubungan antara faktor risiko dengan penyakit (efek), dimana observasi atau pengukuran dari variabel bebas (faktor risiko) dan variabel terikat (efek) dilakukan sekali dan dalam waktu yang bersamaan. Penelitian ini dilakukan pada waktu bersamaan untuk membandingkan nilai RNL dan RML pada pasien efusi pleura di RSUD Dr. H. Abdul moeloek Provinsi Lampung dengan pasien yang belum berobat OAT, pasien pengobatan fase intensif dan lanjutan.

### **3.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

#### **3.2.1 Waktu Penelitian**

Penelitian ini sudah dilakukan mulai bulan 01 Desember - 14 Desember tahun 2023.

#### **3.2.2 Tempat Penelitian**

Penelitian ini sudah dilaksanakan di RS. Abdul Moeloek Provinsi Lampung di Instalasi Rekam Medik.

### **3.3 Populasi dan Sampel Penelitian**

#### **3.3.1 Populasi Penelitian**

Populasi merujuk kepada semua kelompok unit yang digunakan untuk penelitian (Shukla, 2020). Populasi penelitian adalah pasien

tuberkulosis paru RS. Abdul Moeloek Provinsi Lampung ditemukan yaitu 42 pasien dengan kode ICD-10 diagnosis utama A15.6 (*tuberculous pleurisy*)

### **3.3.2 Sampel Penelitian**

Sampel merupakan representasi dari populasi yang dapat digunakan dan memenuhi karakteristik penelitian (Fadilah, *et al.*, 2023). Penderita efusi pleura tuberkulosis paru yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di RS. Abdul Moeloek Provinsi Lampung sejak 01 Januari 2018 – 14 Desember 2023 yang dijelaskan sebagai berikut.

#### **Kriteria Inklusi**

1. Data rekam medis pasien yang terdiagnosis efusi pleura tuberkulosis dan tercatat belum terapi OAT atau sudah menjalankan fase intensif dan fase lanjutan tuberkulosis paru.
2. Pasien efusi pleura tuberkulosis paru usia dewasa (14 - > 65 tahun).
3. Pasien pleura tuberkulosis memiliki hasil pemeriksaan darah rutin.

#### **Kriteria Eksklusi**

1. Pasien yang terdiagnosis penyakit TB-HIV dan TB-MDR, penyakit komorbid (diabetes mellitus dan hipertensi), kanker/tumor paru, *hepatic failure*, dan dispepsia.
2. Rekam medis tidak lengkap, tidak terbaca, atau mengalami kerusakan.

### **3.3.3 Teknik Pengambilan Sampel**

Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *nonprobability sampling* dengan cara *consecutive sampling*. Namun ketika sampel tidak mencakup responden minimal dapat dilakukan *total sampling*.



### 3.3.4 Besar Sampel

Penentuan ukuran sampel penelitian *cross-sectional* didasarkan pada rumus *cochrane*, karena peneliti tidak mendapatkan data yang jelas mengenai jumlah populasi pasien tuberkulosis paru yang berobat di RS Abdul Moeloek Provinsi Lampung, maka besar sampel yang digunakan dihitung menggunakan rumus Slovin;

$$n = \frac{N}{1 + N(e^2)}$$

Keterangan:

n = Jumlah sampel minimal yang diperlukan

N = Ukuran populasi

e = *Margin of error* (besar kesalahan) atau tingkat kesalahan maksimum yang dapat ditolerir

Berdasarkan rumus diatas, jika target tingkat kesalahan penelitian sebesar 10%. Jumlah ukuran sampel dalam penelitian sebagai berikut:

$$\begin{aligned} n &= \frac{(42)}{1 + 42(0,1)^2} \\ n &= 29,577 \\ n &= 30 \end{aligned}$$

Berdasarkan perhitungan ditentukan jumlah sampel minimal yang digunakan dalam penelitian sebesar 30 responden.

## 3.4 Identifikasi Variabel Penelitian

### 3.4.1 Variabel Independen

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah fase pengobatan anti tuberkulosis paru

### 3.4.2 Variabel Dependen

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah nilai RNL dan RML pada pasien efusi pleura tuberkulosis.

### 3.5 Definisi Operasional

**Tabel. 7** Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil	Skala
Jumlah neutrofil absolut (ANC)	Persentase neutrofil segmen dan batang dalam darah dikalikan dengan persentase leukosit. Hasil meningkat (neutrofilia) dan menurun (neutropenia) (Tahir Nayha & Zahra Farah,2023)	Jumlah presentase total neutrofil batang dan segmen dikalikan dengan jumlah leukosit	<i>Automatic hematology analyzer</i>	0. Neutrofilia: >8.740 sel/ $\mu$ l 2. Normal: 1.261-8.740 sel/ $\mu$ l 2. Neutropenia: < 1.261 sel/ $\mu$ l (Kemenkes RI, 2011)	Ordinal
Jumlah limfosit absolut (ALC)	Persentase limfosit B dan T dikalikan dengan leukosit presentase. (Hamad H, et.al., 2022; Guo Z, et.al, 2021).	Jumlah presentase total limfosit dikalikan dengan jumlah leukosit	<i>Automatic hematology analyzer</i>	0.Limfositosis: >4000 sel/ $\mu$ l 1. Normal: 800-4000 sel/ $\mu$ l 2.Limfopenia: <800 sel/ $\mu$ l (Kemenkes RI,2011)	Ordinal
Jumlah monosit absolut (AMC)	Persentase monosit dikalikan dengan persentase leukosit (Louise Turgeon,2022)	Jumlah presentase total monosit dikalikan dengan jumlah leukosit	<i>Automatic hematology analyzer</i>	0. Monositosis: >800 sel/ $\text{mm}^3$ 1. Normal: 100-800 sel/ $\text{mm}^3$ 2.Monosito penia: <100 (Kemenkes RI,2011)	Ordinal

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil	Skala
Rasio neutrofil dan limfosit (RNL)	Keseimbangan antara respon imun bawan dan adaptif sebagai indikator infeksi (Agata Buonacera et al., 2022; Zahorec R, 2021).	Hasil perbandingan dari jumlah neutrofil absolut (ANC) dibagi dengan jumlah limfosit absolut (ALC)	Kalkulator	0: Nilai RNL > 7 1: Nilai RNL ≤ 7 (Barata Indra, 2019)	Ordinal
Rasio Monosit Limfosit (RML)	Membagi jumlah monosit absolut dengan jumlah limfosit absolut (Choudhary, R. K, et.al., 2019).	Hasil perbandingan dari jumlah monosit absolut (AMC) dibagi dengan jumlah limfosit absolut (ALC)	Kalkulator	0: Nilai RML > 0.45 1: Nilai RML ≤ 0.45	Ordinal
Fase Pengobatan anti-TB	Pengobatan TB adalah upaya mengobati infeksi bakteri TB, terdiri dari dua tahap intensif atau awal dan tahap lanjutan (Kemenkes,2020)	Belum melakukan terapi atau sudah terapi anti tuberkulosis, namun efusi pleura TB	Rekam medis	0: Belum terapi OAT 1: Fase intensif: ≤2 bulan 2.: Fase lanjutan >2-6 bulan (Kemenkes, 2020)	Ordinal

### 3.6 Instrumen dan Prosedur Penelitian

#### 3.6.1 Metode Pengambilan Data

Data yang digunakan dalam penelitian adalah data sekunder yang diperoleh rekam medis pasien efusi pleura tuberkulosis di RS Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

### 3.6.2 Instrumen Penelitian

Instrumen yang dipakai dalam penelitian antara lain:

1. Rekam medis
2. Alat tulis dan lembar penelitian
3. Program Pengolahan Data Statistik

### 3.6.3 Prosedur Penelitian

Penelitian dilakukan dalam 3 tahap sebagai berikut:

