

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Definisi

2.1.1.1 Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) adalah infeksi yang disebabkan oleh bakteri tahan asam, yaitu *M. tuberculosis*. Penyakit TB dapat memengaruhi sistem yang ada di tubuh, akan tetapi yang tersering terserang adalah paru.²

Tuberkulosis juga sering diasosiasikan dengan penyakit diabetes melitus dikarenakan pada pasien yang mengidap penyakit diabetes melitus memiliki risiko dua hingga lima kali lebih besar untuk terserang penyakit tuberkulosis dibanding dengan yang tidak mengidap penyakit diabetes melitus.

2.1.1.2 Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan sebuah kelompok gangguan klinis yang memiliki kesamaan, yaitu intoleransi glukosa. Dapat dikarakteristikan dengan terdapat hiperglikemia kronik serta gangguan metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat.²

2.1.2 Epidemiologi

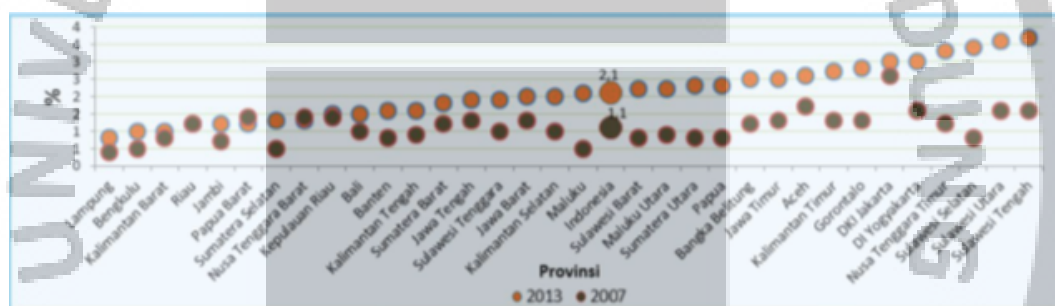
2.1.2.1 Diabetes Melitus

Pada tahun 2012 menurut *International Diabetes Federation* pada *Diabetes Atlas* bahwa diperkirakan sekitar 371 juta penduduk dunia memiliki DM (80% tinggal di negara dengan pendapatan rendah-sedang), serta diperkirakan 4,8 juta penduduk dunia yang memiliki DM meninggal dunia.³

Kelompok usia mayoritas penderita DM adalah 40–59 tahun dengan sedikit perbedaan antara pria dan wanita. Rerata *onset* usia di negara dengan pendapatan rendah-sedang adalah 10 tahun lebih cepat dibanding dengan di negara maju.³

Wilayah yang paling terpengaruh oleh DM adalah Asia. Cina dan India adalah negara dengan prevalensi DM tertinggi dengan masing-masing 92,3 juta dan 63 juta dengan rentang usia 20–79 tahun. Setelah itu disusul dengan Indonesia, Jepang, Palestina, Bangladesh, Malaysia, dan Filipina.³

Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang telah menghitung proporsi DM pada usia 15 tahun ke atas pada tahun 2007 dan 2013 bahwa pada tahun 2013 mengalami peningkatan sebanyak dua kali lipat.⁴



Gambar 2.1 Proporsi DM pada Penduduk Usia ≥ 15 Tahun di Indonesia Tahun 2007 dan 2013

