

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Tuberkulosis

Ilmuwan Robert Koch telah menemukan kuman tuberkulosis pada tahun 1882 yang dikenal dengan nama *Mycobacterium tuberculosis* yang merupakan penyebab penyakit tuberkulosis (Widoyono, 2011). Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang biasanya menyerang paru, kemudian menyerang ke semua bagian tubuh. Infeksi biasanya terjadi 2-10 minggu. setelah 10 minggu, akan muncul manifestasi penyakit gangguan, ketidakefektifan respon imun (Wahdi *et al.* 2021). TB paru merupakan bentuk yang paling sering dijumpai, yaitu sekitar 80% yang menyerang jaringan paru (Naga, 2012).

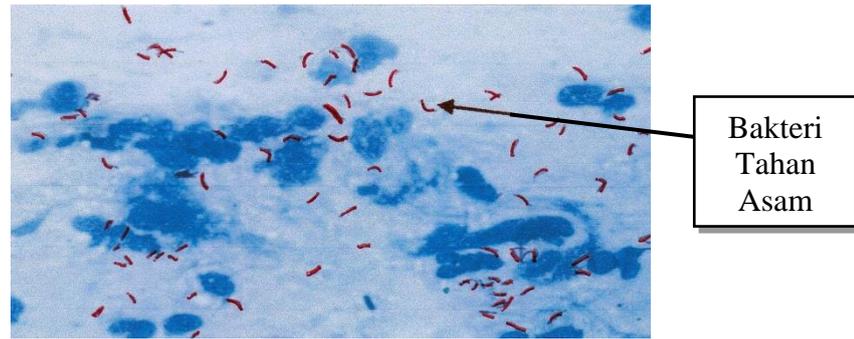
TB paru secara khas ditandai dengan pembentukan granuloma dan menimbulkan nekrosis jaringan. Penyakit ini bersifat menahun dan dapat menular dari penderita kepada orang lain (Manurung *et al.* 2013). Kuman tuberkulosis masuk ke dalam tubuh melalui udara (*droplet nuclei*) ketika penderita TB paru batuk dan percikan ludah yang mengandung bakteri tersebut terhirup oleh orang lain saat bernapas dan basil tuberkulosis terhisap ke dalam paru orang sehat dengan masa inkubasi 3-6 bulan (Widoyono, 2011).

a. Morfologi Bakteri Tuberkulosis

Mycobacterium tuberculosis termasuk bakteri aerob yang menginfeksi jaringan yang memiliki kandungan oksigen yang tinggi (Dewi, 2019).

Klasifikasi *Mycobacterium tuberculosis* sebagai berikut :

Kingdom	: Plant
Phylum	: Actinobacteria
Ordo	: Actinomycetales
Sub Ordo	: Corynebacterinea
Family	: Mycobacteriaceae
Genus	: Mycobacterium
Spesies	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Buntuan, 2014)



Sumber : Kemenkes RI, 2012

Gambar 2.1 Pemeriksaan mikroskopis *Mycobacterium tuberculosis* perbesaran 1000x

Mycobacterium tuberculosis penyebab penyakit tuberkulosis memiliki ukuran 0,5-4 x 0,3-0,6 μm dengan bentuk batang tipis, lurus atau sedikit bengkok, tidak memiliki kapsul, tetapi memiliki lapisan luar yang tebal yang terdiri dari lipid (Noor, 2013). Dinding sel *M. tuberculosis* kaya akan lipid dan lapisan tebal peptidoglikan yang mengandung asam mikolat yang menyebabkan pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* menjadi lambat (Wahdi *et al.* 2021). Kuman *Mycobacterium tuberculosis* memiliki sifat istimewa, yaitu mampu bertahan terhadap pencucian warna dengan asam alkohol, sehingga disebut basil tahan asam (BTA). Kuman ini juga mampu bertahan terhadap zat kimia dan fisik. *Mycobacterium tuberculosis* juga tahan dalam keadaan kering dan dingin, bersifat dorman dan aerob. Bakteri tuberkulosis akan mati pada pemanasan 100°C selama 5-10 menit dan dengan alcohol 70-95% selama 15-30 detik. Bakteri ini tahan selama 1-2 jam di udara terutama di tempat yang lembab dan gelap, namun tidak tahan terhadap sinar matahari atau aliran udara (Noor, 2013).