1. Tahap Persiapan
  - a. Mengumpulkan jurnal-jurnal *evidence based medicine* (EBM) terkait hubungan fase pengobatan anti tuberkulosis dengan rasio neutrofil limfosit (RNL) dan rasio monosit limfosit (RML) pada pasien efusi pleura di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang mendukung terlaksananya penelitian.
  - b. Mengurus surat izin pengajuan judul, kesediaan pembimbing dan pendaftaran skripsi ke Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
  - c. Mengajukan pembuatan surat pengantar pra-survei untuk studi pendahuluan populasi penelitian di RSUD. Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
  - d. Menyusun proposal penelitian dan mengkonsultasikan dengan dosen pembimbing.
  - e. Melakukan revisi proposal penelitian sebelum seminar proposal penelitian dilakukan
  - f. Melaksanakan seminar proposal penelitian
  - g. Menyempurnakan proposal penelitian yang telah dikonsultasikan kepada pembimbing dan pembahas
  - h. Mengajukan perizinan *ethical clearance* kepada Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
  - i. Mengajukan permintaan surat pengantar dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk mengajukan etik

penelitian di RSUD. Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

- j. Mengirimkan pengajuan etik penelitian dan perizinan untuk pelaksanaan penelitian dan meneruskan surat ke bagian rekam medis untuk mengambil data sekunder di RSUD. Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

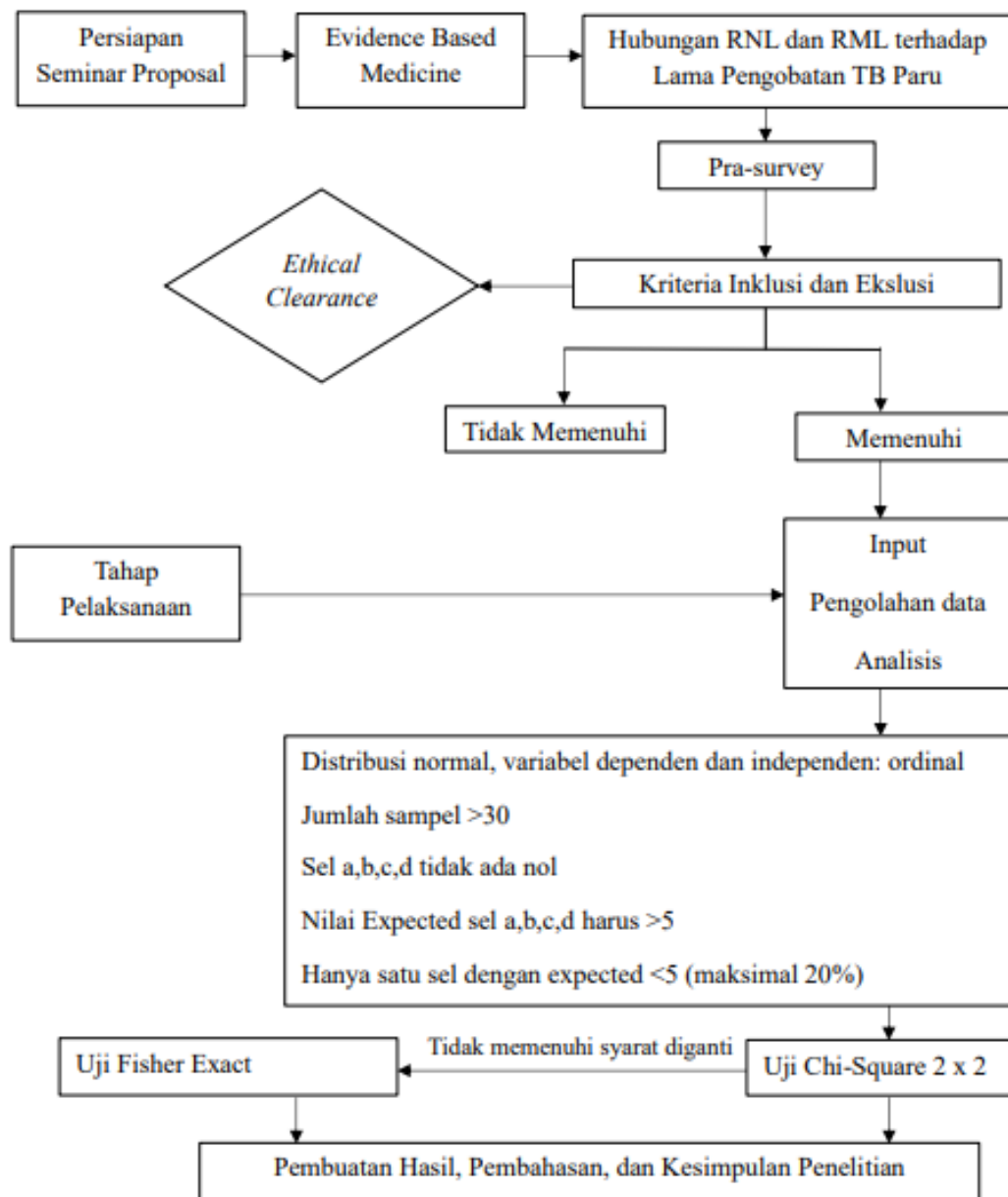
## 2. Tahap Pelaksanaan

- a. Pengumpulan dan pemeriksaan kelengkapan data sekunder dalam rekam medis yang dibutuhkan, kemudian menghitung rasio *neutrophil absolute count* dengan *lymphocyte absolute count* untuk data RNL dan *monocyte absolute count* dengan *lymphocyte absolute count* untuk data RML.
- b. Mencatat jumlah sampel pengolahan data.
- c. Melakukan pengolahan data dengan menggunakan program statistik.
- d. Melakukan pengecekan dan analisis data.

## 3. Hasil Penelitian

- a. Membuat laporan hasil dan pembahasan penelitian.
- b. Menentukan kesimpulan penelitian.
- c. Seminar hasil penelitian.
- d. Pengumpulan skripsi.

### 3.6.4 Alur Penelitian



Gambar. 12 Alur Penelitian

### 3.7 Rencana Pengolahan dan Analisa

1. *Editing*, melengkapi dan memeriksa kembali data yang akan diteliti.
2. *Coding*, memberikan kode/symbol atau menerjemahkan data yang dikumpulkan untuk keperluan analisis sebagai berikut.

3. *Processing*, proses pengolahan data yang di *entry* ke program statistik untuk dianalisis.
4. *Cleaning*, peninjauan kembali data yang dianalisis untuk menghindarkan kesalahan atau *missing* (hilang).
5. *Output*, hasil akhir yang akan disajikan dalam bentuk lain.

### **3.8 Analisis Data**

#### **3.8.1 Analisis Univariat**

Analisis yang digunakan untuk satu variabel saja dengan tujuan mendeskripsi karakteristik masing-masing variabel (Hastono,2018). Analisis univariat data kategorik pada penelitian ini antara lain usia, jenis kelamin, RNL, RML, dan fase tuberkulosis paru dengan pasien efusi pleura berdasarkan distribusi frekuensi (jumlah), persentase, mean, min-max.

#### **3.8.2 Analisis Bivariat**

Uji penelitian ini didasarkan pada uji hubungan maka digunakan uji *chi-square* dengan tabel 2 x 2 karena tidak ditemukan fase pengobatan lanjut, hal ini karena data berbentuk kategorik ordinal (nonparametrik).

Syarat-syarat uji *chi-square* yaitu jumlah sampel harus  $>30$ , dimana sel a, b, c, d  $> 5$  dan tidak boleh ada nol. Jika salah satu dari syarat di atas tidak terpenuhi maka uji *chi-square* tidak boleh digunakan sehingga akan diganti dengan uji *fisher exact* (Dahlan, 2018).

Analisis dilakukan untuk mencari hubungan dari variabel bebas dan variabel terikat yaitu hubungan fase pengobatan TB paru dengan rasio neutrofil limfosit dan rasio monosit limfosit pada pasien efusi pleura tuberkulosis.

Interpretasi hasil analisis bivariat sebagai berikut:

- a. Jika nilai  $p \geq$  nilai  $\alpha$  (0,05), maka  $H_0$  diterima, artinya tidak terdapat hubungan fase pengobatan anti tuberkulosis dengan rasio neutrofil limfosit (RNL) dan rasio monosit limfosit (RML) pasien efusi pleura TB di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
- b. Jika nilai  $p <$  nilai  $\alpha$  (0,05), maka  $H_0$  ditolak, artinya terdapat hubungan fase pengobatan anti tuberkulosis dengan rasio neutrofil limfosit (RNL) dan nilai rasio monosit limfosit (RML) pasien efusi pleura TB di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

### **3.9 Etika Penelitian**

Persetujuan etik (*ethical clearance*) diperoleh dari komisi penilaian etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan No.3625/UN26.18/PP.05.02.00/2023. Penelitian dilakukan dengan menerapkan prinsip-prinsip etis penelitian. Peneliti menjaga kerahasiaan identitas masing-masing subyek penelitian.