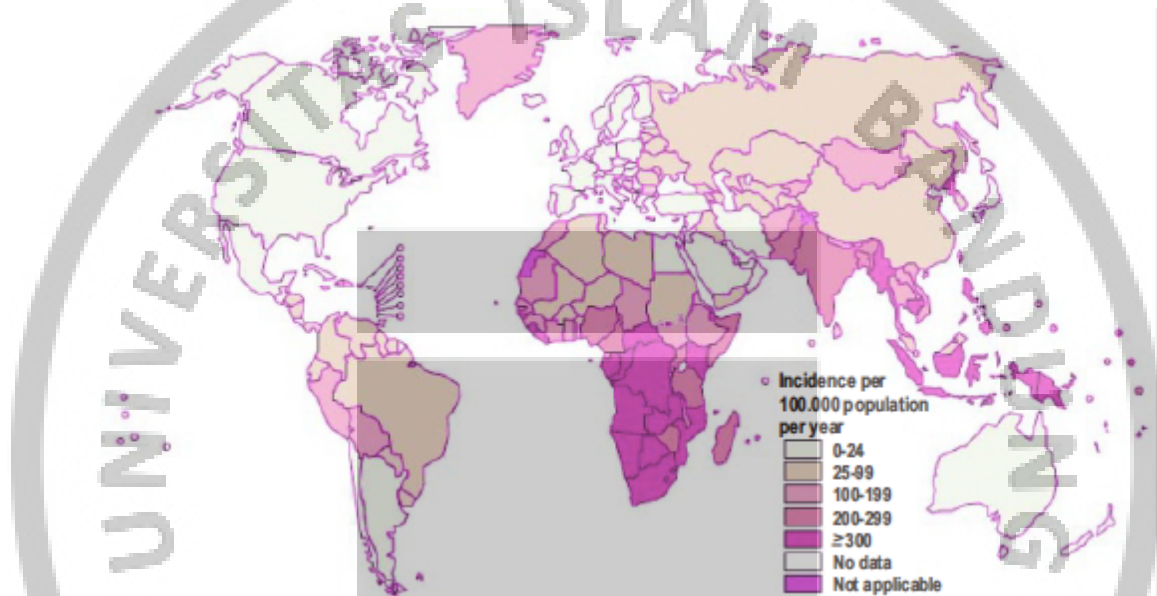
Dikutip dari: Riskesdas 2007, 2013, Kementerian Kesehatan⁶

Dapat disimpulkan bahwa prevalensi diabetes melitus di dunia meningkat sebagai hasil dari peningkatan populasi, urbanisasi, perubahan pola makan, dan penurunan aktivitas fisik yang meningkatkan penderita obesitas. Wilayah yang mengalami peningkatan prevalensi secara tajam berada di wilayah dengan insidens TB tinggi untuk 30 tahun ke depan. Di negara dengan pendapatan rendah-sedang masih banyak penderita DM yang tidak terdeteksi yang menyebabkan banyak

terjadi komplikasi sehingga TB yang merupakan salah satu komplikasinya ikut meningkat.

2.1.2.2 Tuberkulosis

Pada tahun 2016 terdapat 10,4 juta insidens kasus TBC atau 120 per 100.000 penduduk secara global. Indonesia sendiri berada di peringkat kedua setelah India dalam insidens kasus tertinggi TBC.¹



Gambar 2.2 Estimasi *Incidence Rate* TB di Dunia pada Tahun 2016⁹

Dikutip dari: Global Tuberculosis Report, 2017

Di Indonesia pada tahun 2017 terdapat 420.994 jumlah kasus baru. Menurut Survei Prevalensi Tuberkulosis, prevalensi pada pria 3 kali lebih tinggi dibanding dengan wanita.

2.1.3 Faktor Risiko

2.1.3.1 Tuberkulosis

Faktor risiko TB adalah sebagai berikut:

1. kondisi immunosupresif

Salah satu contoh faktor risiko immunosupresif untuk berkembang menjadi penyakit TB aktif yang paling membahayakan adalah HIV. Terdapat koinfeksi HIV akan meningkatkan kemungkinan untuk reaktivasi infeksi TB laten;⁷

2. malnutrisi

Beberapa studi telah menunjukkan bahwa malnutrisi akan meningkatkan risiko TB dikarenakan terdapat gangguan respons imun individu. Penyakit TB juga dapat menyebabkan malnutrisi yang merupakan akibat dari penurunan nafsu makan dan perubahan proses metabolisme;⁷

3. usia muda

Anak memiliki risiko lebih tinggi terkena infeksi TB. Mayoritas kasus pada anak usia kurang dari 2 tahun terinfeksi dari anggota keluarganya. Anak usia lebih dari 2 tahun, mayoritas tertular dari lingkungan sekitarnya;⁷

4. diabetes melitus (DM)

Studi telah menunjukkan bahwa diabetes melitus meingkatkan risiko sebanyak tiga kali lebih besar untuk terkena TB aktif. Di wilayah endemik TB, penderita penyakit diabetes melitus semakin meningkat. Penderita TB yang disertai dengan DM memiliki risiko kematian 1,89 kali lebih tinggi jika dibanding dengan penderita TB tanpa DM;⁷

