

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tuberkulosis**

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. TB umumnya menyerang paru, namun dapat pula menyerang bagian tubuh yang lain. Penyakit ini dapat menyebar melalui udara, seperti saat penderita TB batuk. TB lebih banyak menyerang pria daripada wanita, dan lebih banyak terdapat pada usia produktif, dua pertiga kasus TB diperkirakan terjadi pada orang dengan usia 15-19 tahun.<sup>2</sup>

##### **2.1.1 Epidemiologi**

Pada tahun 2012, insiden TB di dunia mencapai 8.6 juta kasus, dan 1.3 juta mati karena TB (1.0 juta kematian pada pasien tanpa HIV dan 0.3 juta kematian pada pasien dengan HIV).<sup>2</sup> Sebagian besar kasus TB pada tahun 2012 terjadi pada Asia (59%) dan Afrika (26%).<sup>2</sup> Lima Negara dengan angka insiden mulai dari yang terbanyak pada tahun 2012 adalah India (2-2.4 juta), Cina (0.9-1.1 juta), Afrika Selatan (0.4-0.6 juta), Indonesia (0.4-0.5 juta) dan Pakistan (0.3-0.5 juta).<sup>2</sup> Sembilan puluh lima persen kematian akibat tuberkulosis terjadi pada Negara-negara berkembang.<sup>2</sup> Diperkirakan terdapat 530.000 kasus TB pada anak

(dibawah usia 15 tahun) dan 74.000 kematian anak karena TB (HIV negatif). 46% pasien TB diketahui positif HIV (meningkat 40% dari tahun 2011). Angka kematian TB mencapai 1.1 juta kematian pada pasien tanpa HIV dan 0.35 juta kematian pada pasien dengan HIV.<sup>2</sup>

Kebanyakan kasus TB dan kematian karena TB terjadi pada laki-laki, tapi beban penyakit ini pada wanita juga tinggi. Pada tahun 2012, diperkirakan 2.9 juta kasus TB dan 410.000 wanita mati karenanya. Secara umum, *mortality rate* (kematian per 100.000 populasi per tahun) menurun sebanyak 45% sejak tahun 1990 dan TB *incidence rates* (kasus baru per 100.000 populasi per tahun) menurun pada sebagian belahan dunia. Dalam 18 tahun sejak diluncurkannya *new international strategy* untuk pengobatan TB dan kontrol dari WHO pada pertengahan 1990's (strategi DOTS), akumulasi total dari 56 juta orang berhasil diobati TB antara tahun 1995 dan 2012, menyelamatkan sekitar 22 juta orang.<sup>2</sup>

Saat ini, Indonesia berada pada urutan keempat dengan beban TB tertinggi di dunia. Meskipun memiliki beban penyakit TB yang tinggi, Indonesia merupakan Negara pertama diantara *High Burden Country* (HBC) di wilayah *WHO South-East Asian* yang mampu mencapai target global TB untuk deteksi kasus dan keberhasilan pengobatan pada tahun 2006. Pada tahun 2009, tercatat sejumlah 294.732 kasus TB telah ditemukan dan diobati (data awal Mei 2010) dan lebih dari 169.213 diantaranya terdeteksi BTA+. Rerata pencapaian angka keberhasilan pengobatan selama 4 tahun terakhir adalah sekitar 90% dan pada kohort

tahun 2008 mencapai 91%. Meskipun secara nasional menunjukkan perkembangan yang meningkat dalam penemuan kasus dan tingkat kesembuhan, pencapaian di tingkat provinsi masih menunjukkan disparitas antar wilayah. Sebanyak 28 provinsi di Indonesia belum dapat mencapai angka penemuan kasus (CDR) 70% dan hanya 5 provinsi menunjukkan pencapaian 70% CDR dan 85% kesembuhan.<sup>12</sup>

**Tabel 2.** Pencapaian target pengendalian TB per provinsi 2009<sup>12</sup>

	CDR $\geq$ 70%	CDR < 70%
SR $\geq$ 85%	Jabar, Sulut, Maluku, DKI Jakarta, Banten (5)	Bali, Sulbar, Babel, Sumbar, Kalteng, Jatim, Sulsel, Jateng, Lampung, NTB, Jambi, NAD, Kalsel, Sumsel, Sultra, Kepri, Sumut, Gorontalo, Bengkulu, Kalbar, NTT, Kaltim, Sulteng (23)
SR < 85%	Tidak ada	Papua Barat, Papua, DIY, Maluku, Riau (5)

### 2.1.2 Klasifikasi

#### Tuberkulosis Paru

TB Paru adalah TB yang menyerang jaringan paru, tidak termasuk pleura.

