

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Teori

##### 1. Tuberkulosis

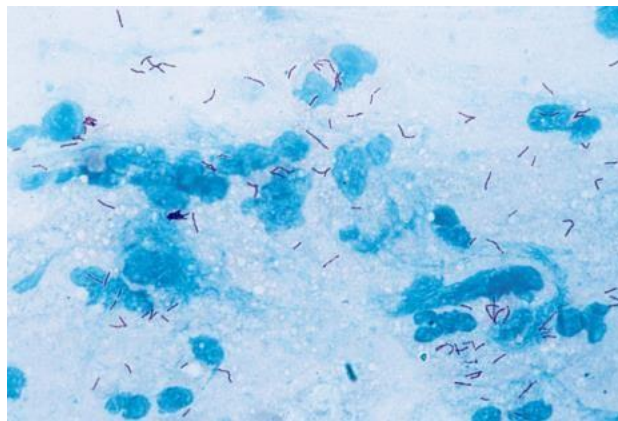
Tuberkulosis sering disebut penyakit TBC adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Semua orang dapat tertular penyakit TBC jika ada sumber penularan di lingkungannya. Penderita TBC dapat menularkan bakteri TBC ke udara dengan batuk atau bersin. Meskipun tidak langsung menular, individu tersebut dapat menghirup udara yang mengandung bakteri TBC. Beberapa faktor terjadinya penularan seperti daya tahan tubuh seseorang, kondisi sirkulasi udara/ ventilasi dan frekuensi kontak dengan orang sakit TBC. Tidak semua orang yang tertular akan sakit TBC. Sebagai perbandingan, satu orang pasien TBC dapat menularkan *Mycobacterium Tuberculosis* pada 10-15 orang per tahun, namun hanya satu orang diantaranya yang akan mengalami sakit TBC (Kemenkes RI, 2020).

##### a. Morfologi

*Mycobacterium Tuberculosis* berbentuk batang lurus atau sedikit melengkung, tidak berspora dan tidak berkapsul. Bakteri ini berukuran lebar 0,3 – 0,6  $\mu\text{m}$  dan panjang 1 – 4  $\mu\text{m}$ . Dinding *M. tuberculosis* sangat kompleks, terdiri dari lapisan lemak cukup tinggi (60%) dan penyusun utama adalah asam mikolat, lilin kompleks (complex-waxes), trehalosa dimikolat yang disebut cord factor, dan mycobacterial sulfolipids yang berperan dalam virulensi. Asam mikolat merupakan asam lemak berantai panjang (C60 – C90) yang dihubungkan dengan arabinogalaktan oleh ikatan glikolipid dan dengan peptidoglikan oleh jembatan fosfodiester. Unsur lain yang ada dinding sel bakteri tersebut adalah polisakarida seperti arabinogalaktan dan arabinomanan. Struktur dinding sel yang kompleks tersebut menyebabkan *M. tuberculosis* bersifat tahan asam, yaitu apabila sekali diwarnai akan tetap tahan terhadap upaya penghilangan zat warna tersebut dengan larutan asam – alkohol. Atas dasar karakteristik yang unik inilah bakteri dari genus *Mycobacterium* seringkali disebut sebagai Bakteri Tahan Asam (BTA) atau acid - fast bacili (AFB) (PDPI, 2021).

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, 2017)

Gambar 2.1 *M. Tuberculosis* pada Perwarnaan Ziehl Nelseen

#### b. Cara Penularan TB

Bakteri TB ditularkan melalui udara, dengan menyebarkan 3000 bakteri dalam bentuk percikan bersin (*droplet nuclei* atau percik halus) dahak saat batuk atau bersin). Percikan dahak dengan ukuran sangat kecil ini berada di Udara dan mampu menembus serta hidup dalam paru-paru. Hal ini dapat terjadi di semua tempat, bahkan di lingkungan yang bersih (Carolus, 2017).

Penularan terjadi saat percikan di dalam ruangan dengan waktu yang lama. Jumlah percikan dapat berkurang dengan adanya ventilasi udara, sedangkan bakteri dapat dibunuh dengan sinar matahari langsung. Kondisi yang gelap dan lembab dapat menyebabkan bakteri tuberkulosis mampu bertahan selama beberapa jam dengan. Kemampuan penularan dipengaruhi oleh jumlah bakteri yang keluar. Semakin tinggi jumlah bakteri, semakin tinggi juga tingkat penularannya. Konsentrasi percikan dalam udara dan jumlah waktu yang dihabiskan untuk menghirup udara tersebut adalah dua faktor yang menentukan apakah seseorang tertular bakteri (Marlinae, dkk 2019).