## **BAB V**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Simpulan**

1. Rerata nilai RNL dan RML pada pasien efusi pleura tuberkulosis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tergolong meningkat, yaitu sebesar 8,79 dan 0,81.
2. Terdapat hubungan bermakna antara fase pengobatan tuberkulosis dengan rasio neutrofil limfosit dan rasio monosit limfosit pada efusi pleura tuberkulosis.

#### **5.2 Saran**

##### **5.2.1 Bagi RS. Abdul Moeleok Bandar Lampung**

Menyediakan salinan sarana bagi peneliti terhadap rekam medis (>5 tahun) yang telah dilakukan penghancuran berkas. Hal ini bertujuan agar RS. Abdul Moeleok Bandar Lampung dapat dijadikan pusat penelitian pendidikan berbasis rekam medis dengan periode panjang.

##### **5.2.2 Bagi Penelitian Selanjutnya**

Peneliti selanjutnya dapat mencari hubungan signifikansi RNL dan RML pada serum dan cairan pleura dengan kejadian unilateral atau bilateral efusi pleura. Hal ini bertujuan untuk mengetahui parameter paling berpengaruh yang dapat digunakan sebagai alat bantu diagnosis efusi pleura tuberkulosis secara cepat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdugapparov, F., Grigoryan, R., Parpieva, N., Massavirov, S., Riskiyev, A., Gadoev, J., Buziashvili, M., Tukvadze, N., Hovhannesian, A., & Dadu, A. 2021. Diagnostic Procedures, Diagnoses, and Treatment Outcomes of Patients with Presumptive Tuberculosis Pleural Effusion in Uzbekistan. *International journal of environmental research and public health*, 18(11), 5769. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115769>
- Adane, T., Melku, M., Ayalew, G., Bewket, G., Aynalem, M., & Getawa, S. 2022. Accuracy of monocyte to lymphocyte ratio for tuberculosis diagnosis and its role in monitoring anti-tuberculosis treatment: Systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 101(44), e31539. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031539>
- Adigun R, Singh R.2023. Tuberculosis.Treasure Island (FL): Penerbitan StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441916/>
- Afshar, B., Carless, J., Roche, A., Balasegaram, S., & Anderson, C. 2019. Surveillance of tuberculosis (TB) cases attributable to relapse or reinfection in London, 2002-2015. *PloS one*, 14(2), e0211972. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211972>
- Akturk, U. A., Ernam, D., Akbay, M. O., Koçak, N. D., Ogur, E., & Irmak, I. 2016. Role of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in the Differential Diagnosis of Exudative Pleural Effusion. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 71(10), 611–616. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(10\)10](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(10)10)
- Al Amin, M. 2017. Klasifikasi Kelompok Umur Manusia Berdasarkan Analisis Dimensi Fraktal Box Counting Dari Citra Wajah Dengan Deteksi Tepi Canny. *MATHunesa (Jurnal Ilmiah Matematika)*. 2(6):33-42
- Alcantara et.al.2023. Neutrophils in Mycobacterium tuberculosis. *Vaccines*,11 (3):631. <https://doi.org/10.3390/vaccines11030631>
- Almagambetova, A., Yermekbayeva, K., Dilmagambetov, D., Tanzharykova, G., & Baisalbayev, B. 2023. Comparative efficacy of methods for early diagnosis of tuberculosis pleuritis with rifampicin-resistance. *Le infezioni in medicina*, 31(2), 225–233. <https://doi.org/10.53854/liim-3102-11>

- Alsayed, S. S. R., & Gunosewoyo, H. 2023. Tuberculosis: Pathogenesis, Current Treatment Regimens and New Drug Targets. *International journal of molecular sciences*, 24(6), 5202. <https://doi.org/10.3390/ijms24065202>
- Althwaiqeb SA & Bordoni B.2023. Histology B Cell Lymphocyte.Treasure Island (FL): Penerbitan StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560905>
- Alviameita Andika & Puspitasari. 2019. Buku Ajar Hematologi.Sidoarjo: Universitas Muhammadiyah Sidoarjo.
- Alzayer Z, Al Nasser Y. 2023.Primary Lung Tuberculosis.Treasure Island (FL): Penerbitan StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567737/>
- Amalia Rizki Nur & Pradjoko Isnu. 2016. Nilai diagnostik adenosine deaminase (ADA) cairan pleura pada penderita efusi pleura tuberkulosis. *Jurnal respirasi*. 2(2),35-40
- American Lung Association. 2022. Tuberculosis Nationwide Research Initiative. Chicago: American Lung Association Library Cataloguing Data.
- Amin Nur Fadilah et.al. 2020. Konsep Umum Populasi dan Sampel dalam Penelitian. *Jurnal Pilar kajian islam kontemporer*. 4(1):15-31.
- Antonangelo, L., Faria, C. S., & Sales, R. K. 2019. Tuberculous pleural effusion: diagnosis & management. *Expert review of respiratory medicine*, 13(8), 747–759. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1637737>
- Arghir IA, Cioti Cristina,Motoc Stefania Nivoleta, Todea doina adina, Rajnoveanu ruxandra, postolache paraschiva, dan Marc Steluta Monica. 2020. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Differential Diagnosis Between Tuberculosis and Malignant Pleural Effusions. *Internal Medicine-Pediatrics*. 124(1), 27-33.
- Bai, X., Stitzel, J. A., Bai, A., Zambrano, C. A., Phillips, M., Marrack, P., & Chan, E. D. 2017. Nicotine Impairs Macrophage Control of Mycobacterium tuberculosis. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 57(3), 324–333. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0270OC>
- Ball M, Hossain M, Padalia D. Anatomy, Airway. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459258/>
- Barata indra.,et.al. 2020. Perbandingan Sensitivitas Nilai Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR) cairan pleura dan serum pada pasien efusi pleura eksudatif. *Jurnal Respirologi Indonesia*. Jakarta : Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Berhane Muruts et.al. 2019. The Role Neutrophil to Lymphocyte Count Ratio in The Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Bacterial

Community-Acquired Pneumonia: a Cross-Sectional Study at Ayder and Mekelle Hospitals, Ethiopia. *Clin-Lab*. 65: 527-33.

- Bo, H., Moure, U. A. E., Yang, Y., Pan, J., Li, L., Wang, M., Ke, X., & Cui, H. 2023. *Mycobacterium tuberculosis*-macrophage interaction: Molecular updates. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 13, 1062963. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1062963>
- Borkute, R. R., Woelke, S., Pei, G., & Dorhoi, A. 2021. Neutrophils in Tuberculosis: Cell Biology, Cellular Networking and Multitasking in Host Defense. *International journal of molecular sciences*, 22(9), 4801. <https://doi.org/10.3390/ijms22094801>
- Budiarti Retno, Ediono, Ni Made Mertaniasih, Soedarsono.2022. Adenosine Deaminase Detection in Serum of Pulmonary Tuberculosis and Extra Pulmonary Tuberculosis patients at Dr. Ramelan Hospital Surabaya. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 15(7):2987-1. doi: 10.52711/0974-360X.2022.00498 Available on: <https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2022-15-7-20>
- Buonacera,A.,Stancanelli,B.,Colaci,M.,&Malatino,L. 2022. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *International Journal of Molecular sciences*, 23(7): 2626. <https://doi.org/10.3390/ijms23073636>
- Burusie, A., Enquesilassie, F., Addissie, A., Dessalegn, B., & Lamaro, T. 2020. Effect of smoking on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 15(9), e0239333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239333>
- Buttle, T. S., Hummerstone, C. Y., Billahalli, T., Ward, R. J. B., Barnes, K. E., Marshall, N. J., Spong, V. C., & Bothamley, G. H. 2021. The monocyte-to-lymphocyte ratio: Sex-specific differences in the tuberculosis disease spectrum, diagnostic indices and defining normal ranges. *PloS one*, 16(8), e0247745. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247745>
- Cahyadi Alius dan Steffanus Mario. 2018. Decreased Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Tuberculosis Patients After Intensive Therapy. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*.6 (1): 59-63.
- Cahyadi, A., & Steffanus, M. 2020. The Difference Result of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Adult Tuberculosis Patients Before and After Intensive Phase Treatment. *Journal Of The Indonesian Medical Association*, 68(10), 415-419. <https://doi.org/10.47830/jinma-vol.68.10-2018-211>
- Cai, Y., Wang, Y., Shi, C., Dai, Y., Li, F., Xu, Y., Zhang, P., Kong, F., Deng, G., Wen, Z., Zhou, Q., Kang, B. C., Singhal, A., Yang, Q., Feng, C. G., & Chen, X. 2022. Single-cell immune profiling reveals functional diversity