- Berdasarkan hasil pemeriksaan dahak (BTA), TB paru dibagi atas:
  - a. TB paru BTA (+) adalah :
    - Sekurang-kurangnya 2 dari 3 spesimen dahak menunjukkan hasil BTA positif.<sup>13</sup>

- Hasil pemeriksaan 1 spesimen dahak menunjukkan BTA positif dan kelainan radiologi menunjukkan gambaran TB aktif.<sup>13</sup>
  - Hasil pemeriksaan 1 spesimen dahak menunjukkan BTA positif dan biakan positif.<sup>13</sup>
- b. TB paru BTA (-) adalah:
- Hasil pemeriksaan dahak 3 kali menunjukkan BTA negatif, gambaran klinis dan kelainan radiologi menunjukkan TB aktif.<sup>3</sup>
  - Hasil pemeriksaan dahak 3 kali menunjukkan BTA negatif dan biakan M.Tuberkulosis positif.<sup>13</sup>
- Berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya, TB paru dapat dibagi menjadi:
- a. Kasus baru
- Adalah pasien yang belum pernah mendapat pengobatan dengan OAT atau sudah pernah menelan OAT kurang dari satu bulan.<sup>13</sup>
- b. Kasus kambuh (relaps)
- Adalah pasien TB yang sebelumnya pernah mendapat pengobatan TB dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, kemudian kembali lagi berobat dengan hasil pemeriksaan dahak BTA positif atau biakan positif.<sup>13</sup>
- Bila BTA negatif atau biakan negatif tetapi gambaran radiologi dicurigai lesi aktif/perburukan dan terdapat gejala klinis maka harus dipikirkan beberapa kemungkinan:
- Infeksi sekunder

- Infeksi jamur
- TB paru kambuh

c. Kasus pindahan (Transfer In)

Adalah penderita yang sedang mendapatkan pengobatan di suatu kabupaten dan kemudian pindah berobat ke kabupaten lain. Penderita pindahan tersebut harus membawa surat rujukan/pindah.<sup>13</sup>

d. Kasus lalai berobat

Adalah penderita yang sudah berobat paling kurang 1 bulan, dan berhenti 2 minggu atau lebih, kemudian datang kembali berobat. Umumnya penderita tersebut kembali dengan hasil pemeriksaan dahak BTA positif.<sup>13</sup>

e. Kasus Gagal

- Adalah penderita BTA positif yang masih tetap positif atau kembali menjadi positif pada akhir bulan ke-5 (satu bulan sebelum akhir pengobatan).<sup>13</sup>
- Adalah penderita dengan hasil BTA negatif gambaran radiologik positif menjadi BTA positif pada akhir bulan ke-2 pengobatan dan atau gambaran radiologik ulang hasilnya perburukan.<sup>13</sup>

f. Kasus Kronik

Adalah penderita dengan hasil pemeriksaan dahak BTA masih positif setelah selesai pengobatan ulang kategori 2 dengan pengawasan yang baik.<sup>13</sup>

g. Kasus bekas TB

- Hasil pemeriksaan dahak mikroskopik (biakan jika ada fasilitas) negatif dan gambaran radiologik paru menunjukkan lesi TB inaktif, terlebih gambaran radiologik serial menunjukkan gambaran yang menetap. Riwayat pengobatan OAT yang adekuat akan lebih mendukung.<sup>13</sup>
- Pada kasus dengan gambaran radiologik meragukan lesi TB aktif, namun setelah mendapat pengobatan OAT selama 2 bulan ternyata tidak ada perubahan gambaran radiologik.<sup>13</sup>

### **Tuberkulosis Ekstraparu**

TB ekstraparu adalah TB yang menyerang organ tubuh selain paru, seperti pleura, selaput otak, selaput jantung (pericardium), kelenjar limfe, tulang, persendian, kulit, usus, ginjal, saluran kencing, alat kelamin, dan lain-lain. Diagnosis didasarkan atas kultur spesimen positif, atau histologi, atau bukti klinis kuat konsisten dengan TB ekstraparu aktif, yang selanjutnya dipertimbangkan oleh klinisi untuk diberikan obat anti tuberkulosis siklus penuh.<sup>13</sup>

### **2.1.3 Patogenesis TB**

Penularan TB umumnya terjadi melalui droplet, yang dikeluarkan dengan cara batuk, bersin, atau percikan ludah orang terinfeksi TB paru.

Droplet ini dapat bertahan di udara dalam waktu beberapa jam. Diameter droplet yang sangat kecil (<5-10  $\mu\text{m}$ ) menyebabkan droplet tersebut dapat mencapai jalan napas terminal jika terhirup dan membentuk sarang pneumonia, yang dikenal sebagai sarang primer atau afek primer.<sup>1</sup>

Dari sarang primer dapat terjadi peradangan saluran getah bening (limfangitis local) yang diikuti pembesaran kelenjar getah bening di hilus (limfadenitis regional). Afek primer bersama-sama dengan limfangitis dan limfadenitis regional membentuk kompleks primer. Kompleks primer ini dapat sembuh tanpa meninggalkan cacat, sembuh dengan meninggalkan fibrotic atau kalsifikasi, ataupun menyebar secara perkontinuitatum, bronkogen, limfogen, maupun hematogen. Kejadian tersebut merupakan perjalanan tuberculosis primer.<sup>1</sup>

Baik imunitas alamiah maupun imunitas adaptif berperan dalam mekanisme defense terhadap *M. tuberculosis*. Imunitas alamiah yang diawali oleh ikatan antara *M. tuberculosis* dengan reseptor fagosit dan masuknya *M. tuberculosis* ke dalam makrofag alveolar, sel dendrit, maupun monosit, merupakan kunci untuk terbentuknya imunitas adaptif terhadap *M. tuberculosis*. Imunitas adaptif berupa imunitas yang diperantai oleh sel, akan menimbulkan resistensi terhadap *M. tuberculosis* dan menyebabkan terbentuknya hipersensitivitas terhadap antigen TB. Imunitas alamiah dan imunitas adaptif tersebut akan menentukan hasil akhir dari paparan terhadap *M. tuberculosis*.<sup>1</sup>

## 2.1.4 Diagnosis

### Gejala klinis

Gejala klinis tuberkulosis dapat dibagi menjadi 2 golongan, yaitu gejala respiratorik (atau gejala organ yang terlibat) dan gejala sistemik.<sup>13</sup>

#### 1. Gejala respiratorik

- Batuk  $\geq$  3 minggu
- Batuk darah
- Sesak napas
- Nyeri dada

Gejala respiratorik ini sangat bervariasi, dari mulai tidak ada gejala sampai gejala yang cukup berat tergantung dari luas lesi. 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 keluar.