Orang dengan daya tahan tubuh baik, bakteri TB yang ada di tubuhnya menjadi non active, atau dalam keadaan tidur (*dormant*). Keadaan tersebut disebut TB laten sehingga tidak menimbulkan gejala apapun dan tidak dapat menginfeksi orang lain. Namun, jika daya tahan tubuh menurun, bakteri TB akan menjadi aktif (Carolus, 2017).

c. Gejala klinis TB

Tuberkulosis paru dapat menunjukkan gejala yang berbeda tergantung pada lesi yang terkena. Penurunan nafsu makan dan berat badan, malaise, menggigil, demam, dan berkeringat di malam hari tanpa aktivitas adalah beberapa gejala yang mungkin terjadi. Gejala lain mungkin termasuk penurunan berat badan dan nafsu makan, batuk berdahak selama lebih dari dua minggu, batuk berdahak bercampur darah, nyeri dada, dan sesak nafas (Kemenkes RI, 2020).

d. Faktor resiko TB

Berdasarkan PERMENKES RI No 67 Tahun 2016 faktor resiko penyebab terjadinya TB, sebagai berikut :

1) Kuman penyebab TB.

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

2) Faktor individu yang bersangkutan.

Beberapa faktor individu yang dapat meningkatkan risiko menjadi sakit TB adalah:

a) Faktor usia dan jenis kelamin:

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

b) Daya tahan tubuh:

Apabila daya tahan tubuh seseorang menurun oleh karena sebab apapun, misalnya usia lanjut, ibu hamil, ko-infeksi dengan HIV, penyandang

diabetes mellitus, gizi buruk, keadaan immuno-supressive, bilamana terinfeksi dengan M.tb, lebih mudah jatuh sakit.

c) Perilaku:

Batuk dan cara membuang dahak pasien TB yang tidak sesuai etika akan meningkatkan paparan kuman dan risiko penularan, merokok meningkatkan risiko terkena TB paru sebanyak 2 kali, sikap dan perilaku pasien TB tentang penularan, bahaya, dan cara pengobatan, dan status sosial ekonomi (TB banyak menyerang kelompok sosial ekonomi lemah)

3) Faktor lingkungan:

Lingkungan perumahan padat dan kumuh akan memudahkan penularan TB, dan ruangan dengan sirkulasi udara yang kurang baik dan tanpa cahaya matahari akan meningkatkan risiko penularan.

## **2. Diabetes Melitus**

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolik menahun (kronis) yang disebabkan oleh pankreas tidak menghasilkan jumlah insulin yang cukup atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Hormon insulin menyebabkan peningkatan kadar gula darah, yang dikenal sebagai hiperglikemia, dan bertanggung jawab untuk menjaga keseimbangan gula darah. DM dibagi 2 jenis tipe utama adalah DM tipe 1, ditandai oleh produksi insulin yang rendah. DM tipe 2 adalah diabetes yang tidak bergantung pada insulin, yang ditandai dengan tubuh kurang efektif dalam penggunaan insulin. 90% diabetes adalah diabetes tipe 2. Namun, hiperglikemia saat kehamilan dikenal sebagai diabetes gestasional (Pusdatin, 2014).

### **a. Patofisiologi**

DM tipe I menghasilkan ketidak mampuan untuk menghasilkan insulin karena tujuh proses autoimun menghancurkan sel-sel beta pankreas. Karena hati tidak dapat menyimpan gula dari makanan, kadar glukosa darah meingkat. Ini terjadi karena produksi insulin dengan jumlah yang kurang untuk menstimulasi penyerapan glukosa ke sel-sel seperti ginjal, lemak, hati, dan otot. Akibatnya, ginjal tidak mampu menyerap kembali semua glukosa yang tersaring keluar, yang menyebabkan glukosa banyak ditemukan dalam darah. Cairan dan elektrolit yang keluar banyak akan terjadi bersamaan dengan ekskresi glukosa yang berlebihan ke

urin (*diuresis osmotik*). Karena banyak cairan yang hilang. Pasien akan mengalami peningkatan berkemih (*poliuria*) dan rasa haus (*polidipsia*) sebagai akibat dari kehilangan cairan yang banyak. Defisiensi insulin juga mengganggu metabolisme protein dan lemak, yang menyebabkan penurunan berat badan. Pasien juga dapat mengalami peningkatan selera makan (*polifagia*), yang disebabkan oleh simpanan kalori menurun, dengan gejala lain seperti kelelahan dan kelemahan (Sangadji dkk, 2018).