b. Epidemiologi

Tuberkulosis (TB) merupakan penyebab utama kematian dari agen infeksius di dunia. Tahun 2020 diperkirakan sebanyak 9,9 juta orang terserang TB, setara dengan 127 kasus per 100.000 penduduk. Jumlah orang yang meninggal karena TB di tahun 2020 mengalami peningkatan yaitu ditingkat global maupun regional. Pandemi COVID-19 telah menjadikan jumlah orang yang meninggal karena TB meningkat, penyebab peningkatan kematian global oleh TB salah satunya diakibatkan oleh gangguan diagnosis dan pengobatan, secara resmi penyebab kematian global yang disebabkan oleh TB sebanyak 1,3 juta jiwa (WHO, 2021). Penyakit TB paru menyerang sebagian besar kelompok masyarakat dengan sosial

ekonomi rendah dan prevalensinya lebih tinggi pada daerah perkotaan daripada pedesaan. Penyakit ini menyerang semua golongan usia dan jenis kelamin. Anak yang pernah terinfeksi TBC mempunyai risiko menderita penyakit ini sepanjang hidupnya sebesar 10% (Widoyono, 2011).

Penyakit tuberkulosis paru di Indonesia masih menjadi masalah Kesehatan masyarakat. Tahun 2020 Indonesia berada pada peringkat ke-2 dengan penderita TB tertinggi di dunia setelah India. Jumlah kasus tuberkulosis yang ditemukan di Indonesia pada saat itu sebanyak 351.936 kasus. Profil kesehatan Indonesia tahun 2020 menggambarkan persentase penyakit TB yang menyerang semua golongan jenis kelamin dan kelompok usia. Menurut jenis kelamin, jumlah kasus pada laki-laki lebih tinggi 1,4 kali daripada perempuan baik secara nasional maupun pada setiap provinsi di seluruh Indonesia, kemudian menurut kelompok usia, pada kelompok usia 45-54 tahun sebesar 17,3% diikuti kelompok usia 25-34 sebesar 16,8% dan pada kelompok usia 15-24 tahun sebesar 16,7%. Tahun 2020 angka keberhasilan pengobatan semua kasus minimal 90,0% dari keseluruhan, angka kesembuhan hanya mencapai 82,7% (Kemenkes RI, 2020).

Faktor sosial seperti besarnya angka pengangguran, rendahnya tingkat pendidikan, dan pendapatan per kapita, kondisi sanitasi, papan, sandang, pangan yang tidak memadai yang berakibat pada tingginya risiko masyarakat terjangkit TB (Permenkes No. 67 Tahun 2016).

c. Penularan

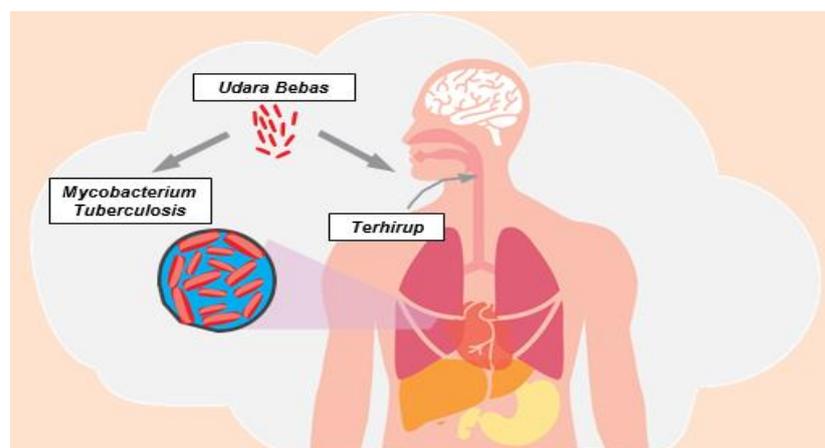
Sumber penularan adalah pasien TB positif yang mengandung kuman TB dalam dahaknya pada waktu batuk atau bersin, pasien menyebarkan kuman ke udara dalam bentuk percikan dahak (droplet nuclei / percik renik). Infeksi akan terjadi apabila seseorang menghirup udara yang mengandung percikan dahak yang infeksius. Sekali batuk dapat menghasilkan sekitar 3000 percikan dahak yang mengandung kuman sebanyak 0-3500 *M.tuberculosis*. Sedangkan kalau bersin dapat mengeluarkan sebanyak 4500–1.000.000 *M.tuberculosis* (Permenkes No. 67 Tahun 2016).