#### 2. Gejala sistemik

- Demam
- Gejala sistemik lain : malaise, keringat malam, anoreksia, berat badan menurun.

### Pemeriksaan Fisik

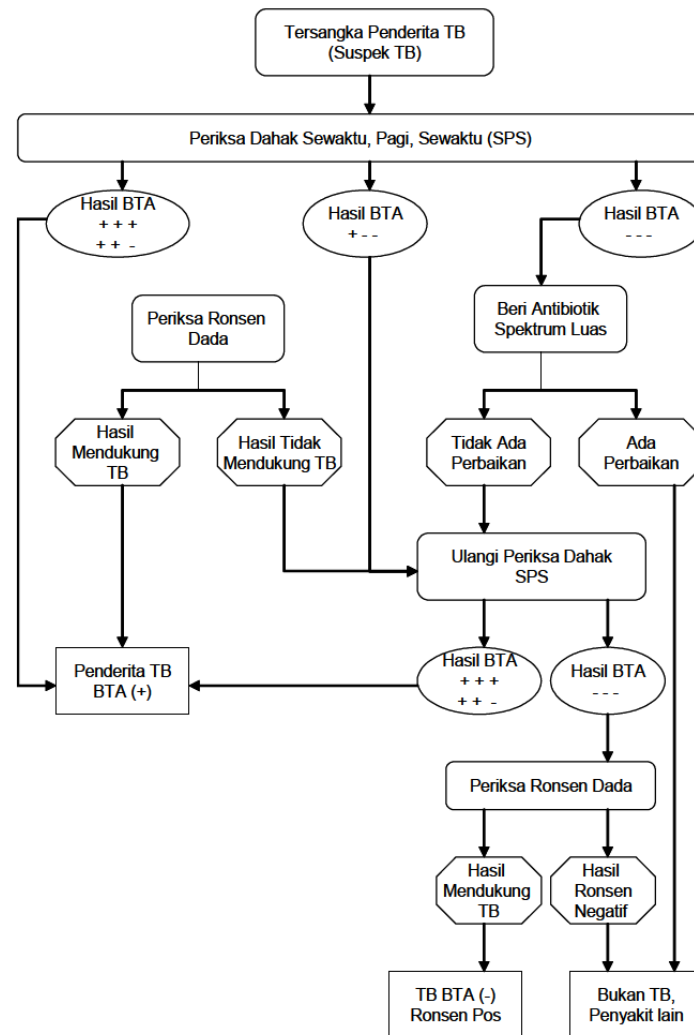
Pada pemeriksaan fisik kelainan yang akan dijumpai tergantung dari organ yang terlibat. Pada TB paru, kelainan yang dijumpai tergantung luas kelainan struktur paru. Pada awal perkembangan penyakit, kelainan



umumnya sulit ditemukan. Bila ditemukan kelainan biasanya terletak di daerah lobus superior terutama daerah apeks dan segmen posterior, serta daerah apeks lobus inferior. Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan antara lain suara napas bronkial, amforik, suara napas melemah, ronki basah, tanda-tanda penarikan paru, diafragma dan mediastinum.<sup>13</sup>

### **Pemeriksaan bakteriologi**

Penemuan bakteri TB memiliki arti penting dalam menegakkan diagnosis TB. Bahan untuk pemeriksaan ini dapat berasal dari dahak, cairan pleura, cairan serbospinal, bilasan bronkus, bilasan lambung, urin, feses, dan jaringan biopsy. Pengambilan dahak dilakukan 3 kali, yang lebih dikenal dengan SPS, yaitu sewaktu, pagi, dan sewaktu, atau setiap pagi 3 hari berturut-turut. Digunakan pewarnaan Ziehl-Nielsen untuk pemeriksaan mikroskopis biasa.<sup>13-14</sup>



**Gambar 1.** Algoritma diagnosis tuberkulosis paru di Indonesia<sup>14</sup>

Interpretasi hasil pemeriksaan dahak dari 3 kali pemeriksaan adalah:

- 3 kali positif atau 2 kali positif, 1 kali negative berarti BTA positif
- 1 kali positif, 2 kali negative perlu dilakuakn pemeriksaan BTA ulang
- 1 kali positif, 2 kali negative berarti BTA positif
- 3 kali negative berarti BTA negative