Dua masalah utama DM tipe II yang berhubungan dengan insulin adalah resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Dalam kasus diabetes tipe II, sel resistensi insulin disebabkan oleh ikatan insulin dengan reseptor tertentu pada permukaan sel. Akibat ikatan insulin dengan reseptor tersebut, terjadi penurunan reaksi intrasel ini. Dengan demikian, insulin menjadi tidak efektif untuk mendorong pengambilan glukosa oleh jaringan. Dengan kata lain, resistensi insulin terjadi ketika pankreas tetap menghasilkan insulin tetapi sel-sel tubuh tidak menyerap glukosa sebagaimana mestinya, sehingga terjadi penumpukan glukosa dalam darah. Penderita toleransi glukosa perlu mengatasi resistensi insulin dan mencegah penumpukan glukosa dalam darah (Sangadji dkk, 2018).

#### **b. Diagnosis**

Pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA<sub>1c</sub> adalah dasar diagnosis DM. Pemeriksaan kadar glukosa enzimatik dengan plasma darah vena adalah pemeriksaan yang disarankan. Glucometer dapat digunakan untuk mengukur kadar gula darah. Adanya glukosuria membuat diagnosis tidak dapat ditegakkan. Penderita diabetes dapat mengalami berbagai keluhan (PERKENI, 2021).

Kriteria diagnosis DM (PERKENI, 2021):

- 1) Pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dl. Puasa adalah kondisi ketika tubuh tidak menerima asupan kalori minimal selama 8 jam, atau
- 2) Pemeriksaan glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dl 2 jam setelah dilakukan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa sebanyak 75 gram, atau
- 3) Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dl disertai dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.

- 4) Pemeriksaan HbA1c  $\geq 6,5\%$  dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP) dan *Diabetes Control and complications Trial assay* (DCCT)

### c. Gejala Klinis DM

- 1) Keluhan klasik penderita DM yaitu: sering buang air kecil (polyuria), sering makan (polifagia), sering minum (polydipsia), dan berkurangnya berat badan tanpa penyebabnya yang jelas.
- 2) Keluhan lain: badan terasa lemah, pandangan kabur, kesemutan, dan pada pria sering terjadi disfungsi ereksi, serta pada wanita terjadi pruritus vulva (PERKENI, 2019).

### d. Faktor Risiko DM

- 1) Faktor risiko yang dapat dimodifikasi ; perilaku hidup tidak sesuai dengan standar kesehatan, aktivitas fisik kurang, kegemukan, darah tinggi, dislipidemia, diet yang tidak sehat atau tidak seimbang, riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau GDP terganggu, dan merokok.
- 2) Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah : ras dan etnik, jenis kelamin, usia, riwayat keluarga dengan DM, Riwayat melahirkan dengan keadaan berat badan bayi  $>4000$  gram, dan riwayat lahir dengan berat badan lahir rendah ( $<2500$  gram) (Pusdatin, 2014).

## 3 Mekanisme Kejadian TB-DM

Diabetes melitus adalah penyakit tidak menular yang berlangsung lama dan dapat menyebabkan sistem kekebalan tubuh turun, membuat penderita diabetes mempunyai risiko tiga kali lebih tinggi untuk menderita TB aktif (KEMENKES RI 2015).

Hiperglikemia adalah keadaan kadar glukosa darah tinggi yang dapat menyebabkan respon daya tahan tubuh tidak berfungsi karena terjadi penurunan respon mikrovaskuler terhadap mediator inflamatori, penurunan degranulasi sel mast, penurunan interaksi leukosit sel endotelial dan penurunan pelepasan tumor nekrosis faktor (TNF)  $-\alpha$ , interleukin (IL)  $-\beta$  dan prostaglandin (PG)  $-E_2$ . Pada penderita DM dengan hiperglikemia jangka panjang, proses fagositosis patogen yang dilakukan oleh makrofag akan menjadi lebih sulit, Ini disebabkan oleh peningkatan produksi *Reactive Oxygen Spesies* (ROI), yang kemudian menyebabkan

peningkatan *oxidative bursed*, yang dapat menghambat kemampuan bakteri untuk membunuh. (Dewi, 2019). Fungsi sel kekebalan tubuh, terutama limfosit dan makrofag, dapat dipengaruhi oleh kondisi di mana ada glukosa darah tinggi dan kadar insulin rendah. Jika fagositosis, kemotaksis, atau aktivasi antigen yang menunjukkan sel terganggu, pasien dapat menjadi rentan terhadap infeksi (Tiara dkk. 2021).