Penularan biasanya terjadi di dalam ruangan saat percikan berada dalam waktu yang lama. Ventilasi udara mampu mengurangi jumlah percikan, sementara sinar matahari langsung mampu membunuh kuman. Basil tuberkulosis dalam

percikan dapat bertahan selama beberapa jam dalam keadaan yang gelap dan lembab. Daya penularan seorang pasien ditentukan oleh banyaknya kuman yang dikeluarkan dari parunya. Makin tinggi derajat kepositifan hasil pemeriksaan dahak, maka makin menular pasien tersebut. Faktor yang memungkinkan seseorang terpajan kuman TB ditentukan oleh konsentrasi percikan dalam udara dan lamanya menghirup udara tersebut (Marlinae *et al.* 2019).

Beberapa ahli mengatakan bahwa air ludah juga bisa menjadi media perantara. Secara tidak langsung dapat juga melalui debu, alat makan dan minum yang mengandung kuman TBC. Selain itu kuman TBC dapat bertahan dan menyebar melalui air. Kuman yang masuk ke dalam tubuh akan membelah diri atau berkembang biak (Kristanti, 2009). Selain itu, merokok dapat menurunkan daya tahan dari paru-paru, sehingga akan mempermudah terkena TBC. Penyakit ini bersifat menahun atau kronis sehingga gejala klinisnya baru muncul jika sudah parah (Novel, 2015).

Bakteri masuk ke dalam tubuh manusia melalui saluran pernapasan dan bisa menyebar ke bagian tubuh lain melalui peredaran darah, pembuluh limfe, atau langsung ke organ terdekatnya. Setiap satu BTA positif akan menularkan kepada 10-15 orang. Sehingga memungkinkan setiap kontak untuk tertular TBC adalah 17%. Hasil studi lainnya melaporkan bahwa kontak terdekat misalnya keluarga serumah akan dua kali lebih berisiko dibandingkan kontak biasa atau tidak serumah (Widoyono, 2011).



Sumber : TB Indonesia, 2021

Gambar 2.3 Alur penularan bakteri *Mycobacterium tuberculosis*

d. Patogenesis

Paru merupakan jalan masuk lebih dari 98% kasus infeksi TB, karena ukurannya yang sangat kecil, kuman TB dalam percik renik (droplet nuclei) yang terhirup, dapat mencapai alveolus. Masuknya kuman TB ini akan segera diatasi oleh mekanisme imunologis non spesifik. Makrofag alveolus akan menfagosit kuman TB dan biasanya sanggup menghancurkan sebagian besar kuman TB. Akan tetapi, pada sebagian kecil kasus, makrofag tidak mampu menghancurkan kuman TB dan kuman akan bereplikasi dalam makrofag. Kuman TB dalam makrofag yang terus berkembang biak, akhirnya akan membentuk koloni di tempat tersebut. Lokasi pertama koloni kuman TB di jaringan paru disebut Fokus Primer Gohn (Werdhani, 2002). Masa inkubasi adalah waktu yang diperlukan sejak mulai terinfeksi sampai menjadi sakit, diperkirakan sekitar 6 bulan (Hardjoeno *et al.* 2007).

1) Infeksi Primer

Infeksi primer terjadi saat seorang terpapar pertama kali dengan bakteri TBC. Infeksi dimulai saat bakteri TBC berhasil berkembang biak dengan cara pembelahan diri di paru, yang mengakibatkan peradangan di dalam paru. Waktu antara terjadinya infeksi sampai pembentukan kompleks primer adalah sekitar 4-6 minggu. Kelanjutan setelah terjadinya infeksi primer tergantung dari banyaknya bakteri yang masuk dan besarnya respon daya tahan tubuh (imunitas seluler). Pada umumnya reaksi daya tahan tubuh tersebut dapat menghentikan perkembangan bakteri TBC. Meskipun demikian, ada beberapa kasus yang bakterinya akan tetap menetap sebagai bakteri persisten atau dorman (Hardjoeno *et al.* 2007).

2) TBC Pasca Primer (*Post Primary TBC*)

Tuberkulosis pasca primer biasanya terjadi beberapa bulan atau tahun sesudah infeksi primer, misalnya karena daya tahan tubuh menurun akibat terinfeksi HIV atau status gizi yang buruk. Ciri khas dari tuberkulosis pasca primer adalah kerusakan paru yang luas dengan terjadinya kavitas atau efusi pleura (Hardjoeno *et al.* 2007).

e. Gejala Klinis

Stadium awal penyakit TB paru tidak menunjukkan tanda dan gejala yang spesifik. Namun seiring dengan perjalanan penyakit, jaringan parunya akan

mengalami kerusakan, sehingga dapat meningkatkan produksi sputum yang ditunjukkan dengan seringnya penderita batuk sebagai kompensasi pengeluaran dahak. Selain itu, penderita dapat merasa letih, lemah, berkeringat pada malam hari dan mengalami penurunan berat badan (Manurung *et al.* 2013).

