

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pengertian Tubekulosis

Tuberkulosis adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi *M. tuberculosis* complex (Palomino *et al*, 2007). Tuberkulosis merupakan penyakit menular langsung yang disebabkan oleh kuman TB (*M. tuberculosis*). Sebagian besar kuman TB menyerang paru, tetapi dapat juga mengenai organ tubuh lainnya. Penyakit ini bila tidak diobati atau pengobatannya tidak tuntas dapat menimbulkan komplikasi berbahaya hingga kematian (Kemenkes RI, 2011).

2.1.1 Etiologi Tuberkulosis

M. tuberculosis adalah bakteri penyebab penyakit TB, berbentuk batang lurus atau sedikit melengkung, tidak berspora dan tidak berkapsul. Bakteri ini berukuran lebar 0,3 – 0,6 μm dan panjang 1 – 4 μm . Dinding *M. tuberculosis* sangat kompleks, terdiri dari lapisan lemak cukup tinggi (60%). Penyusun utama dinding sel *M. tuberculosis* ialah asam mikolat, lilin kompleks (*complex-waxes*), *trehalosa dimikolat* yang disebut “*cord factor*”, dan *mycobacterial sulfolipids* yang berperan dalam virulensi. Unsur lain yang terdapat pada dinding sel bakteri tersebut adalah polisakarida seperti *arabinogalaktan* dan *arabinomanan*. Struktur dinding sel yang kompleks tersebut menyebabkan bakteri *M. tuberculosis* bersifat tahan asam, yaitu

apabila sekali diwarnai tahan terhadap upaya penghilangan zat warna tersebut dengan larutan asam–alkohol (Aditama *et al*, 2006).

2.1.2 Penularan Tuberkulosis

Sumber penularan adalah pasien TB BTA positif melalui percik renik dahak yang dikeluarkannya. Hasil pemeriksaan BTA negatif bukan berarti bahwa pasien TB tidak mengandung kuman dalam dahaknya. Hal tersebut bisa saja terjadi oleh karena jumlah kuman yang terkandung dalam contoh uji ≤ 5.000 kuman/cc dahak sehingga sulit dideteksi melalui pemeriksaan mikroskopis langsung. Pasien TB dengan BTA negatif juga masih memiliki kemungkinan menularkan penyakit TB. Tingkat penularan pasien TB BTA positif adalah 65%, pasien TB BTA negatif dengan hasil kultur positif adalah 26% sedangkan pasien TB dengan hasil kultur negatif dan foto Toraks positif adalah 17%. Infeksi akan terjadi apabila orang lain menghirup udara yang mengandung percik renik dahak yang infeksius tersebut. Pasien pada waktu batuk atau bersin menyebarkan kuman ke udara dalam bentuk percikan dahak (*droplet nuclei* / percik renik), sekali batuk dapat menghasilkan sekitar 3000 percikan dahak (Kemenkes RI, 2014).

2.1.3 Patogenesis Tuberkulosis

1. Tuberkulosis Primer

Kuman tuberkulosis yang masuk melalui saluran napas akan bersarang di jaringan paru, dimana ia akan membentuk suatu sarang pneumonik, yang disebut sarang primer atau afek primer. Sarang primer ini mungkin timbul di semua bagian dalam paru, berbeda dengan sarang reaktivasi.

Peradangan akan kelihatan dari sarang primer saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal). Peradangan tersebut diikuti oleh pembesaran kelenjar getah bening di hilus (limfadenitis regional).

2. Tuberkulosis Post-Primer

Tuberkulosis post-primer mempunyai nama yang bermacam-macam yaitu tuberkulosis bentuk dewasa, *localized tuberculosis*, tuberkulosis menahun, dan sebagainya. Bentuk tuberkulosis inilah yang terutama menjadi problem kesehatan rakyat, karena dapat menjadi sumber penularan. Tuberkulosis post-primer dimulai dengan sarang dini, yang umumnya terletak di segmen apikal dari lobus superior maupun lobus inferior (Aditama *et al*, 2006).

2.1.4 Manifestasi Klinis Tuberkulosis

Terdapat 4 tahapan perjalanan alamiah penyakit. Tahapan tersebut meliputi tahap paparan, infeksi, menderita sakit dan meninggal dunia.