## **Pemeriksaan radiologi**

Pemeriksaan standar yang dilakukan adalah foto toraks PA. Pada pemeriksaan foto toraks, TB dapat memberi gambaran bermacam-macam bentuk. Gambaran yang dicurigai sebagai lesi TB aktif adalah bayangan berawan atau nodular di segmen apical dan posterior lobus atas paru dan segmen superior lobus bawah, terdapat kavitas yang biasanya lebih dari satu dan dikelilingi oleh bayangan opak berawan atau nodular, bayangan bercak milier, serta efusi pleura unilateral. Sedangkan gambaran radiologi yang dicurigai lesi TB inaktif, yaitu: fibrotic, kalsifikasi, dan penebalan pleura.<sup>13-14</sup>

## **2.2 Diabetes Mellitus**

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2010, DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya.<sup>15</sup> Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, syaraf, jantung dan pembuluh darah.<sup>5</sup>

### 2.2.1 Epidemiologi

Prevalensi penderita DM di seluruh dunia semakin meningkat selama 20 tahun terakhir.<sup>16</sup> Hal ini diduga disebabkan oleh karena perubahan gaya hidup, meningkatnya tren obesitas, dan berkurangnya aktivitas fisik yang umumnya terjadi di Negara-negara yang mengalami industrialisasi.<sup>1</sup> Pada tahun 2000-2025 diperkirakan bahwa jumlah masyarakat dunia akan meningkat dari 4 milyar menjadi 5.5 milyar jiwa, dimana 60%-nya berasal dari Negara berkembang. Pada tahun 2000, prevalensi penderita DM diperkirakan 0,19% pada populasi <20 tahun, dan 8,6% pada populasi >20 tahun.<sup>2,16</sup> Pada individu >65 tahun, prevalensi DM adalah 20,1%.<sup>12</sup> Prevalensi antara pria dan wanita hampir sama, tetapi sedikit lebih banyak pada pria pada populasi >60 tahun.<sup>16</sup> Di Indonesia sendiri WHO memperkirakan bahwa pada tahun 2030 akan ada sekitar 21.3 juta penduduk Indonesia yang menderita penyakit DM bila tidak dilakukan pencegahan yang baik. Saat ini, berdasarkan survey WHO tahun 2001, jumlah penderita diabetes di Indonesia terdapat sekitar 17 juta (8.6% dari keseluruhan jumlah penduduk) atau menduduki urutan terbesar ke-4 di dunia setelah India, Cina, dan Amerika Serikat.<sup>2</sup>

### 2.2.2 Klasifikasi

DM dibagi menjadi 2 kategori besar, yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2.<sup>16</sup> DM tipe 1 atau yang dulu dikenal dengan nama *Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)*, terjadi karena kerusakan sel  $\beta$  pancreas (reaksi

autoimun). Sel  $\beta$  pancreas merupakan satu-satunya sel tubuh yang menghasilkan insulin yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa dalam tubuh. Bila kerusakan sel  $\beta$  pancreas telah mencapai 80-90% maka gejala DM mulai muncul. Perusakan ini lebih cepat terjadi pada anak-anak daripada dewasa. DM tipe 1 sebagian besar (75% kasus) terjadi sebelum usia 30 tahun dan DM tipe ini diperkirakan terjadi sekitar 5-10% dari seluruh kasus DM yang ada.<sup>17</sup>

DM tipe 2 diperkirakan terjadi sekitar 90-95% dari seluruh kasus DM yang ada. DM tipe ini disebut *non-insulin dependent Diabetes Mellitus (NIIDM)*, pada diabetes ini terjadi penurunan kemampuan insulin bekerja di jaringan perifer (*insulin resistance*) dan disfungsi sel  $\beta$ . Akibatnya, pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup untuk mengkompensasi *insulin resistance*. Kedua hal ini menyebabkan terjadinya defisiensi insulin relative. Kebanyakan pasien dengan DM tipe ini mengalami obesitas dan obesitas itu sendiri menyebabkan beberapa derajat resistensi insulin. Resiko terkena diabetes tipe 2 meningkat pada usia >40 tahun, obesitas, dan kurangnya aktivitas fisik.<sup>17</sup>

### **2.2.3 Patofisiologi**

#### **Diabetes Mellitus Tipe 1**

DM tipe 1 adalah puncak dari infiltrasi limfosit dan kerusakan sel  $\beta$  penghasil insulin yang berasal dari pulau Langerhans di pancreas. Akibatnya terjadi penurunan sel  $\beta$  dan sekresi insulin pun menurun sampai

insulin yang tersedia tidak cukup lagi untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal. Setelah 80-90% kerusakan yang terjadi di sel  $\beta$  pancreas, akan terjadi hiperglikemia dan diabetes dapat di diagnosis. Pasien membutuhkan insulin *eksogen* untuk membalikkan kondisi katabolic ini, mencegah ketosis, penurunan hiperglucagonemia, dan mengembalikan ke keadaan normal metabolisme lemak dan protein.<sup>18</sup>

Saat ini, autoimun dianggap sebagai factor utama dalam patofisiologi DM tipe 1. Pada individu yang rentan secara genetik, infeksi virus dapat merangsang produksi antibodi terhadap protein virus yang memicu respon autoimun terhadap antigen yang mirip dengan molekul sel  $\beta$ .<sup>18</sup> Sel islet pancreas yang menjadi target autoimun antara lain adalah insulin, *glutamic acid decarboxylase* (GAD), ICA-512/IA-2 (homolog tirosin-fosfatase), dan *phogrin* (protein granul yang mensekresi insulin). Selain insulin, autoantigen lain tidak spesifik pada sel  $\beta$ . Akan tetapi, kehancuran satu molekul sel  $\beta$  akan menyebar ke molekul lain dengan membuat autoantigen sekunder.<sup>16</sup>