Gejala utama pasien TB paru adalah batuk berdahak selama 2-3 minggu atau lebih. Batuk dapat diikuti dengan gejala tambahan yaitu dahak bercampur darah, batuk darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, demam lebih dari satu bulan. Setiap orang yang datang ke UPK (unit pelayanan kesehatan) dengan gejala tersebut, dianggap sebagai tersangka (suspek) pasien TB paru dan perlu dilakukan pemeriksaan dahak secara mikroskopis langsung (Permenkes No. 67 Tahun 2016). Gejala tuberkulosis terbagi menjadi dua golongan yaitu :

1) Gejala Sistemik

a) Demam

Demam merupakan gejala pertama dari tuberkulosis paru, biasanya timbul pada sore dan malam hari disertai dengan keringat mirip demam influenza yang segera mereda. Tergantung dari daya tahan tubuh dan virulensi kuman, serangan demam dapat terjadi setelah 3 bulan, 6 bulan, 9 bulan. Demam dapat mencapai suhu tinggi yaitu 40-41°C.

b) Malaise

Tuberkulosis bersifat radang menahun, maka dapat terjadi rasa tidak enak badan, pegal-pegal, nafsu makan berkurang, badan makin kurus, sakit kepala, mudah lelah dan pada wanita kadang-kadang dapat terjadi gangguan siklus haid.

2) Gejala Respiratorik

a) Batuk

Batuk timbul apabila proses penyakit telah melibatkan bronkhus. Batuk awalnya terjadi karena iritasi bronkhus, selanjutnya akibat adanya peradangan pada bronkhus batuk akan menjadi produktif. Batuk ini berfungsi untuk membuang produk-produk ekskresi peradangan berupa dahak. Dahak dapat bersifat mukoid atau purulent.

b) Batuk Darah

Batuk darah terjadi akibat pecahnya pembuluh darah. Berat dan ringannya

batuk darah yang timbul, tergantung dari besar kecilnya pembuluh darah yang pecah. Batuk darah tidak selalu timbul akibat pecahnya aneurisma pada dinding kavitas, tetapi dapat terjadi karena ulserasi pada mukosa bronkhus. Dengan strategi baru DOTS (*directly observed treatment shortcourse*) gejala utamanya adalah batuk berdarah selama 3 minggu terus menerus atau lebih. Berdasarkan keluhan tersebut, seseorang sudah dapat ditetapkan sebagai tersangka.

c) Sesak Nafas

Gejala ini ditemukan pada penyakit yang lanjut dengan kerusakan paru yang luas dan ditemukan pada awal gejala penyakit.

d) Nyeri Dada

Gejala ini timbul apabila sistem syaraf yang terdapat di pleura terkena, gejala ini dapat bersifat lokal atau pleuritik (Manurung *et al.* 2013).

f. Faktor Risiko Terjadinya Tuberkulosis

1) Kuman penyebab TB

- a) Pasien TB dengan BTA positif lebih besar risiko menimbulkan penularan dibandingkan dengan BTA negative
- b) Makin tinggi jumlah kuman dalam percikan dahak, makin besar risiko terjadi penularan
- c) Makin lama dan makin sering terpapar dengan kuman, makin besar risiko terjadi penularan

2) Faktor usia dan jenis kelamin

- a) Kelompok paling rentan tertular TB adalah kelompok usia dewasa muda yang juga merupakan kelompok usia produktif
- b) Menurut hasil survei prevalensi TB, Laki-laki lebih banyak terkena TB dari pada wanita

3) Daya tahan tubuh

Apabila daya tahan tubuh seseorang menurun oleh karena sebab apapun, misalnya usia lanjut, ibu hamil, koinfeksi dengan HIV, penyandang diabetes mellitus, gizi buruk, keadaan immuno-suppressive, bilamana terinfeksi dengan *M.tuberculosis*, lebih mudah jatuh sakit.