1. Paparan

Paparan kepada pasien TB menular merupakan syarat untuk terinfeksi. Setelah terinfeksi, ada beberapa faktor yang menentukan seseorang akan terinfeksi saja, menjadi sakit dan kemungkinan meninggal dunia karena TB. Peluang peningkatan paparan terkait dengan jumlah kasus menular di masyarakat, peluang kontak dengan kasus menular, tingkat daya tular dahak sumber penularan, intensitas batuk sumber penularan, kedekatan kontak dengan sumber penularan, lamanya waktu kontak dengan sumber penularan dan faktor lingkungan.

2. Infeksi

Reaksi daya tahan tubuh akan terjadi setelah 6 – 14 minggu setelah infeksi:

a. Reaksi imunologi (lokal)

Kuman TB memasuki alveoli dan ditangkap oleh makrofag dan kemudian berlangsung reaksi antigen–antibodi.

b. Reaksi imunologi (umum)

Delayed hypersensitivity (hasil Tuberkulin tes menjadi positif).

Lesi umumnya sembuh total namun dapat saja kuman tetap hidup dalam lesi tersebut (*dormant*) dan suatu saat dapat aktif kembali. Penyebaran melalui aliran darah atau getah bening dapat terjadi sebelum penyembuhan lesi.

3. Sakit TB

Sekitar 10% orang yang terinfeksi TB akan menjadi sakit TB. Seseorang dengan HIV positif akan meningkatkan kejadian TB melalui proses reaktifasi. TB umumnya terjadi pada paru (TB Paru), namun penyebaran melalui aliran darah atau getah bening dapat menyebabkan terjadinya TB di luar organ paru (TB Ekstra Paru). Apabila penyebaran secara masif melalui aliran darah dapat menyebabkan semua organ tubuh terkena (TB milier). Faktor risiko untuk menjadi sakit TB adalah tergantung dari:

a. Konsentrasi / jumlah kuman yang terhirup.

b. Lamanya waktu sejak terinfeksi.

c. Usia seseorang yang terinfeksi.

d. Tingkat daya tahan tubuh seseorang.

4. Meninggal Dunia

Pasien TB tanpa pengobatan, 50% akan meninggal dan risiko ini meningkat pada pasien dengan HIV positif. Faktor resiko kematian karena TB:

- a. Akibat dari keterlambatan diagnosis.
- b. Pengobatan tidak cukup.
- c. Adanya kondisi kesehatan awal yang buruk atau penyakit penyerta (Kemenkes RI, 2014).

2.1.5 Gejala Klinis Tuberkulosis

Gejala utama tuberkulosis yang terjadi adalah batuk terus menerus dan berdahak selama tiga minggu atau lebih. Gejala tambahan yang sering terjadi yaitu batuk darah atau dahak bercampur darah, sesak nafas, nyeri dada, badan lemas, keletihan, nafsu makan menurun, berat badan menurun, rasa kurang enak badan (malaise), berkeringat malam walaupun tanpa aktifitas fisik, demam meriang lebih dari sebulan (Depkes RI, 2009).

Gejala klinis tuberkulosis dapat dibagi menjadi 2 golongan, yaitu gejala respiratorik (atau gejala organ yang terlibat) dan gejala sistemik.

1. Gejala Respiratorik

Gejala respiratorik ini sangat bervariasi, dari mulai tidak ada gejala sampai gejala yang cukup berat tergantung dari luas lesi. Kadang penderita terdiagnosis pada saat *medical checkup*. Bila bronkus belum terlibat dalam proses penyakit, maka penderita mungkin tidak ada gejala

batuk. Batuk yang pertama terjadi karena iritasi bronkus, dan selanjutnya batuk diperlukan untuk membuang dahak ke luar.

- a. Batuk \geq 3 minggu
- b. Batuk darah
- c. Sesak napas
- d. Nyeri dada

2. Gejala Sistemik

Secara sistemik pada umumnya penderita akan mengalami demam, demam tersebut berlangsung pada waktu sore dan malam hari, disertai dengan keluar keringat dingin meskipun tanpa kegiatan, kemudian kadang hilang. Gejala ini akan timbul lagi beberapa bulan seperti demam influenza biasa dan kemudian juga seolah-olah sembuh (tidak demam lagi). Gejala lain adalah *malaise* (seperti perasaan lesu) yang bersifat berkepanjangan kronik, disertai rasa tidak enak badan, lemah dan lesu, pegal-pegal, nafsu makan berkurang, badan semakin kurus, pusing, serta mudah lelah.