Perubahan patologis pada paru-paru penderita DM termasuk penebalan epitel alveolar dan lamina basalis kapiler paru, yang merupakan konsekuensi sekunder dari komplikasi mikroangiopati. Ini mirip dengan apa yang terjadi pada retinopati dan nefropati. Hipoventilasi sentral dan sleep apneu adalah beberapa contoh neuropati saraf otonom. Selain itu, penurunan elastisitas recoil paru-paru, peningkatan kapasitas difusi karbon monoksida, dan peningkatan produksi karbondioksida endogen juga dapat terjadi (Diana,dkk, 2020).

Kejadian infeksi paru pada penderita DM adalah dampak kegagalan sistem kekebalan tubuh, dalam hal tersebut terjadi gangguan fungsi pada epitel pernapasan dan juga motilitas silia pada organ paru. Gangguan fungsi dari endotel kapiler vaskular paru, kekakuan korpus eritrosit, perubahan kurva disosiasi oksigen dampak kondisi hiperglikemia kronis menjadi faktor kegagalan mekanisme pertahanan terhadap infeksi. Ada peningkatan daya lekat kuman *Mycobacterium TB* pada sel penderita diabetes mellitus, timbulnya komplikasi mikroangiopati, makroangiopati, dan neuropati, dan banyaknya prosedur medis yang dilakukan pada pasien (Diana,dkk, 2020).

Monosit dan makrofag pada penderita DM memiliki fungsi fagositosis dan antimikroba yang lebih buruk terhadap *M. tuberculosis* dan menghasilkan lebih sedikit sitokin sebagai respons terhadap infeksi. Hal ini disebabkan oleh diabetes dapat mengganggu respons imun awal terhadap infeksi. Limfosit dan fagosit merupakan sel efektor utama yang diperlukan untuk membatasi *M. tuberculosis*. Diketahui bahwa diabetes mempengaruhi kemotaksis fagosit, fagositosis, aktivasi, dan presentasi antigen oleh fagosit ketika terinfeksi *M. tuberculosis*. (Rao, 2019).

Pembentukan granuloma dapat dipercepat dengan paparan *M. tuberculosis* yang berkelanjutan dan terus menerus bersama dengan hiperglikemia. Akibatnya, pasien DM yang tidak terkontrol lebih cenderung mengalami kerusakan jaringan

paru dan pembentukan kavitas. Hiperglikemia dapat mengubah ekspresi dan sensitivitas *Toll-Like Receptor* (TLR) terhadap *M. tuberculosis*. Akibatnya, makrofag host tidak dapat fagositosis, dan bakteri *M. tuberculosis* terus menginfeksi sel host (Dewi, 2019).

#### **4 Terapi Obat TB-DM**

Sampai dengan sekarang, belum ada anjuran yang jelas untuk memberikan kombinasi OAT yang berbeda antara TB DM dan TB non DM. Dengan syarat kadar gula darah tetap terkendali, pengobatan TB paru pada pasien DM serupa dengan yang dilakukan pada orang tanpa DM. Panduan dari Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) menyarankan kombinasi OAT dan pengobatan lama yang pada dasarnya sama dengan TB tanpa diabetes mellitus, dengan kontrol gula darah yang baik. Jenis kombinasi dan lama pengobatan tuberkulosis paru disesuaikan dengan kategori pengobatan dan bergantung pada kasus tuberkulosis paru yang diderita pasien. Pengobatan tuberkulosis dapat dilanjutkan hingga 9 bulan jika kadar gula darah tidak terkontrol (Arliny, 2015).

##### **a. Terapi Anti-Tuberkulosis pada Diabetes**

Seorang petugas kesehatan terlatih menyediakan obat-obatan dan mengamati secara langsung pasien yang menggunakan obat. Ini menjamin kepatuhan, penyelesaian kursus pengobatan dan mencegah penularan, kegagalan pengobatan dan pengembangan resistensi obat. Untuk TB yang baru terdeteksi. Rejimen obat biasanya terdiri dari dua bulan fase intensif dengan empat obat (INH, Rifampisin, Pirazinamid, dan Etambutol), dan empat bulan fase lanjutan dengan tiga obat (kecuali pirazinamid). Bagi mereka dengan kambuh 3 bulan terapi intensif dengan 5 obat (streptomisin tambahan) diikuti dengan 3 obat oleh empat fase lanjutan (kecuali pirazinamid dan streptomisin) diberikan (Krishna, 2021).