- 4) Faktor perilaku
 - a) Batuk dan cara membuang dahak pasien TB yang tidak sesuai etika akan meningkatkan paparan kuman dan risiko penularan
 - b) Merokok meningkatkan risiko terkena TB paru sebanyak 2,2 kali
 - c) Sikap dan perilaku pasien TB tentang penularan, bahaya, dan cara pengobatan
- 5) Faktor lingkungan
 - a) Lingkungan perumahan padat dan kumuh akan memudahkan penularan TB
 - b) Ruang dengan sirkulasi udara yang kurang baik dan tanpa cahaya matahari akan meningkatkan risiko penularan
 - c) TB banyak menyerang kelompok sosial ekonomi rendah (Permenkes No. 67 Tahun 2016)
- 6) Status gizi

Kekurangan kalori, protein, vitamin, zat besi, dan lain-lain (malnutrisi), akan mempengaruhi daya tahan tubuh seseorang, sehingga rentan terhadap berbagai penyakit termasuk tuberkulosis paru (Naga, 2012).

g. Diagnosis Laboratorium

Penegakkan diagnosis penyakit tuberkulosis dilakukan pemeriksaan laboratorium untuk menemukan BTA positif, yaitu:

- 1) Pemeriksaan Bakteriologi
 - a) Pemeriksaan dahak mikroskopis langsung

Pemeriksaan laboratorium untuk menemukan BTA positif. Metode pemeriksaan dahak dengan pemeriksaan mikroskopis membutuhkan ± 5 mL dahak dan biasanya menggunakan pewarnaan Ziehl Neelson (ZN) untuk menemukan Bakteri Tahan Asam (BTA) positif secara mikroskopis. Bila dari dua kali pemeriksaan didapat hasil BTA positif, maka pasien tersebut dinyatakan positif mengidap tuberkulosis paru (Widoyono, 2011).

Pemeriksaan dahak berfungsi untuk menegakkan diagnosis, juga untuk menentukan potensi penularan dan menilai keberhasilan pengobatan. Pemeriksaan dahak untuk penegakkan diagnosis dilakukan dengan mengumpulkan 2 contoh uji dahak yaitu:

S (Sewaktu): dahak ditampung di fasilitas pelayanan kesehatan (fasyankes).

P (Pagi): dahak ditampung pada pagi segera setelah bangun tidur. Dapat dilakukan dirumah pasien atau di bangsal rawat inap jika pasien menjalani rawat inap (Permenkes No. 67 Tahun 2016).

Cara mengeluarkan dahak yang benar :

1. Untuk mengumpulkan sampel dahak, pasien akan diberikan wadah khusus dari plastik steril. Untuk mengeluarkan dahak, terlebih dahulu pasien menghirup napas dalam-dalam dan menahannya selama sekitar lima detik. Setelah ditahan, napas kemudian dikeluarkan secara perlahan. Ulangi langkah menghirup napas, kemudian batuk dengan keras hingga dahak naik ke mulut. Dahak yang sudah ada di mulut kemudian dikeluarkan ke dalam wadah plastik yang sudah disediakan dan ditutup rapat (Dewi, 2019).
2. Bila dahak sulit dikeluarkan, dapat dilakukan hal sebagai berikut :
 - a. Lakukan olahraga ringan kemudian menarik nafas dalam beberapa kali. bila terasa akan batuk, nafas ditahan selama mungkin lalu dibatukan.
 - b. Meminum air hangat atau teh hangat, air hangat dapat membantu mengencerkan dahak sekaligus memberi sensasi melegakan.
 - c. Bila dahak masih sulit keluar, diberikan obat ekspektoran seperti glyceryl guaiacolat dengan dosis 200mg. Obat ini bermanfaat untuk mengencerkan dahak agar mudah keluar dan melegakan tenggorokan.

Pelaporan hasil pemeriksaan mikroskopis dengan mengacu kepada skala IUATLD (*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*) adalah sebagai berikut :

Negatif	: tidak ditemukan BTA dalam 100 lapang pandang
Scanty	: ditemukan 1-9 BTA dalam 100 lapang pandang (tuliskan jumlah BTA yang ditemukan)
1+	: ditemukan 10-99 BTA dalam 100 lapang pandang
2+	: ditemukan 1-10 BTA setiap 1 lapang pandang (periksa minimal 50 lapang pandang)
3+	: ditemukan ≥ 10 BTA dalam 1 lapang pandang (periksa minimal 20 lapang pandang)

b) Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM)

Pemeriksaan tes cepat molekuler dengan metode Xpert MTB/RIF. TCM merupakan sarana untuk penegakan diagnosis, namun tidak dapat dimanfaatkan untuk evaluasi hasil pengobatan.