## **Diabetes Mellitus Tipe 2**

Resistensi insulin dan sekresi insulin yang tidak normal menjadi kunci dari berkembangnya DM tipe 2. Penyakit DM tipe 2 diawali dengan meningkatnya resistensi insulin yang diikuti gangguan sekresi insulin, mengakibatkan sekresi insulin yang inadkuat dalam mengontrol kadar

gula darah.<sup>16</sup> Dasar dari penyebab tidak adekuatnya sekresi insulin semata-mata karena meningkatnya resistensi terhadap insulin endogen. Ada 2 karakteristik penyebab DM tipe 2, yaitu resistensi insulin, dan meningkatnya produksi glukosa hati.

- Resistensi Insulin

Menurunnya kemampuan insulin untuk berfungsi dengan efektif pada jaringan perifer merupakan gambaran DM tipe 2. Mekanisme resistensi insulin umumnya disebabkan oleh gangguan pascareseptor insulin. Resistensi insulin terjadi akibat gangguan persinyalan PI-3-kinase yang mengurangi translokasi *glucose transporter* (GLUT) 4 ke membrane plasma.<sup>16</sup>

- Peningkatan produksi glukosa hati

Saat tubuh semakin resisten terhadap insulin, kadar gula darah yang tinggi akan memaksa tubuh mensekresikan insulin secara terus menerus ke dalam sirkulasi darah yang akan berakibat pada meningkatnya kadar glukosa dalam darah (hiperinsulinemia). Tidak adanya respon terhadap insulin ini akan mengakibatkan hati secara terus menerus memproduksi glukosa (gluconeogenesis) yang berujung pada terjadinya hiperglikemia.<sup>16</sup>

**Tabel 3.** Klasifikasi Diabetes Mellitus<sup>19</sup>

Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimun</li> <li>• Idiopatik</li> </ul>
--------	--

**Lanjutan Tabel 3.** Klasifikasi Diabetes Mellitus<sup>19</sup>

Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relative sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Tipe lain	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defek genetik fungsi sel beta</li> <li>• Defek genetik kerja insulin</li> <li>• Penyakit eksokrin pancreas</li> <li>• Endokrinopati</li> <li>• Karena obat atau zat kimia</li> <li>• Infeksi</li> <li>• Sebab imunologi yang jarang</li> <li>• Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM</li> </ul>
Diabetes mellitus gestasional	

#### 2.2.4 Diagnosis

Diagnosis diabetes pada individu yang asimtomatik tidak boleh ditegakkan hanya dari kadar glukosa yang abnormal pada sekali pemeriksaan. Diagnosis DM sendiri harus didasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah. Ada perbedaan antara uji diagnostic DM dan pemeriksaan penyaring. Uji diagnostic DM dilakukan pada mereka yang menunjukkan gejala/tanda DM, sedangkan pemeriksaan penyaring bertujuan untuk mengidentifikasi mereka yang tidak bergejala, namun



mempunyai factor resiko DM. Pemeriksaan penyaring dilakukan pada kelompok dengan salah satu risiko DM, seperti :<sup>19</sup>

- Usia >45 tahun
- Berat badan dengan IMT >23 kg/m<sup>2</sup>
- Hipertensi grade 1
- Riwayat DM pada keluarga
- Riwayat abortus berulang, melahirkan bayi cacat atau BB lahir bayi >4000 gram
- HDL  $\leq$ 35 mg/dl dan trigliserida  $\geq$ 250 mg/dl

Pemeriksaan penyaring berguna untuk menjaring pasien DM, toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT), sehingga dapat ditentukan langkah yang tepat untuk mereka. Pasien dengan TGT dan GDPT merupakan tahapan sementara menuju DM. Setelah 5-10 tahun kemudian, 1/3 kelompok TGT akan berkembang menjadi DM.<sup>19</sup>

**Tabel 4.** Kadar glukosa sewaktu dan puasa untuk pemeriksaan penyaring<sup>20</sup>

		<b>Bukan DM</b>	<b>Belum pasti DM</b>	<b>DM</b>
<b>Kadar glukosa</b>	Plasma Vena	<100	100-199	$\geq$ 200
<b>Sewaktu(mg/dL)</b>	Darah kapiler	<90	90-199	$\geq$ 200
<b>Kadar glukosa</b>	Plasma vena	<100	100-125	$\geq$ 126
<b>Puasa (mg/dL)</b>	Darah kapiler	<90	90-99	$\geq$ 100

Diagnosis klinis DM umumnya akan dipikirkan bila terdapat keluhan khas DM berupa polyuria, polifagia, polidipsi dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas. Beberapa gejala klinis untuk mendiagnosis DM tipe 2 (tabel 2.3)