- a. Demam
- b. Gejala sistemik lain: malaise, keringat malam, anoreksia, berat badan menurun (Aditama *et al*, 2006).

2.1.6 Diagnosis Tuberkulosis

1. Pemeriksaan Bakteriologi

Pemeriksaan bakteriologik untuk menemukan kuman tuberkulosis mempunyai arti yang sangat penting dalam menegakkan diagnosis. Bahan untuk pemeriksaan bakteriologik ini dapat berasal dari dahak, cairan pleura, *liquor cerebrospinal*, bilasan bronkus, bilasan lambung, kurasan bronkoalveolar (bronchoalveolar lavage/BAL), urin, faeces dan jaringan biopsi (termasuk biopsi jarum halus/BJH). Pemeriksaan bakteriologik dari spesimen dahak dan bahan lain (cairan pleura, *liquor cerebrospinal*, bilasan bronkus, bilasan lambung, kurasan bronkoalveolar (BAL), urin, faeces dan jaringan biopsi, termasuk BJH) dapat dilakukan dengan cara pemeriksaan mikroskopik dan biakan kuman (Aditama *et al*, 2006).

a. Pemeriksaan Mikroskopis

Pemeriksaan 3 spesimen (SPS) dahak secara mikroskopis nilainya identik dengan pemeriksaan dahak secara biakan. Pemeriksaan dahak mikroskopis dinilai lebih efisien, mudah, murah, bersifat spesifik dan dapat dilaksanakan di semua unit laboratorium fasilitas pelayanan kesehatan (fasyankes) yang memiliki mikroskop dan tenaga mikroskopis TB terlatih (Kemenkes RI, 2012). Pemeriksaan sputum BTA secara mikroskopis masih merupakan standar emas yang dilakukan sampai saat ini. Pemeriksaan sputum untuk penegakan diagnosis dilakukan dengan mengumpulkan 3 sampel dahak yang

dikumpulkan dalam dua hari kunjungan yang berurutan berupa sewaktu-pagi-sewaktu (SPS). Hasil positif dapat diperoleh jika didapatkan basil sebanyak 104/ml sputum atau minimal 5000/ml sputum. Teknik mikroskopis BTA dapat dilakukan dalam waktu relatif cepat, tetapi terkadang bermasalah dalam pengumpulan sputum dari penderita. Tidak semua penderita TB terutama TB paru dapat mengeluarkan basil TB ke dalam sputumnya. Kekurangan dari pemeriksaan mikroskopis BTA yaitu Pemeriksaan ini tidak dapat membedakan kuman penyebab TB dengan spesies kuman *Mycobacterium* yang lain (Meita & Lisyani, 2014).

b. Biakan Kuman

Pemeriksaan biakan *M.tuberculosis* dilakukan dengan metode konvensional. Melakukan biakan dimaksudkan untuk mendapatkan diagnosis pasti, dan dapat mendeteksi *M. tuberculosis* dan juga *Mycobacterium other than tuberculosis* (MOTT). Pemiakan *M. tuberculosis* dapat dilakukan di berbagai medium seperti medium agar semisintetik, medium telur inspissated (misalnya Lowenstein Jensen). Pemiakan yang paling sering adalah dengan menggunakan media Lowenstein Jensen. Medium ini mengandung malakit hijau untuk menghambat bakteri lain dan lama pertumbuhannya kurang lebih selama 3-6 minggu (Aditama *et al*, 2006). Diagnosis TB melalui pemeriksaan biakan kuman merupakan metode baku emas (*gold standar*). Pemeriksaan biakan kuman memerlukan waktu lebih lama

(paling cepat sekitar 6 minggu) dan harus dikerjakan di laboratorium dengan peralatan khusus (Kemenkes RI, 2012).

2. Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan standar ialah foto toraks PA dengan atau tanpa foto lateral. Pemeriksaan lain atas indikasi : foto apiko-lordotik, oblik, CT-Scan. Pada pemeriksaan foto toraks, tuberkulosis dapat memberi gambaran bermacam-macam bentuk (multiform).