c) Pemeriksaan Biakan

Pemeriksaan biakan dapat dilakukan dengan media padat (*Lowenstein-Jensen*) dan media cair (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) untuk identifikasi *Mycobacterium tuberculosis* (M.TB). Pemeriksaan tersebut diatas dilakukan disarana laboratorium yang terpantau mutunya. Untuk menjamin hasil pemeriksaan laboratorium, diperlukan contoh uji dahak yang berkualitas. Pada faskes yang tidak memiliki akses langsung terhadap pemeriksaan TCM, biakan, dan uji kepekaan, diperlukan sistem transportasi contoh uji. Hal ini bertujuan untuk menjangkau pasien yang membutuhkan akses terhadap pemeriksaan tersebut serta mengurangi risiko penularan jika pasien bepergian langsung ke laboratorium.

2) Pemeriksaan Penunjang Lainnya

(1) Pemeriksaan foto toraks

(2) Pemeriksaan histopatologi pada kasus yang dicurigai TB ekstraparu

3) Pemeriksaan uji kepekaan obat

Uji kepekaan obat bertujuan untuk menentukan ada tidaknya resistensi M.tb terhadap OAT. Uji kepekaan obat tersebut harus dilakukan di laboratorium yang telah lulus uji pemantapan mutu/Quality Assurances (QA), dan mendapatkan sertifikasi nasional maupun internasional (Permenkes No. 67 Tahun 2016).

4) Uji Tuberkulin

Uji tuberkulin bermanfaat untuk membantu menegakkan diagnosis TB pada anak, khususnya jika riwayat kontak dengan pasien TB tidak jelas. Pada anak yang dilakukan penyuntikan uji tuberkulin harus kembali ke dokter 48-72 jam kemudian untuk dilihat hasil penyuntikannya (Manurung *et al.* 2013).

h. Pengobatan Tuberkulosis

Pengobatan tuberkulosis paru menggunakan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) dengan metode *Directly Observed Treatment* (DOTS) (Noor, 2013). Pengobatan tuberkulosis membutuhkan waktu yang lebih lama daripada pengobatan infeksi bakteri lainnya. Antibiotik harus dikonsumsi selama 3-9 bulan secara kontinu dan

teratur. Jenis obat dan lamanya pengobatan bergantung pada usia, tingkat keparahan penyakit, risiko resistansi antibiotik, bentuk tuberkulosis (aktif atau laten), dan lokasi infeksi (Syamsudin & Keban, 2013).

Pengobatan tuberkulosis dibagi menjadi 2 tahap, yaitu :

1) Tahap awal

Pengobatan dilakukan setiap hari. Paduan pengobatan pada tahap ini adalah dimaksudkan untuk menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien dan meminimalisir pengaruh dari sebagian 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.

2) Tahap Lanjutan

Pengobatan tahap lanjutan bertujuan membunuh sisa-sisa kuman yang masih ada dalam tubuh, sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan (Permenkes No.67 Tahun 2016).

2. Diabetes Melitus

Definisi Diabetes Melitus secara umum adalah suatu keadaan dimana tubuh tidak bisa menghasilkan hormone insulin sesuai kebutuhan atau tubuh tidak bisa memanfaatkan secara optimal insulin yang dihasilkan, sehingga terjadi kelonjakan kadar gula dalam darah melebihi normal. Diabetes Melitus bisa juga terjadi karena hormone insulin yang dihasilkan oleh tubuh tidak dapat bekerja dengan baik (Fitriana & Rachmawati, 2016).

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik menahun (kronis) akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin adalah hormone yang mengatur keseimbangan kadar gula darah. Akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi glukosa di dalam darah (hiperglikemia). Terdapat dua kategori utama DM, yaitu Diabetes tipe 1 atau *insulin-dependent* atau *juvenile/childhood-onset diabetes*, ditandai dengan kurangnya produksi insulin. Diabetes tipe 2 atau *non-insulin-dependent* atau *adult-onset diabetes*, disebabkan penggunaan insulin yang kurang efektif oleh tubuh. Diabetes tipe 2 merupakan 90% dari seluruh diabetes.

Sedangkan diabetes gestasional adalah hiperglikemia yang didapatkan saat kehamilan (Pusdatin, 2014).

a. Patofisiologi

Pankreas, yang disebut kelenjar ludah perut, adalah kelenjar penghasil insulin yang terletak di belakang lambung. Di dalamnya terdapat kumpulan sel yang berbentuk seperti pulau pada peta, karena itu disebut pulau-pulau Langerhans yang berisi sel beta yang mengeluarkan hormon insulin yang sangat berperan dalam mengatur kadar glukosa darah (Suyono *et al.* 2005).