**Tabel 5.** Gejala klinis DM tipe 2<sup>20</sup>

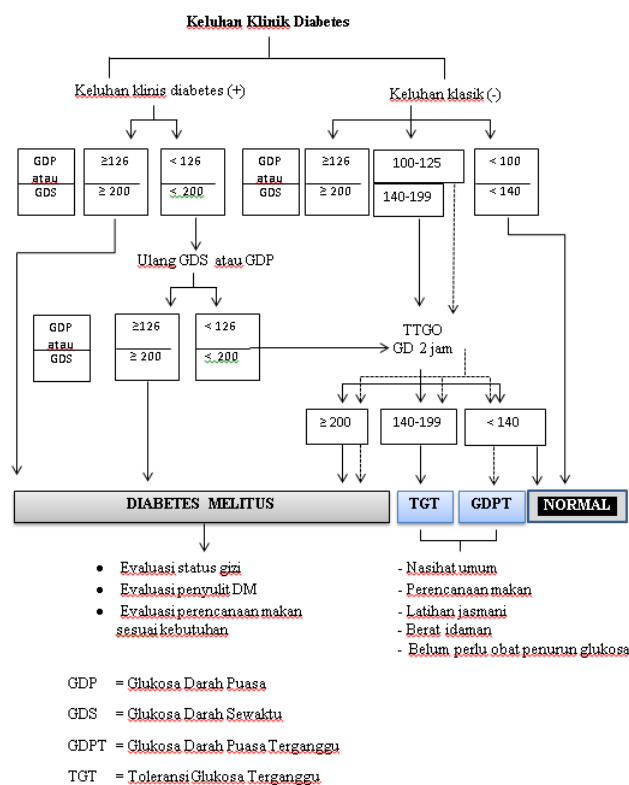
Gejala Klasik DM tipe 2	Gejala Lain DM tipe 2
Poliuria (sering buang air kecil)	Lemah badan
Polidipsia (sering haus)	Kesemutan
Polifagia (sering lapar)	Gatal
Penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas	Pandangan kabur Disfungsi Erektile

*American Diabetes Association* (ADA) telah merekomendasikan pengukuran HbA1c sebagai salah satu cara evaluasi DM. Prinsip tes HbA1c adalah mengukur kadar glukosa yang berikatan dengan hemoglobin. Pada penderita DM, hasil tes akan menunjukkan angka hemoglobin yang terglukosilasi  $\geq 6.5\%$ .<sup>20</sup>

### **Penegakkan diagnosis DM**

Berdasarkan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, diagnosis DM dapat ditegakkan melalui 3 cara :<sup>20</sup>

1. Gejala klasik DM + tes gula darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L).
2. Gejala klasik DM + tes gula darah puasa  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L).
3. Kadar gula plasma 2 jam pada tes toleransi gula darah oral  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L).



**Gambar 2.** Pendekatan diagnosis DM<sup>20</sup>

### 2.2.5 Komplikasi

Komplikasi yang mungkin dapat timbul pada pasien dengan DM meliputi komplikasi akut dan kronik. Ketoasidosis diabetik (DKA) dan *hyperglycemic hyperosmolar state* (HHS) merupakan komplikasi akut

diabetes. DKA dulunya diketahui hanya terjadi pada DM tipe 1, namun ternyata kondisi tersebut dapat pula terjadi pada pasien DM tipe 2. Kedua kelainan ini pada dasarnya berkaitan dengan kondisi defisiensi insulin absolut dan relative, hilangnya volume plasma, dan abnormalitas system asam basa. DKA dan HHS terjadi muncul bersamaan dengan adanya kondisi hiperglikemia, dengan atau tanpa ketosis. Yang perlu menjadi perhatian adalah bahwa kedua kondisi ini merupakan suatu kondisi kegawatdaruratan yang memerlukan penanganan segera.<sup>19</sup>

Komplikasi kronik pada DM dapat melibatkan berbagai organ dan merupakan faktor penyebab mortalitas dan morbiditas pada pasien DM. Komplikasi kronik yang mungkin terjadi dibagi menjadi dua, yaitu vascular dan non-vascular. Komplikasi vascular pada DM dibagi lagi menjadi kelainan mikrovaskular (retinopati, neuropati, dan nefropati) dan makrovaskular (penyakit arteri coroner, penyakit arteri perifer, dan gangguan cerebrovascular). Komplikasi non-vascular antara lain gastroparesis, infeksi, dan perubahan pada kulit. Diabetes dalam jangka waktu lama juga dikaitkan dengan turunnya fungsi pendengaran.<sup>19</sup>

Resiko terjadinya komplikasi kronik meningkat seiring dengan semakin lamanya durasi kondisi hiperglikemia, dan umumnya muncul pada decade kedua pada pasien dengan kondisi hiperglikemia. DM tipe 2 mempunyai periode hiperglikemia asimtomatik yang lama, sehingga banyak pasien yang sudah memiliki komplikasi saat diagnosis ditegakkan. Selain dari durasi kondisi hiperglikemia yang terjadi, peranan genetik juga

dikatakan berperan pada terjadinya berbagai macam komplikasi kronik tersebut.<sup>19</sup>

### **2.2.6 Perubahan Pertahanan Paru pada DM**

Paru pada penderita DM akan mengalami perubahan patologis, seperti penebalan epitel alveolar dan lamina basalis kapiler paru yang merupakan akibat sekunder dari komplikasi mikroangiopati sama seperti yang terjadi pada retinopati dan nefropati. Gangguan neuropati dari syaraf otonom dapat berupa hipoventilasi sentral dan *sleep apneu*. Selain itu juga dapat terjadi penurunan elastisitas rekoil paru, penurunan kapasitas difusi karbon monoksida, dan peningkatan endogen produksi karbondioksida.<sup>21</sup>