Gambaran radiologik yang dicurigai sebagai lesi TB aktif :

- a. Bayangan berawan / nodular di segmen apikal dan posterior lobus atas paru dan segmen superior lobus bawah
- b. Kaviti, terutama lebih dari satu, dikelilingi oleh bayangan opak berawan atau nodular
- c. Bayangan bercak milier
- d. Efusi pleura unilateral (umumnya) atau bilateral (jarang)

Gambaran radiologik yang dicurigai lesi TB inaktif :

- a. Fibrotik pada segmen apikal dan atau posterior lobus atas
- b. Kalsifikasi atau fibrotik
- c. Kompleks ranke
- d. Fibrotoraks/Fibrosis parenkim paru dan atau penebalan pleura

(Aditama *et al*, 2006).

3. Pemeriksaan Molekuler *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

Teknik amplifikasi gen untuk mengidentifikasi dan secara langsung dapat mendeteksi keberadaan kuman TB baik dari isolat maupun dari bahan sediaan spesimen klinik makin berkembang dengan digunakannya metode PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Teknik amplifikasi gen sangat sensitif karena dalam kondisi yang berbeda dibawah standar sekalipun masih dapat mendeteksi keberadaan kuman walau jumlahnya hanya 1–10 kuman. Perkembangan yang lebih baik dan cukup bermakna terhadap diagnosis TB adalah teknik amplifikasi asam nukleat (*Nucleic Acid Amplification, NAA*). Salah satu teknik NAA ini adalah teknik PCR, beberapa teknik PCR yang dikembangkan adalah PCR konvensional, *Nested PCR* dan *RT-PCR*. Target gen yang sering digunakan adalah *MPB 64, TRC 4, IS 1081, div R, 38 kDa* dan *GC repeats* (Katoch, 2004).

4. Pemeriksaan Serologis

Pemeriksaan serologis untuk tuberkulosis pertama kali ditemukan oleh Arloing pada tahun 1898 dengan tehnik hemaglutinasi. Pemeriksaan serologis TB Paru sampai saat ini berkembang dengan pesat dan menggunakan prinsip reaksi antigen-antibodi (Okuda *et al*, 2004). Beberapa uji serologi yang digunakan antara lain :

a. *Enzym Linked Immunosorbent Assay* (ELISA)

Teknik ini merupakan salah satu uji serologi yang dapat mendeteksi respon humoral berupa proses antigen-antibodi yang terjadi (Aditama *et al*, 2006). Prinsip dari pemeriksaan ELISA adalah reaksi antigen-

antibodi (Ag-Ab) dimana setelah penambahan konjugat yaitu antigen atau antibodi yang dilabel enzim dan substrat akan terjadi perubahan warna. Perubahan warna ini yang akan diukur intensitasnya dengan alat pembaca yang disebut spektrofotometer atau *ELISA reader* dengan menggunakan panjang gelombang tertentu (Ahmed *et al*, 2008).

b. Uji *Immunochromatographic Tuberculosis* (ICT-TB)

Teknik baru dalam menegakkan diagnosis TB adalah dengan menggunakan *Immunochromatography Tuberculosis* (ICT-TB) yang merupakan uji serologis yang cepat dan sederhana serta mudah dalam pengoperasiannya. Prinsip kerja ICT-TB ini adalah reaksi antigen pada alat yang akan berikatan dengan anti-TB dari sampel penderita yang dikonjugasikan ke partikel halus berwarna, yaitu *colloidal gold* (merah) sebagai pelabel. Partikel tersebut sangat halus (1–20 nm) sehingga daya migrasinya kuat dan dalam waktu yang sangat singkat dapat mencapai garis atau antigen pengikat dan menimbulkan sinyal warna yang spesifik. Kompleks imun yang terbentuk kemudian akan mengalir melalui membran (nitroselulose) yang dilapisi oleh penangkap terhadap antigen mikroba yang sama (Meita & Lisyani, 2014).

c. Uji Peroksidase Anti Peroksidase (PAP)

Uji ini merupakan salah satu jenis uji yang mendeteksi reaksi serologis yang terjadi. Uji serologis imunoperoksidase menggunakan

alat histogen imunoperoksidase staning untuk menentukan adanya IgG spesifik terhadap kuman TB terjadi (Aditama *et al*, 2006).

d. Uji Mycodot

Uji ini mendeteksi antibodi antimikobakterial di dalam tubuh manusia. Uji ini menggunakan antigen lipoarabinomannan (LAM) yang direkatkan pada suatu alat yang berbentuk sisir plastik. Alat ini kemudian dicelupkan ke dalam serum penderita, dan bila di dalam serum tersebut terdapat antibodi spesifik anti LAM dalam jumlah yang memadai yang sesuai dengan aktivitas penyakit, maka akan timbul perubahan warna pada alat yang dapat di deteksi dengan mudah terjadi (Aditama *et al*, 2006).