- of T cells in tuberculous pleural effusion. *The Journal of experimental medicine*, 219(3), e20211777. <https://doi.org/10.1084/jem.20211777>
- Carabalí-Isajar, M. L., Rodríguez-Bejarano, O. H., Amado, T., Patarroyo, M. A., Izquierdo, M. A., Lutz, J. R., & Ocampo, M. 2023. Clinical manifestations and immune response to tuberculosis. *World journal of microbiology & biotechnology*, 39(8), 206. <https://doi.org/10.1007/s11274-023-03636-x>
- Cavalcante-Silva, L. H. A., Almeida, F. S., Andrade, A. G., Comberlang, F. C., Cardoso, L. L., Vanderley, S. E. R., & Keesen, T. S. L. 2023. *Mycobacterium tuberculosis* in a Trap: The Role of Neutrophil Extracellular Traps in Tuberculosis. *International journal of molecular sciences*, 24(14), 11385. <https://doi.org/10.3390/ijms241411385>
- Chandra P., Grigsby S. J., Philips J. A. 2022. Immune evasion and provocation by mycobacterium tuberculosis. *Nat. Rev. Microbiol.* p, 1–17. doi: 10.1038/s41579-022-00763-4
- Chaudhry R, Bordoni B. Anatomy, Thorax, Lungs. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470197/>
- Chaudhry R, Bordoni B. Anatomy, Thorax, Lungs. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470197/>
- Chedid, C., Kokhraidze, E., Tukvadze, N., Banu, S., Uddin, M. K. M., Biswas, S., Russomando, G., Acosta, C. C. D., Arenas, R., Ranaivomanana, P. P., Razafimahatratra, C., Herindrainy, P., Rakotosamimanana, N., Hamze, M., Ismail, M. B., Bayaa, R., Berland, J. L., Delogu, G., Endtz, H., Ader, F., ... HINTT working group within the GABRIEL network (2020). Association of baseline white blood cell counts with tuberculosis treatment outcome: a prospective multicentered cohort study. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 100, 199–206. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.017>
- Chen, Q., Peng, L., Xiong, G., Peng, Y., Luo, D., Zou, L., & Chen, K. 2019. Recurrence Is a Noticeable Cause of Rifampicin-Resistant Mycobacterium tuberculosis in the Elderly Population in Jiangxi, China. *Frontiers in public health*, 7, 182. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00182>
- Chiner, E., Nomdedeu, M., Vañes, S., Pastor, E., Esteban, V., Castelló, C., Boira, I., Molina, V., Arriero, J. M., & Sancho-Chust, J. N. 2021. Clinical and Epidemiological Features of Tuberculous Pleural Effusion in Alicante, Spain. *Journal of clinical medicine*, 10(19), 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm10194392>

- Choudhary, R. K., Wall, K. M., Njuguna, I., Pavlinac, P. B., LaCourse, S. M., Otieno, V., Gatimu, J., Stern, J., Maleche-Obimbo, E., Wamalwa, D., John-Stewart, G., & Cranmer, L. M. 2019. Monocyte-to-Lymphocyte Ratio Is Associated With Tuberculosis Disease and Declines With Anti-TB Treatment in HIV-Infected Children. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999), 80(2), 174–181. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001893>
- Cohen SB, Gern BH, Delahaye JL, Adams KN, Plumlee CR, Winkler JK, Sherman DR, Gerner MY, Urdahl KB. 2018. Makrofag Alveolar Memberikan Niche Awal Mycobacterium tuberculosis dan Memulai Penyebaran. *Mikroba Inang Sel* doi: 10.1016/j.chom.2018.08.001
- Córdoba, C., Buriticá, P. A., Pacheco, R., Mancilla, A., Valderrama-Aguirre, A., & Bergonzoli, G. 2020. Risk factors associated with pulmonary tuberculosis relapses in Cali, Colombia. Factores de riesgo asociados con recaídas de tuberculosis pulmonar en Cali, Colombia. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*, 40(Supl. 1), 102–112. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5061>
- Cudahy, P. G. T., Wilson, D., & Cohen, T. 2020. Risk factors for recurrent tuberculosis after successful treatment in a high burden setting: a cohort study. *BMC infectious diseases*, 20(1), 789. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05515-4>
- Dahlan S. 2018. Langkah-langkah membuat proposal penelitian bidang kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Sagung Seto.
- Damayanti, N., & Yudhawati, R. 2018. *The comparison of pleural fluid TNF- $\alpha$  levels in tuberculous and nontuberculous pleural effusion*. *Indian Journal of Tuberculosis*. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2018.05.017>
- de Martino, M., Lodi, L., Galli, L., & Chiappini, E. 2019. Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis*: A Narrative Review. *Frontiers in pediatrics*, 7, 350. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00350>
- Dinas Kesehatan Bandar Lampung. 2022. Profil Kesehatan Kota Bandar Lampung 2022. Bandar Lampung: Dinas Kesehatan Bandar Lampung.
- Dong, Z., Wang, QQ., Yu, SC. *et al.* Age–period–cohort analysis of pulmonary tuberculosis reported incidence, China, 2006–2020. *Infect Dis Poverty* 11, 85 (2022). <https://doi.org/10.1186/s40249-022-01009-4>
- Downey RP, Samra NS. Anatomy, Thorax, Tracheobronchial Tree. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556044/>
- Erawati, M., & Andriany, M. 2020. The Prevalence and Demographic Risk Factors for Latent Tuberculosis Infection (LTBI) Among Healthcare

- Workers in Semarang, Indonesia. *Journal of multidisciplinary healthcare*, 13, 197–206. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S241972>
- Espinoza VE, Emmady PD. Histologi, Monosit. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557618/>
- Ewida, Ebrahim; Abd Elnaby, Houssam Eldin; Deraz, Ebrahim; and Alzohairy, Yousry (2022) "Diagnostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Exudative Pleural Effusion," *Al-Azhar International Medical Journal*: Vol. 3: Iss. 11, Article 21. DOI: <https://doi.org/10.21608/aimj.2022.137606.1940>
- Febrianthi Maitri et.al. 2016. Model Prediksi diagnosis tuberkulosis pleura berdasarkan klinis, radiologi thoraks, dan laboratorium cairan pleura. Tesis. Tangerang: Universitas Indonesia
- Ferreiro, L., Toubes, M. E., San José, M. E., Suárez-Antelo, J., Golpe, A., & Valdés, L. 2020. Advances in pleural effusion diagnostics. *Expert review of respiratory medicine*, 14(1), 51–66. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1684266>
- Fisher, K. L., Rajkumar-Bhugeloo, K., Moodley, D., Mpotje, T., Ramsuran, D., Ndung'u, T., & Marakalala, M. J. 2022. Investigating neutrophil cell death in TB pathogenesis. *Gates open research*, 5, 175. <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.13472.2>
- Gaffney, E., Murphy, D., Walsh, A., Connolly, S., Basdeo, S. A., Keane, J., & Phelan, J. J. 2022. Defining the role of neutrophils in the lung during infection: Implications for tuberculosis disease. *Frontiers in immunology*, 13, 984293. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.984293>
- Garcia-Zamalloa, A., Vicente, D., Arnay, R., Arrospide, A., Taboada, J., Castilla-Rodríguez, I., Aguirre, U., Múgica, N., Aldama, L., Aguinagalde, B., Jimenez, M., Bikuña, E., Basauri, M. B., Alonso, M., Perez-Trallero, E., & with the Gipuzkoa Pleura Group Consortium. 2021. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for pleural tuberculosis in a low prevalence setting: A machine learning approach within a 7-year prospective multicenter study. *PloSone*, 16(11), e0259203. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259203>
- Gordon, S. V., & Parish, T. 2018. Microbe Profile: Mycobacterium tuberculosis: Humanity's deadly microbial foe. *Microbiology* (Reading, England). 164(4): 437–39 <https://doi.org/10.1099/mic.0.000601>
- Gu, Zhihan et.al. 2023. Association of blood neutrophil-lymphocyte ratio with short-term prognosis and severity of tuberculosis meningitis patients without HIV infection. *BMC infectious diseases*, 23 (1), 449. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08438-y>