##### **b. Terapi Anti-diabetes pada Tuberkulosis**

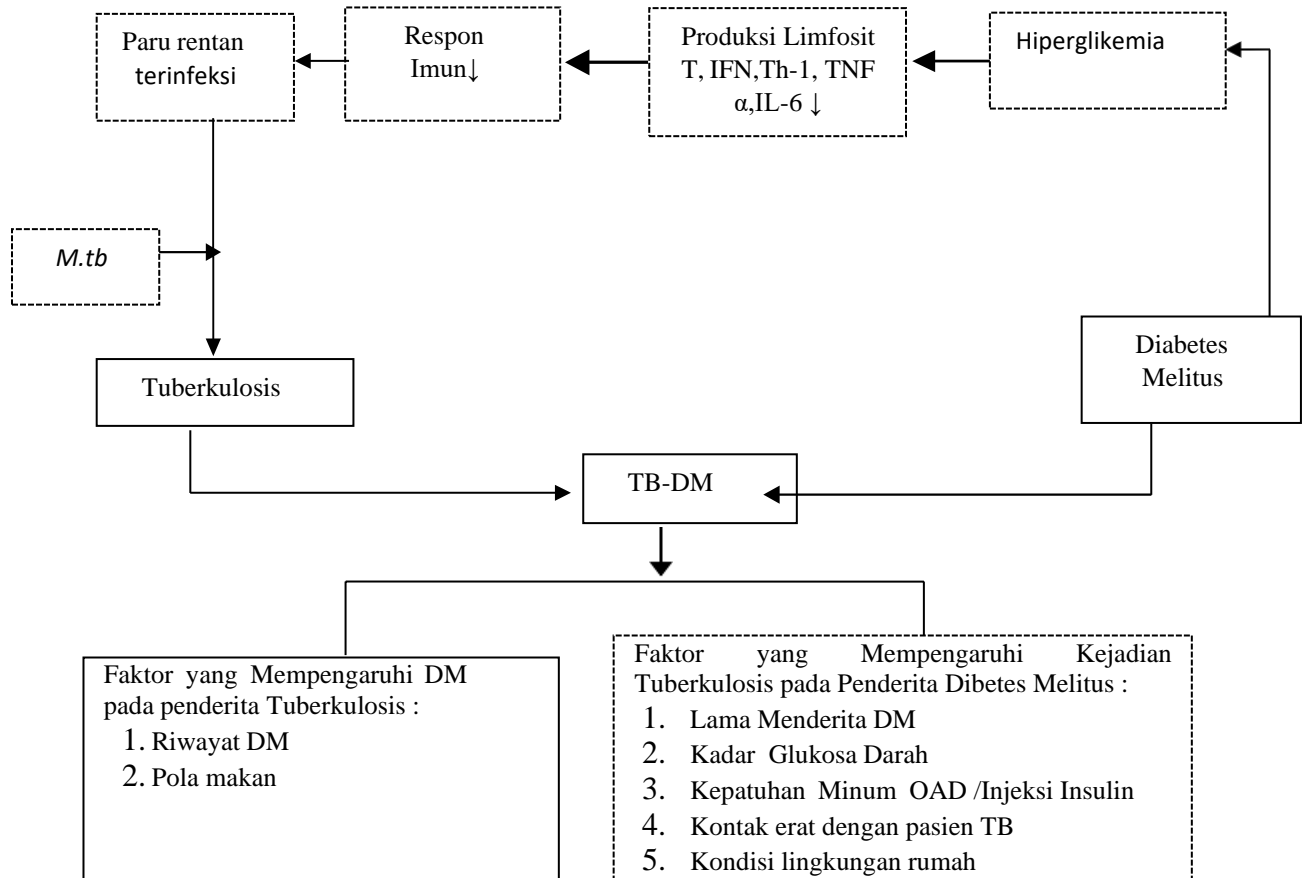
Obat anti-TB dapat mempengaruhi metabolisme obat anti-diabetes. Rifampisin, oleh induksi enzim sitokrom p450, meningkatkan metabolisme sebagian besar obat anti-diabetes oral, yang dapat memperburuk hiperglikemia. INH di sisi lain menghambat enzim sitokrom P450 dan memperpanjang efek obat anti-diabetes. Terapi agresif DM diperlukan untuk respon optimal terhadap terapi TB. Insulin adalah obat pilihan pada sebagian besar penyakit termasuk TB; Insulin