Insulin yang dikeluarkan oleh sel beta tadi dapat diibaratkan sebagai anak kunci yang dapat membuka pintu masuknya glukosa ke dalam sel, kemudian di dalam sel glukosa tersebut di metabolisasikan menjadi tenaga. Bila insulin tidak ada, maka glukosa dalam darah tidak dapat masuk ke dalam sel akibatnya kadar glukosa dalam darah meningkat. Keadaan inilah yang terjadi pada diabetes melitus tipe 1 (Suyono *et al.* 2005).

Pada keadaan diabetes melitus tipe 2, jumlah insulin bisa normal, bahkan lebih banyak, tetapi jumlah reseptor (penangkap) insulin di permukaan sel kurang. Reseptor insulin ini dapat diibaratkan sebagai lubang kunci pintu masuk ke dalam sel. Pada keadaan DM tipe 2, jumlah lubang kuncinya kurang, sehingga meskipun anak kuncinya (insulin) banyak tetapi karena lubang kuncinya (reseptor) kurang maka glukosa yang masuk ke dalam sel sedikit, sehingga sel kekurangan bahan bakar (glukosa) dan kadar glukosa dalam darah meningkat (Suyono *et al.* 2005).

b. Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan kadar glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti :

- 1) Keluhan klasik DM: polyuria (banyak kencing), polydipsia (banyak minum), polifagia (banyak makan), dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- 2) Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (Konsensus PERKENI, 2019).

Kriteria diagnosis DM (Konsensus PERKENI, 2019):

- 1) Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam, atau
- 2) Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram, atau
- 3) Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik (poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya), atau
- 4) Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP).

c. Gejala Klinis DM

- 1) Keluhan klasik DM yaitu: polyuria (banyak kencing), polydipsia (banyak minum), polifagia (banyak makan), dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- 2) Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (Konsensus PERKENI, 2019).

d. Faktor Risiko DM

Faktor risiko DM bisa dikelompokkan menjadi faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan yang dapat dimodifikasi.

- 1) Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi : ras dan etnik, umur, jenis kelamin, riwayat keluarga dengan DM, Riwayat melahirkan bayi dengan berat badan >4000 gram, dan riwayat lahir dengan berat badan lahir rendah (<2500 gram).
- 2) Faktor risiko yang dapat dimodifikasi : perilaku hidup yang kurang sehat, obesitas atau kegemukan, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemia, diet tidak sehat atau tidak seimbang, riwayat Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) atau Gula Darah Puasa terganggu (GDP terganggu), dan merokok (Pusdatin, 2014).

e. Komplikasi DM

Diabetes Melitus atau DM dapat menyerang hampir seluruh sistem tubuh manusia, mulai dari kulit sampai jantung. Bentuk komplikasi itu bisa berupa, masing-masing pada sistem :

- 1) Sistem kardiovaskuler : hipertensi, infark miokard, insufisiensi koroner

- 2) Mata : retinopati diabetika, katarak
- 3) Saraf : neuropati diabetika
- 4) Paru-paru : TBC
- 5) Ginjal : pielonefritis, glomerulosklerosis
- 6) Hati : sirosis hepatitis
- 7) Kulit : gangren, ulkus, furunkel

Komplikasi bisa bersifat akut dan ada yang kronik. Komplikasi akut ditandai dengan : infeksi (karbunkel, angren, pielonefritis, dan lain-lain), terjadi ketoasidosis, diikuti koma

Komplikasi kronik berhubungan dengan kerusakan dinding pembuluh darah yang menimbulkan atherosklerosis kaks pada pembuluh darah kecil di bagian ujung organ yang disebut *mikroangipati*. Manifestasinya berupa *retinopati*, *glomerulosklerosis*, dan *neuropati* (Bustan, 2007).