Antigen *M. tuberculosis* di dalam serum manusia atau plasma dapat dideteksi keberadaanya pada serum penderita pada 1-2 bulan setelah infeksi kuman *M. tuberculosis*. *M. tuberculosis* memiliki dinding sel untuk melindungi dirinya. Kapsul yang menyelubungi kuman ini memiliki struktur protein yang bergabung dengan unsur lain membentuk antigen yang nantinya akan dikenali oleh tubuh untuk membentuk sistem pertahanan yang akan digunakan untuk mengaktifkan sel-sel imunitas dan komplemen. Pada beberapa isolat antigen *M. tuberculosis* yang didapat memiliki beberapa antigen yang berbeda satu sama lain, hal ini menimbulkan antibodi yang berbeda timbul dari pasien yang diteliti (Okuda *et al*, 2004).

Beberapa jenis antigen yang terdapat pada dinding sel *M. tuberculosis* antara lain *Tuberculous Glycolipid* (TBGL); *Lipoarabinomannan* (LAM); *Antigen-60* (A60); golongan trehalose yang mengandung glycolipid, seperti *2,3-di-asiltrehalose*, *2,3,6-triasiltrehalose*, *cord factor (6,6'-dimycolate)*, dan *sulfolipid I* (SL-I). Setiap antigen ini akan memicu timbulnya imunoglobulin yang berbeda. Hal ini dipengaruhi oleh karena respon HLA manusia. Terkadang reaksi silang tidak bisa dielakkan dalam melakukan tes serologis. Sering kali hal ini menimbulkan reaksi *false-positif*, hal ini dikarenakan infeksi TB Paru yang bersifat laten. Okuda dkk, 2004 melakukan penelitian dengan menggunakan semua antigen ini akan tetapi, penggunaan antigen-60 sebagai tes sudahlah cukup (Okuda *et al*, 2004). Pada beberapa penelitian di dapatkan antigen 38-kDa merupakan antigen yang terbaik (Perkins *et al*, 2003).

IgG anti TB di tubuh manusia dihasilkan oleh sel plasma yang merupakan hasil diferensiasi dari Sel B limfosit. IgG merupakan suatu protein globulin yang berfungsi sebagai sistem kekebalan tubuh humoral manusia yang spesifik untuk antigen tertentu. Fungsi utama dari Immunoglobulin adalah mengikat dan menghancurkan antigen dan sebagai aktivator dari komplemen yang akan menghasilkan proses opsonisasi. Proses pembentukan IgG pertama-tama diawali oleh destruksi kuman TB oleh makrofag. Proses ini mula-mula terhambat dikarenakan mekanisme kuman TB di dalam menghindari proses fagositosis. Proses

dari pengenalan antigen sangat dipengaruhi jumlah kuman yang ada di dalam tubuh, jika kuman terdapat di luar sel seperti yang dijumpai pada pasien dengan BTA positif, akan menghasilkan proses imunologi humoral yang lebih banyak dibandingkan jika pada pasien dengan kuman yang kebanyakan terdapat di intraseluler karena lebih seringnya kontak dengan bakteri. Proses pembentukan antibodi ini lebih berguna karena dapat melawan kuman di luar sel (Palomino *et al*, 2007).

2.2 *GeneXpert MTB*

Teknologi pemeriksaan molekuler dalam mendiagnosis TB sudah digunakan sejak beberapa waktu lalu, namun demikian metode yang digunakan terlalu kompleks untuk pemeriksaan rutin di Negara berkembang. Tahapan pengolahan spesimen dan ekstraksi DNA mempersulit implementasi di Negara dengan sumber daya terbatas. Pemeriksaan *GeneXpert MTB* merupakan pemeriksaan molekuler dengan teknologi *Nucleic Acid Amplification Technology* (NAAT) yang dapat mendiagnosis TB dalam waktu 2 jam. *MTB Genexpert* merupakan satu-satunya pemeriksaan molekuler yang mencakup seluruh elemen reaksi yang diperlukan termasuk seluruh reagen yang diperlukan untuk proses PCR di dalam satu *cartridge*. Pemeriksaan *GeneXpert MTB* mampu mendeteksi DNA MTB kompleks secara kualitatif dari spesimen langsung. Prinsip kerja dari pemeriksaan ini yaitu deteksi molekuler berbasis *Nested Real-Time PCR* untuk diagnosis TB. Primer PCR yang digunakan mampu mengamplifikasi sekitar 81 bp daerah inti gen *rpoB*. Pemeriksaan *GeneXpert MTB* dilakukan dengan