Kejadian infeksi paru pada penderita DM merupakan akibat kegagalan sistem pertahanan tubuh, dalam hal ini paru mengalami gangguan fungsi pada epitel pernapasan dan juga motilitas silia. Gangguan fungsi dari endotel kapiler vaskuler paru, kekakuan korpus sel darah merah, perubahan kurva disosiasi oksigen akibat kondisi hiperglikemia yang lama menjadi faktor kegagalan mekanisme pertahanan melawan infeksi.<sup>22</sup>

## **2.3 Hubungan Diabetes Mellitus dengan Tuberkulosis**

Hubungan DM dengan TB pertama kali dilaporkan oleh Avicenna (Ibnu Sina) pada abad XI, yaitu TB merupakan penyebab kematian utama

penderita DM. Pada otopsi *postmortem* didapatkan lebih dari 50% pasien DM menderita TB.<sup>20</sup> Pada awal abad 20, dikatakan bahwa penyebab kematian pasien diabetes adalah ketoasidosis diabetik dan TB. Setelah ditemukannya insulin pada tahun 1920 dan antibiotika untuk tuberkulosis maka terdapat penurunan angka kematian akibat kedua penyakit tersebut.<sup>1</sup> Penelitian oleh Root tahun 1934 pada 245 pasien DM dengan TB menunjukkan bahwa infeksi TB pada pasien DM usia muda 10 kali lebih besar dari pasien non-DM, infeksi TB terjadi pada 85% pasien yang didiagnosa DM, dan dikatakan bahwa insidens TB paru meningkat dengan semakin lamanya menderita DM.<sup>21</sup>

Kemungkinan penyebab meningkatnya insiden tuberkulosis paru pada pengidap diabetes berupa defek pada fungsi sel-sel imun dan mekanisme pertahanan penjamu. Meskipun demikian, mekanisme pastinya sampai sekarang belum dimengerti sepenuhnya. Pada penderita DM, ditemukan adanya aktivitas bakterisidal leukosit yang berkurang, terutama pada pasien dengan kontrol gula darah yang buruk. Pada penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al* dan Alisjahbana *et al*, dikatakan bahwa proporsi makrofag alveolar matur pada pasien TB dengan DM lebih rendah dibandingkan dengan yang non-DM. Makrofag alveolar ini berperan pada proses fagositosis dari kuman TB dan sebagai penyaji antigen ke sel T. Hal ini diperkirakan berperan pada timbulnya perluasan infeksi TB dan jumlah bakteri yang lebih banyak pada sputum pasien TB

dengan DM. Selain itu, tidak didapatkan adanya penurunan jumlah limfosit T yang signifikan pada pasien TB dengan DM.<sup>1,9</sup>

Beberapa alasan yang dikemukakan para peneliti mengenai hubungan erat antara TB dan DM tipe 2 antara lain: keadaan hiperglikemi yang membantu pertumbuhan, viabilitas dan pergerakan dari kuman TB. Gangguan nutrisi, elektrolit, dan asidosis jaringan lokal membuat tubuh rentan terhadap infeksi.<sup>16,22</sup> Selain itu, kerusakan sistem imun tubuh seperti defek makrofag alveolar atau limfosit T pada pasien DM mengakibatkan mudahnya penyebaran infeksi.<sup>16,22</sup>

Pada DM yang tidak terkontrol (hiperglikemi kronik dengan HbA1c yang tinggi) berhubungan dengan imunitas yang turun. Studi yang tidak berhubungan dengan TB menemukan bahwa hiperglikemi kronis ataupun transien mengubah fungsi imun.<sup>23</sup> Upregulasi glukosa kronis dapat menyebabkan akumulasi abnormal dari *advanced glycation end products* (AGE) yang sangat reaktif dan dapat berikatan dan memodifikasi molekul respon imun (seperti antibodi, komplemen).<sup>23</sup> AGE yang berlebihan juga dapat menyebabkan stimulasi konstan dari reseptor scavengernya yaitu, RAGE, yang berujung pada stimulasi abnormal fagosit dengan aktivasi dari NFNB dan NADPH oksidase. Aktivitas NADPH yang berlebihan menyebabkan akumulasi dari *reactive oxidative species* (ROS) sehingga menyebabkan stress oksidatif.<sup>23</sup>

Temuan model klinis pada tikus TB dan DM tipe 2 oleh Martens dan Collaborators melengkapi dan memperluas pengamatan pada

manusia.<sup>22</sup> Pada tikus model C57BL/6 tikus diberikan streptozotocin untuk membunuh sel-sel beta pankreas yang memicu DM akut ( $\leq 1$  bulan) atau kronik ( $\geq 3$  bulan), dan selanjutnya tikus tersebut dipaparkan dosis rendah aerosol Mtb. Para peneliti menemukan DM kronis (tapi tidak akut) berhubungan dengan keterlambatan imunitas bawaan untuk Mtb yang mengakibatkan keterlambatan pengiriman antigen mikobakterium oleh sel-sel dendritik dari paru-paru ke kelenjar getah bening. Hal ini menunda perekrutan limfosit T yang diperlukan untuk pembataan awal pertumbuhan Mtb.<sup>22</sup> Sesuai dengan hipotesis, pada 2 bulan pasca infeksi, tikus DM (dibandingkan tikus kontrol) memiliki lebih banyak Mtb di paru dan peradangan yang lebih luas dengan ekspresi yang lebih tinggi dari *pro-inflammatory cytokines like IFN- $\gamma$* .<sup>23</sup>