5. pekerja kesehatan

Pekerja kesehatan memiliki risiko tinggi untuk terpapar dan terinfeksi TB;⁷

6. faktor sosioekonomi dan kebiasaan

Individu dengan status sosioekonomi rendah terpajan beberapa faktor risiko seperti malnutrisi, alkohol, merokok, polusi udara dalam ruangan menyebabkan peningkatan risiko individu terinfeksi TB.⁷

2.1.4 Etiologi

2.1.4.1 Tuberkulosis

TB disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.¹

2.1.4.2 Diabetes Melitus

Etiologi diabetes melitus adalah:

1. kelainan genetik
 - a. penghancuran sel beta pankreas oleh autoimun;
 - b. mutasi gen yang mengatur sekresi insulin oleh sel beta pankreas;
 - c. kelainan genetik pada reseptor insulin;
2. endokrinopati

Sekresi berlebih hormon-hormon yang memiliki cara kerja berlawanan dengan cara kerja insulin seperti glukagon, epinefrin, dan kortisol;¹

3. obat-obatan

Penggunaan obat-obatan yang dapat menyebabkan penurunan sekresi insulin, peningkatan produksi glukosa hepar, dan/atau resistensi terhadap insulin;¹

4. infeksi virus

Beberapa virus tertentu seperti *coxsackie B4* dapat menyebabkan penghancuran sel beta pankreas secara langsung atau menginduksi kerusakan secara autoimun.¹

2.1.5 Klasifikasi

2.1.5.1 Tuberkulosis

Klasifikasi TB berikut ini⁸

1. klasifikasi berdasar atas lokasi anatomi penyakit tuberkulosis:

a. tuberkulosis paru

Tuberkulosis terjadi pada parenkim (jaringan) paru. Milier TB dianggap sebagai TB paru karena terdapat lesi pada jaringan paru;

b. tuberkulosis ekstraparu

TB yang terjadi pada organ selain paru, misalnya pleura, kelenjar limfe, abdomen, saluran kencing, kulit, sendi, serat selaput otak dan tulang.

Diagnosis TB ekstraparu dapat ditetapkan berdasar atas hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis. Diagnosis TB ekstraparu harus diupayakan berdasar atas penemuan *Mycobacterium tuberculosis*;

2. hasil pemeriksaan dahak mikroskopis, terutama ditujukan pada TB paru:

a. tuberkulosis paru BTA positif

- 1) sekurang-kurangnya dua dari tiga spesimen dahak sewaktu-pagi-sewaktu (SPS) hasilnya basil tahan asam (BTA) positif;
- 2) satu spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan foto toraks dada menunjukkan gambaran tuberkulosis;
- 3) satu spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan biakan kuman TB positif;
- 4) satu atau lebih spesimen dahak hasilnya positif setelah tiga spesimen dahak SPS pada pemeriksaan sebelumnya hasil BTA negatif dan tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotik non obat antituberkulosis (OAT);

b. tuberkulosis paru BTA negatif

1. paling tidak tiga spesimen dahak SPS hasilnya BTA negatif;
2. foto toraks abnormal sesuai dengan gambaran tuberkulosis;
3. tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotik non OAT bagi pasien dengan HIV negatif;
4. dipertimbangkan oleh dokter untuk pengobatan;

3. klasifikasi berdasar atas riwayat pengobatan sebelumnya
 - a. pasien baru TB adalah pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya atau sudah pernah menelan OAT, namun kurang dari satu bulan (< 28 dosis);
 - b. pasien yang pernah diobati TB adalah pasien yang sebelumnya pernah menelan OAT selama satu bulan atau lebih (≥ 28 dosis). Pasien ini selanjutnya diklasifikasikan berdasar atas hasil pengobatan TB terakhir, yaitu
 - 1) pasien kambuh: pasien TB yang pernah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap dan saat ini didiagnosis TB berdasar atas hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis (baik karena benar-benar kambuh atau karena reinfeksi);
 - 2) pasien yang diobati kembali setelah gagal: pasien TB yang pernah diobati dan dinyatakan gagal pada pengobatan terakhir;
 - 3) pasien yang diobati kembali setelah putus berobat (*lost to follow-up*): pasien yang pernah diobati dan dinyatakan *lost to follow up* (klasifikasi ini sebelumnya dikenal sebagai pengobatan pasien setelah putus berobat/*default*).