- Hamad H & Mangla A.2022; Guo Z, Zhang Z, Prajapati M, Li Y. 2021. Lymphopenia caused by virus infections and the mechanism beyond viruses.13 (9):1876. <https://doi.org/10.3390/v13091876>
- Hamad Hussein & Mangla A. 2022. Lymphocytosis. Treasure Island (FL): Penerbitan StatPearls.
- Hanum Difa Wigia, Sitanggang Fardiah Tilawati, dan Simanjuntak James,P. 2023. Overview of Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) Based on The Length Of Treatment By Pulmonary Tuberculosis Patients in Jambi City. Proceeding 2<sup>nd</sup> ICoHPJam. 2(1),139-143
- Hastono SP.2018. Analisa data pada bidang Kesehatan. Edisi ke-3. Depok: Rajawali Press.
- Haynes L. 2020. Aging of the Immune System: Research Challenges to Enhance the Health Span of Older Adults. *Frontiers in aging, 1*, 602108. <https://doi.org/10.3389/fragi.2020.602108>
- Hilda, J. N., Das, S., Tripathy, S. P., & Hanna, L. E. 2020. Role of neutrophils in tuberculosis: A bird's eye view. *Innate immunity*.26(4): 240–47. <https://doi.org/10.1177/1753425919881176>
- Hoffbrand Victor & Steensma David. 2019. Hoffbrand's Essential Haematology. Hoboken: Wiley-Blackwell
- Huang, Y., Ai, L., Wang, X., Sun, Z., & Wang, F. 2022. Review and Updates on the Diagnosis of Tuberculosis. *Journal of clinical medicine, 11*(19), 5826. <https://doi.org/10.3390/jcm11195826>
- Hurley M, Tenny S. Mean. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546702/>
- Hussain Tahziba. 2016. Tuberculous Pleural Effusion-Relapse or Re-Infection? Follow Up of a Case Report and Review of The Literature. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 65(4): 859-861.
- Jagatia, H., & Tsolaki, A. G.2021. The Role of Complement System and the Immune Response to Tuberculosis Infection. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 57(2): 84. <https://doi.org/10.3390/medicina57020084>
- Jeon Y, Lee WI, Kang SY, Kim MH.2019. Neutrophil-to-Monocyte-Plus-Lymphocyte Ratio as a Potential Marker for Discriminating Pulmonary Tuberculosis from Nontuberculosis Infectious Lung Diseases. *Laboratory medicine*. 50(3): 286-91. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmy083>
- Jeon Y, Lee WI, Kang SY, Kim MH.2019. Neutrophil-to-Monocyte-Plus-Lymphocyte Ratio as a Potential Marker for Discriminating Pulmonary



Tuberculosis from Nontuberculous Infectious Lung Diseases. *Laboratory medicine*. 50(3): 286-91. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmy083>

Jeon, D. S., Kim, S. H., Lee, J. H., Choi, C. M., & Park, H. J. 2023. Conditional diagnostic accuracy according to inflammation status and age for diagnosing tuberculous effusion. *BMC pulmonary medicine*, 23(1), 400. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02700-4>

Jiang, C. G., Wang, W., Zhou, Q., Wu, X. Z., Wang, X. J., Wang, Z., Zhai, K., & Shi, H. Z. (2020). Influence of age on the diagnostic accuracy of soluble biomarkers for tuberculous pleural effusion: a post hoc analysis. *BMC pulmonary medicine*, 20(1), 178. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01219-2>

Justiz Vaillant & Zito. 2022. *Neutropenia*. Treasure Island (FL): Penerbitan StatPearls.

Kemendes RI. 2020. *Strategi Nasional Penanggulangan Tuberkulosis di Indonesia 2020-2024*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

Kemendes RI. 2020. *Pedoman Nasional Tata Laksana Tuberkulosis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

Kemendes RI. 2021. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2021*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Kemendes. 2020. *Tuberkulosis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI

Kemendes. 2019. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis*.

Kemendes Kesehatan Republik Indonesia. 2011. *Pedoman interpretasi data klinik*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Khanna, D., Peltzer, C., Kahar, P., & Parmar, M. S. 2022. Body Mass Index (BMI): A Screening Tool Analysis. *Cureus*, 14(2), e22119. <https://doi.org/10.7759/cureus.22119>

Koh W. J. 2017. Progression of Tuberculous Pleurisy: From a Lymphocyte-Predominant Free-Flowing Effusion to a Neutrophil-Predominant Loculated Effusion. *Tuberculosis and respiratory diseases*, 80(1), 90–92. <https://doi.org/10.4046/trd.2017.80.1.90>

Kornfeld, H., Sahukar, S. B., Procter-Gray, E., Kumar, N. P., West, K., Kane, K., Natarajan, M., Li, W., Babu, S., & Viswanathan, V. 2020. Impact of Diabetes and Low Body Mass Index on Tuberculosis Treatment Outcomes. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(9), e392–e398. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa054>

- Kumar, R., Kant, S., Chandra, A., & Krishnan, A. 2020. Tobacco use and nicotine dependence among newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients in Ballabgarh tuberculosis unit, Haryana. *Journal of family medicine and primary care*, 9(6), 2860–2865. <https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe.373.20>
- Lehman HK&Segal BH.2020.The role of neutrophils in host defense and disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 145(6): 1535-544. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.202002.038>
- Lei, X., Wang, J., & Yang, Z.2021. Diagnostic Accuracy of Pleural Effusion Mononuclear Cells/Leukocyte Ratio in Tuberculous Pleurisy. *Frontiers in medicine*, 8, 639061. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.639061>
- Lendeckel, U., Venz, S., & Wolke, C. 2022. Macrophages: shapes and functions. *Chemtexts*, 8(2), 12. <https://doi.org/10.1007/s40828-022-00163-4>
- Lestari, T., Fuady, A., Yani, F. F., Putra, I. W. G. A. E., Pradipta, I. S., Chaidir, L., Handayani, D., Fitriangga, A., Loprang, M. R., Pambudi, I., Ruslami, R., & Probandari, A. (2023). The development of the national tuberculosis research priority in Indonesia: A comprehensive mixed-method approach. *PloS one*, 18(2), e0281591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281591>
- Li, F., Chen, D., Zeng, Q., & Du, Y. 2023. Possible Mechanisms of Lymphopenia in Severe Tuberculosis. *Microorganisms*, 11(11), 2640. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11112640>
- Li, L., Wang, Y., Zhang, R., Liu, D., Li, Y., Zhou, Y., Song, J., Li, W., & Tian, P. 2019. Diagnostic value of polymerase chain reaction/acid-fast bacilli in conjunction with computed tomography-guided pleural biopsy in tuberculous pleurisy: A diagnostic accuracy study. *Medicine*, 98(29), e15992. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015992>
- Lin, L., Li, S., Xiong, Q., & Wang, H. 2021. A retrospective study on the combined biomarkers and ratios in serum and pleural fluid to distinguish the multiple types of pleural effusion. *BMC pulmonary medicine*, 21(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01459-w>
- Liu, Q. X., Tang, D. Y., Xiang, X., & He, J. Q. 2022. Associations between nutritional and immune status and clinicopathologic factors in patients with tuberculosis: A comprehensive analysis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 1013751. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1013751>
- Lo Cascio, C. M., Kaul, V., Dhooria, S., Agrawal, A., & Chaddha, U. 2021. Diagnosis of tuberculous pleural effusions: A review. *Respiratory medicine*, 188, 106607. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106607>