mesin/alat *GeneXpert*, menggunakan system otomatis yang mengintegrasikan proses purifikasi spesimen, amplifikasi asam nukleat dan deteksi sekuen target. Sistem tersebut terdiri atas mesin/alat *GeneXpert*, komputer dan perangkat lunak. Setiap pemeriksaan menggunakan *cartridge* sekali pakai dan dirancang untuk meminimalkan kontaminasi silang (Kemenkes RI, 2015).

2.3 *Immunochromatographic Tuberculosis (ICT-TB)*

Uji *Immunochromatographic Tuberculosis (ICT-TB)* adalah uji serologis untuk mendeteksi antibodi *M. tuberculosis* dalam serum. Uji ICT tuberkulosis merupakan uji diagnostik TB yang menggunakan 5 antigen spesifik yang berasal dari membran sitoplasma *M. tuberculosis*, diantaranya antigen *M.tb* 38 kDa (Aditama *et al*, 2006).

Antigen *M.tb* 38 kDa yang di sekresikan oleh *M. Tuberculosis* diendapkan dalam bentuk garis melintang pada membran immunokromatografi strip tes, tes ini mendeteksi adanya antibodi immunoglobulin G (*IgG*) terhadap antigen tersebut (Fatima, 2009). Prinsip kerja ICT–TB ini adalah reaksi antigen pada alat yang akan berikatan dengan anti-TB dari sampel penderita yang dikonjugasikan ke partikel halus berwarna, yaitu *colloidal gold* (merah) sebagai pelabel. Partikel tersebut sangat halus (1–20 nm) sehingga daya migrasinya kuat dan dalam waktu yang sangat singkat dapat mencapai garis atau antigen pengikat dan menimbulkan sinyal warna yang spesifik. Kompleks imun yang terbentuk

kemudian akan mengalir melalui membran (nitroselulose) yang dilapisi oleh penangkap terhadap antigen mikroba yang sama (Meita & Lisyani, 2014).

2.4 Sensitivitas dan Spesifisitas

2.4.1 Sensitivitas

Sensitivitas adalah kemampuan tes untuk menunjukkan individu mana yang menderita sakit dari seluruh populasi yang benar-benar sakit.

Positive predictive value (PPV) atau nilai ramal positif (NRP) adalah proporsi pasien yang tes nya positif dan betul menderita sakit, yang artinya “Jika tes seseorang positif, berapa probabilitas dia betul-betul menderita penyakit?” Rumus: $PPV = a/(a+b)$ (Akobeng, 2007).