2.1.5.2 Diabetes Melitus

Klasifikasi diabetes melitus menurut *American Diabetes Association* (ADA) adalah sebagai berikut:^{9,10}

1. tipe 1

Terdapat penghancuran sel beta yang menyebabkan defisiensi insulin. Berdasar atas etiologinya dibagi menjadi:

- a. idiopatik;
- b. *immune-mediated*;

2. tipe 2

Terdapat resistensi insulin dengan defisiensi insulin yang relatif hingga gangguan sekresi insulin. DM tipe 2 adalah tipe yang paling umum;

3. gestasional

Terdapat intoleransi glukosa saat kehamilan;

4. lainnya

DM dengan tipe spesifik lainnya dapat disebut *maturity-onset diabetes of youth*.

2.1.6 Patogenesis

2.1.6.1 Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah penyakit yang sangat menular dan ditransmisikan dari individu ke individu dengan penularan melalui udara. Kerentanan individu terhadap infeksi ini dipengaruhi oleh *genetic polymorphisms*, termasuk yang memengaruhi makrofag, TNF, dan interleukin. Pada individu yang imunokompeten, mikroorganisme biasanya terdapat pada sistem respons imun. Infeksi TB laten berkembang dengan tidak terdapat gejala klinis penyakit. Mikroorganisme bersarang di lobus atas. Setelah bakteri masuk, bakteri tersebut akan

memperbanyak diri dan menyebabkan inflamasi pada paru. Ada bakteri yang migrasi melalui limfatik dan bersarang di kelenjar getah bening, kemudian akan bertemu dengan limfosit dan menginisiasi respons imun.

Inflamasi pada paru menyebabkan neutrofil dan makrofag bermigrasi ke area tersebut. Sel-sel tersebut akan memakan bakteri dan memulai proses pertahanan tubuh mengisolasi bakteri untuk mencegah penyebarannya. Bakteri tersebut dapat bertahan hidup di dalam makrofag, melawan penghancuran secara lisosom, dan memperbanyak diri di dalam sel. Kemudian, makrofag dan limfosit melepaskan interferon yang berfungsi menghambat replikasi mikroorganisme dan merangsang makrofag untuk menyerang bakteri. *Apoptotic infected macrophages* juga dapat mengaktifkan sel t sitotoksik (CD8). Neutrofil, limfosit, dan makrofag akan menyelubungi koloni bakteri membentuk lesi bergranuloma yang dapat disebut juga *tubercle*. Jaringan yang terinfeksi dalam *tubercle* akan mati dan membentuk nekrosis perkejuan.

Setelah bakteri terisolasi dalam *tubercle* dan perkembangan imun, TB akan dorman seumur hidup. Apabila sistem imun terganggu, maka bakteri akan menuju ke bronkus, akan timbul penyakit yang aktif, serta dapat saja menyebar melalui darah dan limfatik menuju organ lain.^{1,12}

2.1.6.2 Diabetes Melitus

1. Diabetes melitus tipe 1

DM tipe 1 dikarakteristikan terdapat penghancuran secara autoimun sel yang memproduksi insulin di pankreas oleh sel T CD4+ dan CD8+, serta makrofag yang menginfiltrasi *islet* pankreas. Destruksi autoimun dari sel beta pankreas

menyebabkan defisiensi sekresi insulin. Defisiensi sekresi insulin dapat menyebabkan gangguan metabolik.¹

2. Diabetes melitus tipe 2

Terdapat dua gangguan patologis utama pada DM tipe, yaitu gangguan sekresi insulin dan gangguan kerja insulin yang dapat menyebabkan resistensi insulin. Pada tipe ini, sel beta mengalami perubahan sehingga mampu meningkatkan suplai insulin dan mengompensasi permintaan yang berlebih. Apabila diperiksa tingkat konsentrasi plasma insulin (baik GDP maupun GDS) akan meningkat.¹