- Loxton, A. G., & van Rensburg, I. C. 2021. FasL regulatory B-cells during Mycobacterium tuberculosis infection and TB disease. *Journal of molecular biology*, 433(13), 166984. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.166984>
- Luies, L., & du Preez, I. 2020. The Echo of Pulmonary Tuberculosis: Mechanisms of Clinical Symptoms and Other Disease-Induced Systemic Complications. *Clinical microbiology reviews*, 33(4), e00036-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00036-20>
- Majidah Hafida, Wahyudi MI & Mufihah Heni. 2019. Hubungan Neutrofil dan Limfosit dengan Pemeriksaan Bakteri Tahan Asam (BTA) pada Pasien Tuberkulosis Paru di RSP Sidawangi Kabupaten Kuningan Pada Tahun 2019. *Jurnal Prosiding Kedokteran*. 7 (1): 20-24
- Malik, A. A., Gandhi, N. R., Marcy, O., Walters, E., Tejiokem, M., Chau, G. D., Omer, S. B., Lash, T. L., Becerra, M. C., Njuguna, I. N., LaCourse, S. M., Maleche-Obimbo, E., Wamalwa, D., John-Stewart, G. C., & Cranmer, L. M. (2022). Development of a Clinical Prediction Score Including Monocyte-to-Lymphocyte Ratio to Inform Tuberculosis Treatment Among Children With HIV: A Multicountry Study. *Open forum infectious diseases*, 9(11), ofac548. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac548>
- Mangaonkar, A. A., Tande, A. J., & Bekele, D. I. 2021. Differential Diagnosis and Workup of Monocytosis: A Systematic Approach to a Common Hematologic Finding. *Current hematologic malignancy reports*, 16(3), 267–275. <https://doi.org/10.1007/s11899-021-00618-4>
- Marín Franco, J. L., Genoula, M., Corral, D., Duette, G., Ferreyra, M., Maio, M., Dolotowicz, M. B., Aparicio-Trejo, O. E., Patiño-Martínez, E., Charton, A., Métais, A., Fuentes, F., Soldan, V., Moraña, E. J., Palmero, D., Ostrowski, M., Schierloh, P., Sánchez-Torres, C., Hernández-Pando, R., Pedraza-Chaverri, J., ... Balboa, L. (2020). Host-Derived Lipids from Tuberculous Pleurisy Impair Macrophage Microbicidal-Associated Metabolic Activity. *Cell reports*, 33(13), 108547. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108547>
- Martins, E. C. et al. 2019. Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: a case-control study. Razao neutrofilo-linfocito no diagnostico precoce de sepse em unidade de terapia intensiva: um estudo de caso-controle. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 31 (1): 64-70. <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20190010>.
- Masters A. R., Hall A., Bartley J. M., Keilich S. R., Lorenzo E. C., Jellison E. R., et al. 2019. Assessment of lymph node stromal cells as an underlying factor in age-related immune impairment. *J. Gerontol. Ser. A* 74, 1734–1743. 10.1093/gerona/glz029

- McKenna E. et.al. 2021. Neutrophils: Need for Standardized Nomenclature, *Frontiers in Immunology*. 12: 602963. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.602963>
- McNally, E., Ross, C., & Gleeson, L. E. 2023. The tuberculous pleural effusion. *Breathe (Sheffield, England)*, 19(4), 230143. <https://doi.org/10.1183/20734735.0143-2023>
- Michelsen, C. F., Svendsen, M. B. S., Bagger, M. L., & Konradsen, H. 2022. A study on accuracy and precision of fluid volume measurements by nurses, patients and healthy persons in a clinical setting. *Nursing open*, 9(2), 1303–1310. <https://doi.org/10.1002/nop2.1173>
- Mims M.P. 2018. Lymphocytosis, Lymphocytopenia, Hypergammaglobulinemia, and Hypogammaglobulinemia. *Hematology*. 682-90. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35762-3.00049-4>
- Mogilenko, D. A., Shpynov, O., Andhey, P. S., Arthur, L., Swain, A., Esaulova, E., Brioschi, S., Shchukina, I., Kerndl, M., Bambouskova, M., Yao, Z., Laha, A., Zaitsev, K., Burdess, S., Gillfilan, S., Stewart, S. A., Colonna, M., & Artyomov, M. N. 2021. Comprehensive Profiling of an Aging Immune System Reveals Clonal GZMK<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T Cells as Conserved Hallmark of Inflammaging. *Immunity*, 54(1), 99–115.e12. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.11.005>
- Moman RN, Gupta N, Varacallo M. Fisiologi, Albumin. 2022. Di: StatPearls [Internet]. Pulau Harta Karun (FL): Penerbitan StatPearls; 2023 Januari-. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198/>
- Moran Joseph, Molloy Cecilia, Stancic Christopher, & Greco Anthony L. 2022. Reactivation of Latent TB presenting with Bilateral Pleural Effusions. *Chest Journal*. 162 (4), 1
- Moule, M. G., & Cirillo, J. D. 2020. *Mycobacterium tuberculosis* Dissemination Plays a Critical Role in Pathogenesis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 65. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00065>
- Muefong, C. N., & Sutherland, J. S. 2020. Neutrophils in Tuberculosis-Associated Inflammation and Lung Pathology. *Frontiers in immunology*, 11, 962. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00962>
- Muefong, C. N., Owolabi, O., Donkor, S., Charalambous, S., Mendy, J., Sey, I. C. M., Bakuli, A., Rachow, A., Geldmacher, C., & Sutherland, J. S. (2021). Major Neutrophil-Derived Soluble Mediators Associate With Baseline Lung Pathology and Post-Treatment Recovery in Tuberculosis Patients. *Frontiers in immunology*, 12, 740933. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.740933>