3. Mekanisme Kejadian Tuberkulosis Paru pada Pasien dengan Riwayat DM

Kondisi tingginya kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemia dapat mengganggu respon imun tubuh karena terjadi beberapa hal seperti penurunan respon mikrovaskuler terhadap mediator inflamatori, penurunan degranulasi selmast, penurunan interaksi leukosit sel endotelial dan penurunan pelepasan tumor nekrosis faktor (TNF) $-\alpha$, interleukin (IL) $-\beta$ dan prostaglandin (PG) $-E_2$. pada hiperglikemia kronis yang dialami pasien DM, makrofag menjadi lebih sulit dalam melakukan proses fagositosis patogen, hal ini terkait karena produksi *Reactive Oxygen Spesies* (ROI) yang berlebihan, kemudian terjadi peningkatan *oxidative bursed* yang dapat mengganggu aktivitas membunuh bakteri (Dewi, 2019). Penderita diabetes melitus memiliki risiko 2 hingga 3 kali lebih tinggi untuk mengidap penyakit tuberkulosis paru dibandingkan penderita tanpa diabetes melitus (Wijaya, 2015). Keadaan peningkatan gula darah dan kurangnya kadar insulin secara tidak langsung dapat mempengaruhi fungsi sel kekebalan tubuh terutama makrofag dan limfosit. Fungsi kemotaksis, fagositosis, aktivasi antigen presenting sel terganggu membuat pasien rentan terhadap infeksi (Tiara *et al.* 2021).

Diabetes menyebabkan disfungsi pada respon imun awal terhadap infeksi. Monosit dan makrofag pada pasien DM memiliki fungsi fagositosis dan antimikroba yang lebih buruk terhadap *M. tuberculosis* dan menghasilkan lebih

sedikit sitokin sebagai respons terhadap infeksi. Sel efektor utama yang diperlukan untuk membatasi *M. tuberculosis* adalah fagosit dan limfosit. Diabetes diketahui mempengaruhi kemotaksis, fagositosis, aktivasi dan presentasi antigen oleh fagosit ketika terpapar *M. tuberculosis* (Rao, 2019).

Paparan *M. tuberculosis* secara terus-menerus serta berkelanjutan dan kondisi hiperglikemia dapat mempercepat proses pembentukan granuloma. Berdasarkan hal tersebut, diduga kerusakan jaringan paru dan pembentukan kavitas lebih mudah terjadi pada pasien DM yang tidak terkontrol. Kondisi hiperglikemia menyebabkan perubahan ekspresi dan sensitivitas *Toll-Like Receptor* (TLR) terhadap *M. tuberculosis*, hal ini menyebabkan makrofag *host* tidak efektif melakukan fagositosis sehingga bakteri *M. tuberculosis* terus membentuk koloni dan menginfeksi sel *host* (Dewi, 2019).

4. Pengobatan Tuberculosis pada pasien Diabetes Melitus

Prinsip pengobatan TB paru pada pasien DM serupa dengan yang bukan pasien DM dengan syarat kadar gula darah terkontrol. Prinsip pengobatan dengan Obat anti tuberkulosis (OAT) dibagi menjadi dua fase, yaitu fase intensif yang berlangsung selama 2-3 bulan dan dilanjutkan dengan fase lanjutan selama 4-6 bulan (Dewi, 2019). Namun apabila kadar glukosa darah tidak terkontrol, maka lama pengobatan dapat dilanjutkan selama 9 bulan (Konsensus Perkeni, 2021). Terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam memberikan pengobatan TB paru pada pasien DM, salah satunya adalah kontrol kadar gula darah dan efek samping OAT. Obat lini pertama yang biasa digunakan adalah isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol, dan streptomycin (Dewi, 2019).

Kombinasi rifampisin dengan golongan sulfonilurea (glibenclamide, glimepiride, glipizide), golongan *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors* (sitagliptin) dan golongan thiazolidinediones (rosiglitazone, pioglitazone) seyogyanya tidak diberikan pada pasien DM yang terinfeksi TB sebab rifampisin meningkatkan metabolisme obat golongan tersebut yang mengurangi efektivitas OAD (Oral Anti Diabetes) (Dewi, 2019).

Metformin dinyatakan sebagai tambahan terapi OAT, meningkatkan efikasi OAT dan menurunkan resistensi. Metformin relatif aman digunakan pada pasien DM yang terinfeksi TB. Metformin menurunkan pertumbuhan intrasel *M.*

tuberculosis resisten melalui proses *Adeno Mono Phospat Activated Protein Kinase* (AMPK) yaitu enzim pengatur utama metabolisme energi. Interaksi metformin dan rifampisin meningkatkan ekspresi *organic cation transporter* (OCT)-1 yang berperan sebagai penghambat transkripsi *M. tuberculosis*, sehingga dapat disimpulkan metformin memiliki potensi untuk meningkatkan bakterisida OAT melalui peningkatan *Superoxide Dismutase* (SOD) dan melalui proses autofagia (Dewi, 2019).

B. Kerangka Konsep