2.1.7 Manifestasi Klinis

2.1.7.1 Tuberkulosis

Gejala klinis TB terbagi menjadi dua gejala, yaitu gejala lokal dan gejala sistemik. Apabila organ yang terkena adalah paru maka gejala respiratorik adalah sebagai gejala lokalnya, sedangkan untuk gejala sistemik berkaitan dengan sitokin yang dikeluarkan oleh makrofag aktif (TNF dan IL-1) sering kali muncul pada awal perjalanan penyakit. Gejala sistemik mencakup malaise, anoreksia, penurunan berat badan, demam, dan keringat malam.¹

2.1.7.2 Diabetes Melitus

Gejala umum penyakit diabetes adalah:¹¹

1. sering berkemih;
2. sering merasa haus;
3. sering merasa sangat lapar;

4. pandangan kabur;
5. luka yang sulit untuk sembuh;
6. penurunan berat badan;
7. terdapat sensasi nyeri atau kebas pada ekstremitas.

2.1.8 Diagnosis

2.1.8.1 Tuberkulosis

Tuberkulosis ditegakkan berdasar atas manifestasi klinis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang (pemeriksaan bakteriologik, radiologik, dan lainnya).^{8,13}

1. Manifestasi klinis

Gejala respiratorik TB antara lain batuk ≥ 3 minggu, batuk berdarah, sesak napas, dan nyeri dada. TB juga memiliki gejala sistemik ditandai dengan demam, *malaise*, keringat malam, anoreksia, dan penurunan berat badan. Gejala TB ekstraparu berbeda-beda bergantung pada organ yang dilibatkan seperti pada meningitis TB akan menimbulkan gejala meningitis.

2. Pemeriksaan fisis

Gejala TB yang dapat ditemukan pada pemeriksaan fisis, antara lain suara napas bronkial, amforik, suara napas melemah, dan ronki basah.

3. Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan bakteriologik dapat ditemukan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang memiliki arti penting dalam penegakan diagnosis TB. Bahan yang digunakan untuk pemeriksaan

bakteriologik dapat berasal dari sputum, cairan pleura, cairan serebrospinal, urin, feses, bilasan bronkus, bilasan lambung, kurasan bronkoalveolar, dan jaringan biopsi.

Untuk interpretasi hasil pemeriksaan ini dilakukan 3 kali pemeriksaan apabila:

- a. 1 kali positif dan 1 kali negatif menunjukkan bahwa hasilnya positif;
- b. 1 kali positif dan 2 kali negatif maka harus mengulang kembali pemeriksaan sebanyak 3 kali, kemudian;
- c. bila 1 kali positif dan 2 kali negatif menunjukkan hasil yang positif;
- d. bila 3 kali negatif menunjukkan bahwa hasilnya negatif.

Pemeriksaan radiologik standar adalah foto toraks PA. Pemeriksaan radiologik lain (foto lateral, *top-lordotik*, oblik, dan *CT-scan*) dapat dilakukan atas indikasi. TB aktif dapat memperlihatkan gambaran radiologik seperti berikut:¹⁴

- a. menggambarkan adanya konsolidasi dengan adanya prominen hilum pada paru sebelah kanan;



Gambar 2.3 Gambaran prominen hilum pada paru kanan
Dikutip dari : Bhalka dkk.¹⁴

- b. menggambarkan *multiple coalescent air-space nodules* di daerah atas paru sebelah kanan;



Gambar 2.4 Gambaran *multiple coalescent air-space nodules* pada paru kanan

Dikutip dari : Bhalka dkk.¹⁴

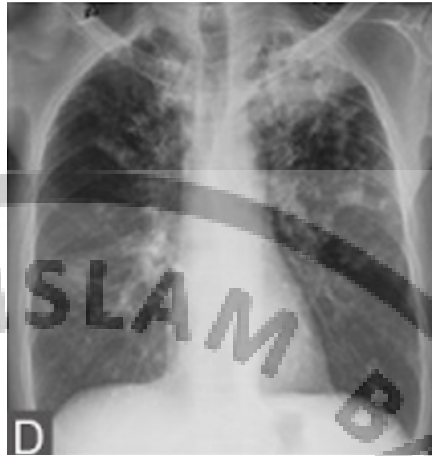
- c. menunjukkan gambaran lesi *multiple ill-defined reticulo-nodular* pada kedua sisi paru dengan predominasi basal;