- Nadjib, M., Dewi, R. K., Setiawan, E., Miko, T. Y., Putri, S., Hadisoemarto, P. F., Sari, E. R., Pujiyanto, Martina, R., & Syamsi, L. N. 2022. Cost and affordability of scaling up tuberculosis diagnosis using Xpert MTB/RIF testing in West Java, Indonesia. *PloS one*, 17(3), e0264912. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264912>
- Nan Hailin, Li Jifa, Zheng Qiongna, Ye Hua, dan Chen Shaojie. 2022. The Value of ADA Level and Monocyte Ratio in Pleural Efusion to Differentate Tuberculous Pleurisy From Malignant Effusion and Empyema. *Acta Medica Mediterranea*. 38(109), 109-113.
- Nanyoshi, M., Amano, S., Fujimori, T., Sano, C., & Ohta, R. (2022). Tuberculous Pleurisy Diagnosed From Massive Pleural Effusion in an Older Patient With No History of Tuberculosis. *Cureus*, 14(12), e32333. <https://doi.org/10.7759/cureus.32333>
- Nazarudin M, Maulida R, Haitami M.2019.Pengaruh Getaran Centrifuge terhadap Hasil Pemeriksaan Laju Endap Darah (LED). *Jurnal Labora Medika*. 3 (1): 10-14
- Noh, E., Moon, J. M., Chun, B. J., Cho, Y. S., Ryu, S., & Kim, D. 2021. The clinical role of serum albumin in Organophosphate poisoning. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 128(4), 605–614. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13546>
- Noviyani, A., Nopsopon, T., & Pongpirul, K. (2021). Variation of tuberculosis prevalence across diagnostic approaches and geographical areas of Indonesia. *PloS one*, 16(10), e0258809. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258809>
- Orikiriza, P., Nansumba, M., Nyehangane, D. *dkk*. Xpert MTB/RIF mendiagnosis tuberkulosis masa kanak-kanak dari sampel dahak dan tinja di daerah dengan prevalensi TB-HIV yang tinggi. *Mikrobiol Eur J Clin Menginfeksi Dis* 37 , 1465–1473 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3272-0>
- Pahari S., Kaur G., Negi S., Aqdas M., Das D. K., Bashir H., et al. 2018. Reinforcing the functionality of mononuclear phagocyte system to control tuberculosis. *Front. Immunol.* 9:193. 10.3389/fimmu.2018.00193
- Paidipally, P., Tripathi, D., Van, A., Radhakrishnan, R. K., Dhiman, R., Venkatasubramanian, S., Devalraju, K. P., Tvinnereim, A. R., Valluri, V. L., & Vankayalapati, R. 2018. Interleukin-21 Regulates Natural Killer Cell Responses During Mycobacterium tuberculosis Infection. *The Journal of infectious diseases*, 217(8), 1323–1333. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy034>
- Pangaribuan L.2020.Faktor-faktor yang mempengaruhi Kejadian Tuberkulosis Pada Umur 15 Tahun ke atas. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). 2021. Tuberkulosis: Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan dokter paru Indonesia
- Porcel, J.M.2018.Biomarkers in the diagnosis of pleural diseases: a 2018 update. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 12.
- Poulikidis, K., Gerson, L., Costello, J., & T. Vigneswaran, W.2019.Video-Assisted Thoracoscopy in the Management of Primary and Secondary Pneumothorax. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.83669
- Pranita Ni Putu Nita.2020. Diagnosis dan tatalaksana terbaru penyakit pleura. *Wellness and Healthy Magazine Journal*, 2(1),69-78
- Rahlwes, K. C., Dias, B. R. S., Campos, P. C., Alvarez-Arguedas, S., & Shiloh, M. U.2023.Pathogenicity and virulence of Mycobacterium tuberculosis. *Virulence*. 14(1): 2150449. <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2150449>
- Retno Budiarti, Ediono, Ni Made Mertaniasih, Soedarsono. 2022. Adenosine Deaminase Detection in Serum of Pulmonary Tuberculosis and Extra Pulmonary Tuberculosis patients at Dr. Ramelan Hospital Surabaya. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 15(7):2987-1. doi: 10.52711/0974-360X.2022.00498 Available on: <https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2022-15-7-20>
- Riskesdas.2018.Laporan Provinsi Lampung Riskesdas 2018. Lampung: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan 2019
- Ritonga, I. L., Setyowati, S., Handiyani, H., & Nursasi, A. Y. 2023. Exploring the tuberculosis medication program in Indonesia as perceived by patients and their families: A qualitative study. *Belitung nursing journal*, 9(2), 124–131. <https://doi.org/10.33546/bnj.2484>
- Romanas Puisa, Montewka Jakub, dan Krata Przemyslaw. 2023. A framework estimating the minimum sample size and margin of error for maritime quantitative risk analysis. *Reliability Engineering and System Safety*. 235(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ress.2023.109221>
- Rosales C.2018.Neutrophil: A cell with many roles in inflammation of several cell types?. *Frontiers in physiology*. 9:113. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00113>
- Rosfadila puspa, widirahardjo, syarani fajrinur, mutiara erna. 2017. Akurasi diagnostik pemeriksaan kadar adenosine deaminase cairan pleura pada efusi pleura tuberkulosis. 37(4),278-282
- Rosita, Pramana & Arfira. 2019. Hematologi Dasar. Kaliurang: Universitas Islam Indonesia

- Ruibal, P., Voogd, L., Joosten, S. A., & Ottenhoff, T. H. M. 2021. The role of donor-unrestricted T-cells, innate lymphoid cells, and NK cells in anti-mycobacterial immunity. *Immunological reviews*, 301(1), 30–47. <https://doi.org/10.1111/imr.12948>
- Ruiz A., Guzmán-Beltrán S., Carreto-Binaghi L. E., Gonzalez Y., Juárez E., et al. 2019. DNA From virulent m. tuberculosis induces TNF- $\alpha$  production and autophagy in M1 polarized macrophages. *Microb. Pathog.* 132, 166–177. doi: 10.1016/j.micpath.2019.04.041
- Sadee, W., Cheeseman, I. H., Papp, A., Pietrzak, M., Seweryn, M., Zhou, X., Lin, S., Williams, A. M., Wewers, M. D., Curry, H. M., Zhang, H., Cai, H., Kunsevi-Kilola, C., Tshivhula, H., Walzl, G., Restrepo, B. I., Kleyhans, L., Ronacher, K., Wang, Y., Arnett, E., ... Schlesinger, L. S. (2023). Human alveolar macrophage response to Mycobacterium tuberculosis: immune characteristics underlying large inter-individual variability. *Research square*, rs.3.rs-2986649. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2986649/v1>
- Samanta, S., Sharma, A., Das, B., Mallick, A. K., & Kumar, A. 2016. Significance of Total Protein, Albumin, Globulin, Serum Effusion Albumin Gradient and LDH in the Differential Diagnosis of Pleural Effusion Secondary to Tuberculosis and Cancer. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 10(8), BC14–BC18. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/20652.8379>
- Sangging Putu Ristyaning Ayu, Tjiptaningrum Agustyas, Kurniati Intanri dan Syafrulla Sarah Carolin. 2021. Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit (NLR) dan Rasio Monosit Limfosit (MLR) dengan Prediktor Keparahan pada Pasien Covid-19. *JK Unila*. 5(2), 111-115.
- Santos, A. P., Ribeiro-Alves, M., Corrêa, R., Lopes, I., Silva, M. A., Mafort, T. T., Leung, J., Rodrigues, L. S., & Rufino, R. 2021. Hyporexia and cellular/biochemical characteristics of pleural fluid as predictive variables on a model for pleural tuberculosis diagnosis. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, 48(2), e20210245. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210245>
- Sauls RS, McCausland C, Taylor BN. 2023. *Histology T-Cell Lymphocyte*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nih.gov/books/NBK535433/>
- Schmidt, V., Hogan, A. E., Fallon, P. G., & Schwartz, C. 2022. Obesity-Mediated Immune Modulation: One Step Forward, (Th)2 Steps Back. *Frontiers in immunology*, 13, 932893. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.932893>

- Shaw Jane A., Diacon Andreas H., dan Koegelenberg, C.F. 2019. Tuberculous pleural effusion. Official journal of the asian pacific society of respirology. 24,962-71. <https://doi:10.1111/resp.13673>
- Shaw Jane A., Diacon Andreas H., dan Koegelenberg,C.F. 2019. Tuberculous pleural effusion. Official journal of the asian pacific society of respirology. 24,962-71. <https://doi:10.1111/resp.13673>
- Shaw, J. A., & Irusen, E. M. 2019. The perplexing pleura: Diagnosing tuberculosis pleural effusions in the era of drug resistance. *African journal of thoracic and critical care medicine*, 25(2), 10.7196/AJTCCM.2019.v25i2.020. <https://doi.org/10.7196/AJTCCM.2019.v25i2.020>
- Sherwood Lauralee. 2019. Introduction to Human Physiology 9th. Jakarta: EGC
- Shimoda, M., Hirata, A., Tanaka, Y., Morimoto, K., Yoshiyama, T., Yoshimori, K., Saraya, T., Ishii, H., & Ohta, K. 2022. Characteristics of pleural effusion with a high adenosine deaminase level: a case-control study. *BMC pulmonary medicine*, 22(1), 359. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02150-4>
- Singgih Venny., Suryana Ketut., Kusumawardani, Ida A., Candrawati Ni Wayan., Sajinadiyasa I. Gede., Rai Ida Bagus Ngurah. 2021. Role Of Pleural Fluid Interleukin-6, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, and Monocyte-Lymphocyte Ratio in Distinguishing Tuberculous and Malignant Pleural Effusions. *International Journal of Advances in Medicine*. 8(4), 492-498. <https://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20211046>
- Song, W. M., Guo, J., Xu, T. T., Li, S. J., Liu, J. Y., Tao, N. N., Liu, Y., Zhang, Q. Y., Liu, S. Q., An, Q. Q., Li, Y. F., Yu, C. B., Dong, J. H., & Li, H. C. 2021. Association between body mass index and newly diagnosed drug-resistant pulmonary tuberculosis in Shandong, China from 2004 to 2019. *BMC pulmonary medicine*, 21(1), 399. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01774-2>
- Stefanescu et.al. 2021. Evaluation of prognostic significance of hematological profiles after the intensive phase treatment in pulmonary tuberculosis patients from romania. *PloS one*. 16(4): 0249301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249301>
- Stephenson, L., & Byard, R. W. 2020. An atlas overview of characteristic features of tuberculosis that may be encountered at autopsy. *Forensic science, medicine, and pathology*, 16(1), 143–151. <https://doi.org/10.1007/s12024-019-00161-y>
- Stewart, P., Patel, S., Comer, A., Muneer, S., Nawaz, U., Quann, V., Bansal, M., & Venketaraman, V. 2023. Role of B Cells in Mycobacterium Tuberculosis Infection. *Vaccines*, 11(5), 955. <https://doi.org/10.3390/vaccines11050955>