Keterangan = a : Positif benar

b : Positif semu

2.4.2 Spesifisitas

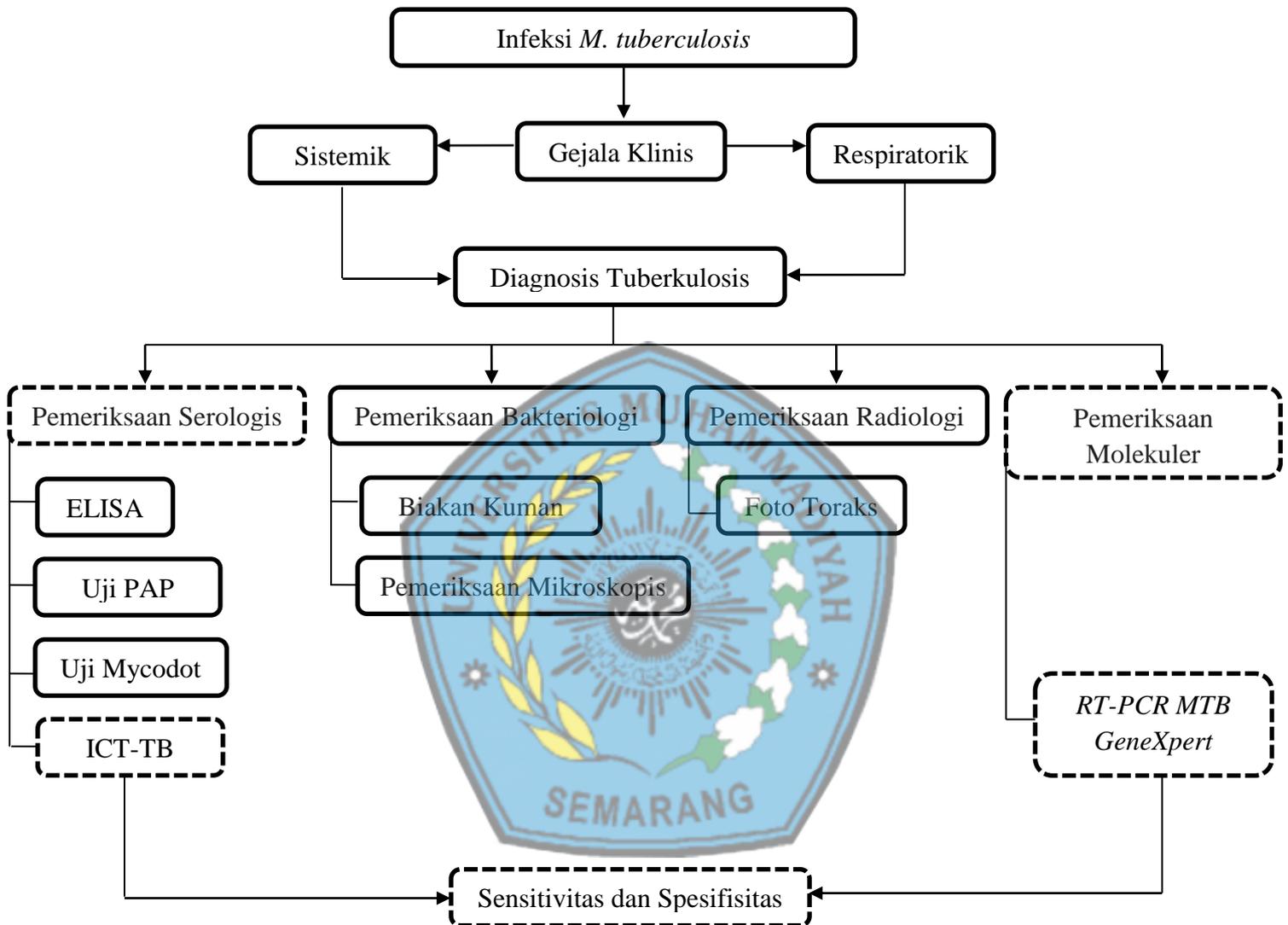
Spesifisitas adalah kemampuan tes untuk menunjukkan individu mana yang tidak menderita sakit dari mereka yang benar-benar tidak sakit.

Negative predictive value (NPV) atau nilai ramal negatif (NRN) adalah proporsi pasien yang tes nya negatif dan betul-betul tidak menderita sakit, bisa juga dikatakan “Jika tes seseorang negatif, berapa probabilitas dia betul-betul tidak menderita penyakit?” Rumus: $NPV = d/(c+d)$ (Akobeng, 2007).

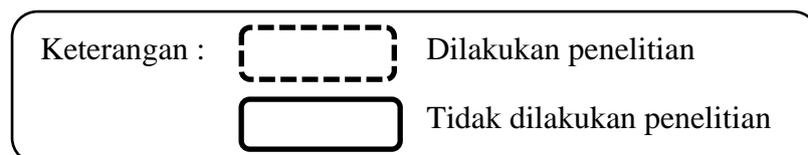
Keterangan = c : Negatif semu

d : Negatif benar

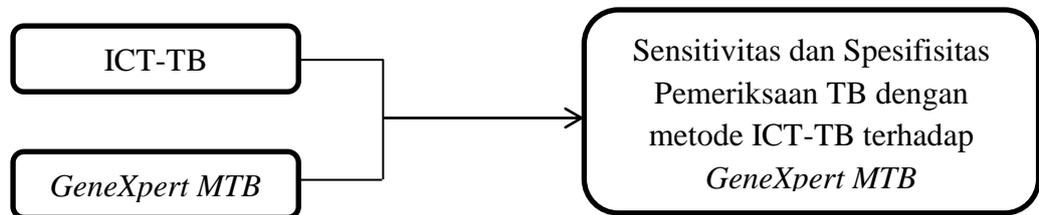
2.5 Kerangka Teori



Gambar 1.1 Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep



Gambar 1.2 Kerangka Konsep