Gambar 2.5 Gambaran *multiple ill-defined reticulo-nodular* pada kedua sisi paru

Dikutip dari : Bhalka dkk.¹⁴

- d. menggambarkan kavitas paru dengan konsolidasi di sekitarnya pada daerah atas paru sisi kiri;



Gambar 2.6 Gambaran kavitas paru dengan konsolidasi pada paru kiri

Dikutip dari : Bhalka dkk.¹⁴

- e. menunjukkan gambaran *loculated* efusi pleura dengan *multiple air-space nodules* di kedua sisi paru.



Gambar 2.7 Gambaran *loculated* efusi pleura dengan *multiple air-space nodules* pada kedua sisi paru

Dikutip dari : Bhalka dkk.¹⁴

2.1.8.2 Diabetes Melitus

Kriteria DM dapat ditegakkan apabila⁴

1. nilai gula darah sewaktu (GDS) >200 mg/dL ditambah dengan 4 gejala khas DM positif (*polyphagia*, *polyuria*, *polydipsia*, dan penurunan berat badan);
2. nilai gula darah puasa (GDP) >126 mg/dL ditambah dengan 4 gejala khas DM positif;
3. nilai gula darah *post-prandial* (GDPP) >200 mg/dL meskipun nilai GDP <126 mg/dL dan/atau disertai dengan *polyphagia*, *polyuria*, *polydipsia*, dan penurunan berat badan secara drastis. Gejala khas DM tidak semua positif.

2.2 Kerangka Pemikiran

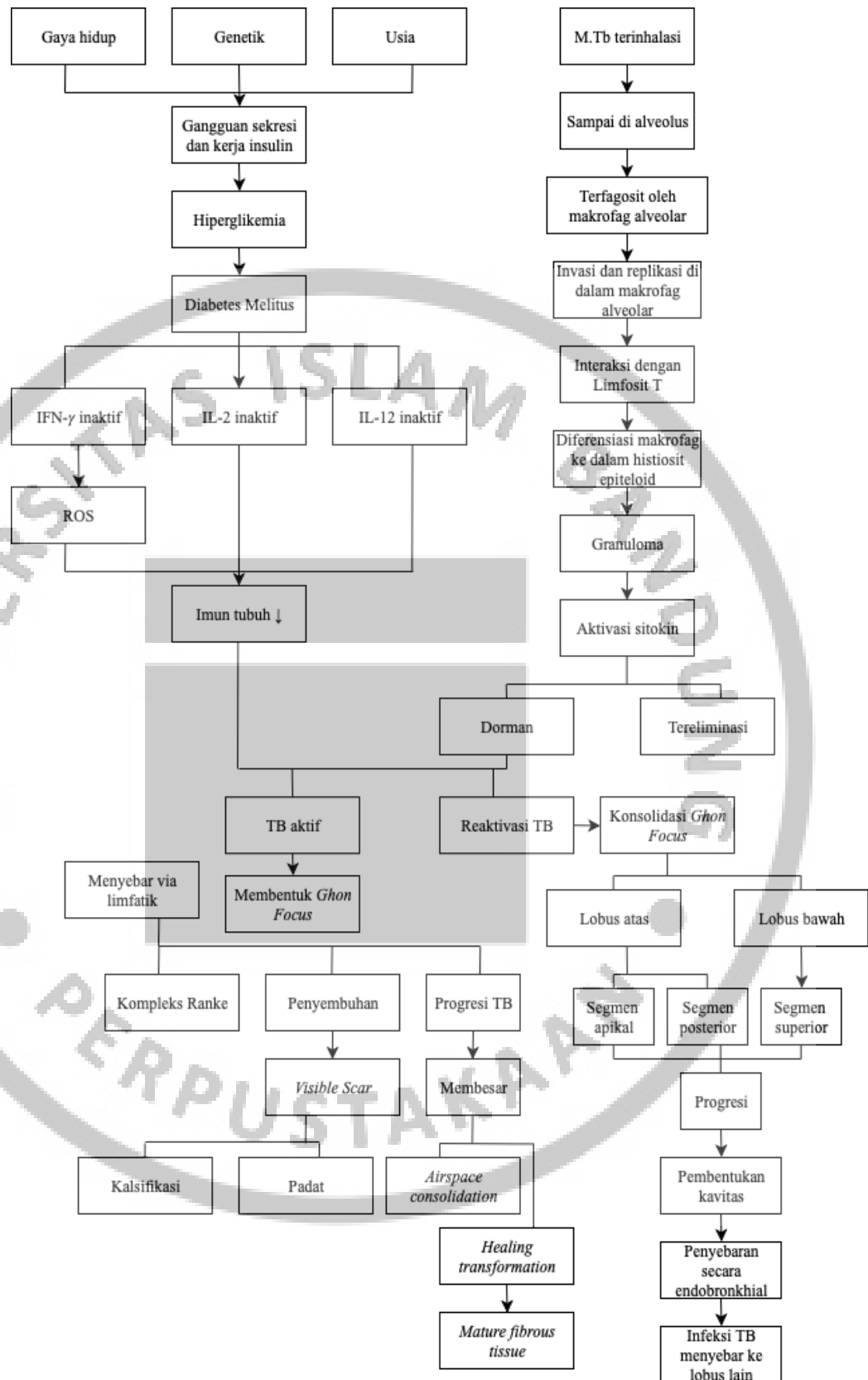
M. tuberculosis adalah bakteri aerobik, nonmotil, berbentuk batang yang sangat resisten terhadap panas, asam, dan alkohol. Bakteri ditransmisikan dari manusia ke manusia via *droplet* yang mengandung organisme dan disebarkan paling sering dengan batuk. Kemungkinan transmisi dari satu orang ke orang lainnya bergantung pada *droplet* infeksius yang dikeluarkan oleh karier, durasi paparan, dan virulensi dari bakteri tersebut.¹⁵