- Sukson, P., Liwsrisakun, C., Inchai, J., Trongtrakul, K., & Tajarennmuang, P. 2021. Peripheral Blood Monocyte to Lymphocyte Ratio for Prediction of Tuberculous Pleuritis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 112, 212–216. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.033>
- Suryana Ketut, Dharmesti Ni Wayan Wina dan Rai IB Ngurah, 2022. High Pretreatment level of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Monocyte to Lymphocyte Ratio and Other Factors Associated with Delayed Sputum Conversion in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Infection and drug resistance*. 15: 5455-462. <https://doi.org/10.2147/IDR.S380166>
- Tahir N & Zahra F. 2023. Neutrophilia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Tarigan Yessica lupita & Iskandar Deddy. 2022. Pemeriksaan adenosine deaminase (ADA) sebagai alternatif diagnosis TB pada Anak). *CDK*. 49(7),382-385
- Tewatia, P., Kaushik, R. M., Kaushik, R., & Kumar, S. 2020. Tobacco smoking as a risk factor for tuberculous pleural effusion: a case-control study. *Global health, epidemiology and genomics*, 5, e1. <https://doi.org/10.1017/gheg.2020.1>
- Tishkowski K, Gupta V. Erythrocyte Sedimentation Rate. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557485/>
- Turgeon Mary Louise. 2019. *Clinical Hematology Theory & Procedures* fifth edition. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer
- Utomo Pradipto, Wijaksono Ceva, Kamelia Telly, Timan Ina Susianti, Rumende, Martin Cleopas, Rachman Andika, Karjadi Teguh Harjono, Sulistianingsih Dyah Purnamasari, Rinaldi Ikhwan. 2020. Model Prediksi Diagnostik Efusi Pleura Tuberkulosis [Thesis]. Depok: Universitas Indonesia.
- Van d meer et.al. 2017. Neutrophil extracellular traps in patients with pulmonary tuberculosis. *Respiratory research*. 18 (1): 181. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0663-1>
- Vickers, M.A., et.al. 2020. Monitoring Anti-tuberculosis treatment response using analysis of whole blood Mycobacterium tuberculosis Specific T Cell Activation and Functional Markers. *Frontiers in immunology*. 11:572620. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.572620>
- Vorkas, C. K., Levy, O., Skular, M., Li, K., Aubé, J., & Glickman, M. S. (2020). Efficient 5-OP-RU-Induced Enrichment of Mucosa-Associated Invariant T Cells in the Murine Lung Does Not Enhance Control of Aerosol

- Mycobacterium tuberculosis Infection. *Infection and immunity*, 89(1), e00524-20. <https://doi.org/10.1128/IAI.00524-20>
- Wang, W., Wang, L. F., Liu, Y. Y., Yang, F., Zhu, L., & Zhang, X. H. 2019. Value of the Ratio of Monocytes to Lymphocytes for Monitoring Tuberculosis Therapy. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*, 2019, 3270393. <https://doi.org/10.1155/2019/3270393>
- Wei Wang, Li-fei Wang, Yan-yan Liu, Fang Yang, Lei Zhu, Xian-hui Zhang. 2019. "Value of the Ratio of Monocytes to Lymphocytes for Monitoring Tuberculosis Therapy". *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2019, 1-5. <https://doi.org/10.1155/2019/3270393>
- WHO. 2021. Tuberculosis. Geneva: World Health Organization Library Cataloguing Data.
- WHO. 2022. Global Tuberculosis Report 2022. Geneva: World Health Organization Library Cataloguing. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>
- Yin, Y., Kuai, S., Liu, J., Zhang, Y., Shan, Z., Gu, L., Huang, Q., Pei, H., & Wang, J. 2017. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in peripheral blood was associated with pulmonary tuberculosis retreatment. *Archives of medical science: AMS*, 13(2), 404–411. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.60822>
- Yoo, S. D., Abebe, G., Yoo, J. E., Regassa, D., & Bezabih, M. 2021. Diagnostic value of Xpert MTB/RIF assay on pleural tissue obtained via closed pleural biopsy among persons with presumptive tuberculous pleuritis. *African journal of thoracic and critical care medicine*, 27(1), 10.7196/AJTCCM.2021.v27i1.120. <https://doi.org/10.7196/AJTCCM.2021.v27i1.120>
- Yosefany Natasha, Susilawati, Inggarsih Rara. 2019. Hubungan Karakteristik Klinis dan Etiologi pada Pasien Efusi Pleura di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Tahun 2019. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan; Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*. 9(3), 246-252.
- Zahid, M., Naushad, V. A., Purayil, N. K., Jamshaid, M. B., Parambil, J., Rashid, F., Ismail, S., Saddique, M., & Chalihadan, S. 2020. Profile of Patients With Tuberculous Pleural Effusion in Qatar: A Retrospective Study. *Cureus*, 12(12), e12391. <https://doi.org/10.7759/cureus.12391>
- Zahorec R. 2021. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislavske lekarske listy*, 122(7), 474-88. [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2021\\_078](https://doi.org/10.4149/BLL_2021_078)

- Zainul Muhammad Akbar, Syahrani, Fajrinur Siagian Parluhutan Putri. Adenosine Deaminase (ADA) dan Gene Xpert dalam Mendiagnosis Efusi Pleura Tuberkulosis di RSUP H. Adam Malik Medan [Thesis]. Sumatera Utara: Universitas Sumatera Utara.
- Zeng, T., Ling, B., Hu, X., Wang, S., Qiao, W., Gao, L., Shen, Y., & Li, D. 2022. The Value of Adenosine Deaminase 2 in the Detection of Tuberculous Pleural Effusion: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Canadian respiratory journal*, 2022, 7078652. <https://doi.org/10.1155/2022/7078652>
- Zhang, H., Li, X., Xin, H., Li, H., Li, M., Lu, W., Bai, L., Wang, X., Liu, J., Jin, Q., & Gao, L. 2017. Association of Body Mass Index with the Tuberculosis Infection: a Population-based Study among 17796 Adults in Rural China. *Scientific reports*, 7, 41933. <https://doi.org/10.1038/srep41933>
- Zhang, M., Li, D., Hu, Z. D., & Huang, Y. L. 2020. The diagnostic utility of pleural markers for tuberculosis pleural effusion. *Annals of translational medicine*, 8(9), 607. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.110>
- Zhao, T., Chen, B., Xu, Y., & Qu, Y. 2020. Clinical and pathological differences between polymorphonuclear-rich and lymphocyte-rich tuberculous pleural effusion. *Annals of thoracic medicine*, 15(2), 76–83. [https://doi.org/10.4103/atm.ATM\\_15\\_20](https://doi.org/10.4103/atm.ATM_15_20)
- Zhao, T., Xu, Y., Song, Q., Wang, X., Jin, M., & Lin, D. 2019. Medical thoracoscopy for tuberculous pleurisy: A retrospective analysis of 575 cases. *Annals of thoracic medicine*, 14(2), 134–40. [https://doi.org/10.4103/atm.ATM\\_359\\_18](https://doi.org/10.4103/atm.ATM_359_18)
- Zheng, W. & Hu, Z. 2023. Pleural fluid biochemical analysis: the past, present and future. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 61(5), 921-934. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0844>
- Zhou, X., Jiang, P., Huan, X., Li, W., Chen, Y., Gao, H., Qi, X., Wu, J., Wang, X., Ou, Y., & Jia, X. 2018. Ultrasound-Guided versus Thoracoscopic Pleural Biopsy for Diagnosing Tuberculous Pleurisy Following Inconclusive Thoracentesis: A Randomized, Controlled Trial. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 24, 7238–7248. <https://doi.org/10.12659/MSM.912506>
- Zierle-Ghosh A, Jan A. Fisiologi, Indeks Massa Tubuh. 2022. Di: StatPearls [Internet]. Pulau Harta Karun (FL): Penerbitan StatPearls; 2023 Januari-. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535456/>