memiliki keuntungan menghasilkan efek anabolik, pengaruh positif pada nafsu makan, dan bantuan lebih cepat dari gejala hiperglikemik. Ini adalah agen anti-hiperglikemik yang paling cocok pada individu cachexic dan BMI rendah. Ini adalah agen terapi wajib pada diabetes tipe 1, diabetes pankreas, DM dan TB berat, penyakit ginjal atau hati yang hidup berdampingan, situasi yang diperumit oleh interaksi obat dan intoleransi obat oral. Insulin netral dalam interaksi obat-ke-obat dan mencapai kontrol glikemik lebih cepat daripada obat oral. Di hadapan hiperglikemia puasa > 200 dengan ketonuria, Insulin digunakan untuk mengobati hiperglikemia. Ini juga merupakan obat yang disukai pada gangguan ginjal. Kerugian utama dengan insulin adalah bahwa hal itu harus disuntikkan dan lebih dari dua kali sehari di hadapan infeksi / stress (Krishna, 2021).

Metformin dapat meningkatkan efikasi OAT dan menurunkan resistensi, sehingga metformin dinyatakan sebagai tambahan terapi OAT. Untuk pasien DM yang terinfeksi TB, metformin dapat diberikan dengan aman karena mampu menghentikan pertumbuhan *M. tuberculosis* resisten dalam sel mereka melalui proses *Adeno Mono Phospat Activated Protein Kinase* (AMPK), enzim yang mengontrol metabolisme energi. Ekspresi *organic cation transporter* (OCT)-1, yang menghambat transkripsi *M. tuberculosis*, dapat meningkat ketika rifampisin dan metformin bekerja bersama. Ini menunjukkan bahwa metformin dapat meningkatkan bakterisida OAT melalui peningkatan proses *autofagia* dan Superoxide Dismutase (SOD) (Dewi, 2019).

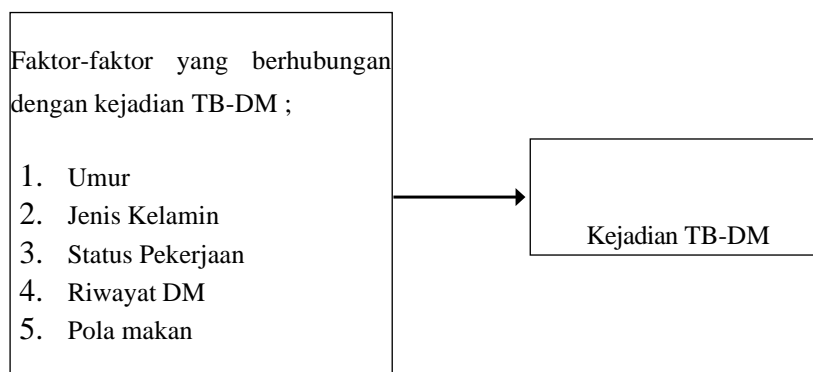
## B. Kerangka Teori



Sumber: Modifikasi dari penelitian Harahap (2021)

Gambar 2.2 Kerangka Teori.

## C. Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep.

#### **D. Hipotesis**

Hipotesis dalam penelitian ini adalah :

- 1 H0 : Tidak ada hubungan antara umur dengan Kejadian TB-DM di Kabupaten Mesuji  
H1 : Ada hubungan antara umur dengan Kejadian TB-DM di Kabupaten Mesuji
- 2 H0 : Tidak ada hubungan antara jenis kelamin dengan Kejadian TB-DM di Kabupaten Mesuji  
H1 : Ada hubungan antara jenis kelamin dengan Kejadian TB-DM di Kabupaten Mesuji
- 3 H0 : Tidak ada hubungan antara status pekerjaan dengan Kejadian TB-DM di Kabupaten Mesuji  
H1 : Ada hubungan antara status pekerjaan dengan Kejadian TB-DM di Kabupaten Mesuji
- 4 H0 : Tidak ada hubungan antara riwayat DM dengan Kejadian TB-DM di Kabupaten Mesuji  
H1 : Ada hubungan antara riwayat DM dengan Kejadian TB-DM di Kabupaten Mesuji
- 5 H0 : Tidak ada hubungan antara pola makan dengan Kejadian TB-DM di Kabupaten Mesuji  
H1 : Ada hubungan antara pola makan dengan Kejadian TB-DM di Kabupaten Mesuji