Infeksi TB dimulai ketika bakteri *M. tuberculosis* sampai ke alveolus paru-paru, dimana bakteri tersebut akan menginvasi dan replikasi didalam makrofag alveolus. Bakteri akan difagositosis oleh makrofag alveolus, yang akan berinteraksi

dengan Limfosit T, menyebabkan terjadinya diferensiasi makrofag ke dalam histiosit epiteloid. Histiosit epiteloid dan limfosit beragregasi menjadi beberapa *cluster* kecil, menjadi granuloma. CD4 Limfosit T yang ada di dalam granuloma akan mensekresikan sitokin, seperti IFN- γ , yang mengaktifasi makrofag untuk menghancurkan bakteri yang menginfeksi. Bakteri tersebut tidak selalu tereliminasi, melainkan bakteri tersebut dapat menjadi dorman yang dapat menimbulkan infeksi laten. Granuloma TB pada manusia dikarakteristikan dengan adanya perkembangan nekrosis pada sentral dari tuberkel.¹⁵

Penyakit DM adalah salah satu dari penyakit tidak menular (PTM) yang akhir-akhir ini penderitanya bertambah dengan cepat, terutama di negara dengan pendapat rendah-sedang. Penderita DM banyak yang tidak terdeteksi menyebabkan penderita DM tersebut memiliki hiperglikemia kronik yang menyebabkan respons imun tubuh seperti IFN- γ , IL-2, dan IL-12 menjadi inaktif yang mengganggu sistem imun tubuh penderita. Supresi imun akan menyebabkan pasien yang sudah terinfeksi oleh MTb dorman berubah menjadi infeksi TB yang aktif.¹⁶

Lokasi utama infeksi pada paru-paru disebut dengan *Ghon focus*. *Ghon focus* dapat membesar seiring penyakit berkembang atau menjalani penyembuhan. Penyembuhan dapat menghasilkan bekas luka yang dapat terlihat dengan mengandung kalsifikasi dan padat. Penyebaran infeksi dilakukan via *regional hilar* dan kelenjar getah bening mediastinum. Kombinasi antara *Ghon focus* dan kelenjar getah bening yang terinfeksi disebut dengan kompleks Ranke. Infeksi TB menyebar melalui endobronkhial dari kavitas pada lobus yang terinfeksi ke lobus lain.¹⁵



Gambar 2.8 Bagan Kerangka Pemikiran