*Glucotoxicity* banyak dibicarakan, tapi belum secara lengkap dipahami. *Glucotoxicity* diartikan sebagai proses kerusakan yang timbul akibat *adverse effect* hiperglikemia kronis pada *insulin target tissue* dan sel beta pankreas. Secara klinis terdapat bukti hubungan antara tingginya kadar glukosa darah dan kerusakan jaringan tubuh.<sup>24</sup> “*Glucotoxicity hypothesis*” menempatkan hiperglikemia sebagai titik sentral atau memegang peran kunci dalam timbulnya kerusakan. Jaringan tubuh penderita diabetes akan mengalami proses kerusakan bila terpapar suasana hiperglikemia secara berkesinambungan atau kronis.<sup>24</sup> Hiperglikemia akut postprandial (HAP), yakni lonjakan-lonjakan kadar glukosa darah yang terjadi berulang-ulang setiap mengkonsumsi makanan, menjadi penyebab



kerusakan bahkan semenjak fase pradiabetes. Kerusakan endotel pembuluh darah (makro dan mikrovaskuler) merupakan target penting *glucotoxicity*. Sel beta pankreas secara fungsi dan struktur juga mengalami kerusakan, sedangkan pada jaringan terjadi proses desensitisasi terhadap insulin.<sup>24</sup>

Derajat hiperglikemi memiliki pengaruh yang berbeda pada fungsi *microbicidal* dari makrofag, bahkan dengan paparan yang singkat pada level gula darah 200 mg% *respiratory burst* pada sel tersebut menurun secara signifikan.<sup>6</sup> Hal ini membuktikan pengamatan pada diabetes yang tidak terkontrol, dengan tingkat *glycated haemoglobin* yang tinggi, tuberkulosis menyebabkan kerusakan yang lebih parah dan ini berhubungan dengan tingginya kematian.<sup>6</sup>

**Tabel 6.** *List of defects in diabetics' immunologic makeup and physiologic pulmonary functions*<sup>6</sup>

Abnormalitas imunologi pada diabetes	Disfungsi fisiologis paru pada diabetes
Abnormal chemotaxis, adherence, fagositosis dan fungsi <i>microbicidal</i> dari polymorphonuclear	Berkurangnya reaktivitas bronchial
Penurunan monosit perifer dengan kegagalan fagositosis.	Berkurangnya elastisitas recoil dan volume paru
Tranformasi yang buruk dari sel blas limfosit	Berkurangnya kapasitas difusi.
Kerusakan fungsi C3 opsonic .	Adanya lendir yang tersembunyi yang menyebabkan penyumbatan saluran udara
	Berkurangnya respon ventilasi dan menyebabkan hipoksemia.

Pada percobaan eksperimental yang dilakukan Stalenhoef *et al.* pada plasma darah manusia didapatkan bahwa tidak ada perbedaan produksi sitokin antara pasien TB dengan atau tanpa DM. Jika pasien dengan DM tipe 2 dibandingkan dengan kontrol yang sehat, produksi IFN- $\gamma$  spesifik *M. tuberculosis* sama saja, tetapi produksi IFN- $\gamma$  yang non-spesifik berkurang secara signifikan pada kelompok DM. Diduga bahwa berkurangnya IFN- $\gamma$  yang non-spesifik tersebut menunjukkan adanya defek pada respon imun alamiah yang berperan pada meningkatnya risiko pasien DM untuk mengalami TB aktif. Meskipun demikian, mekanisme yang mendasari terjadinya hal tersebut masih perlu ditelusuri lebih lanjut.<sup>16</sup>

### **2.3.1 Manifestasi Klinis Infeksi TB pada DM**

Penelitian yang dilakukan Alisjahbana *et al.* menemukan adanya beberapa perbedaan manifestasi klinik pada pasien TB dengan DM dan pasien TB non DM. Pada pasien TB yang DM ditemukan gejala klinis yang lebih banyak dengan keadaan umum yang lebih buruk (diukur dengan indeks Karnofsky). Selain itu juga didapatkan adanya pengaruh negatif DM terhadap hasil akhir pengobatan TB dan DM secara signifikan berkaitan dengan kultur sputum yang masih positif setelah 6 bulan pengobatan.<sup>25</sup>

Pada penelitian Bacakoolu *et al.* didapatkan bahwa DM tidak mempengaruhi gejala, hasil bakteriologi, reaktivitas tuberkulin, dan

lokalisasi infiltrat pada gambaran radiografi. Namun, pada pasien DM yang lebih tua dari 40 tahun dan berjenis kelamin perempuan didapatkan adanya keterlibatan lapangan paru bawah yang secara statistik berbeda bermakna dengan pasien non-DM.<sup>19</sup> Sedangkan penelitian oleh Zakeya AH menyatakan bahwa TB dengan DM umumnya memberikan gambaran radiografik yang atipikal yaitu dengan keterlibatan lobus bawah, diikuti lobus atas dan tengah. Keterlibatan bilateral, efusi pleura, dan kavitas juga terlihat pada 50%, 33%, dan 30% pasien secara berurutan. Selain itu ditemukan juga konsolidasi homogen maupun heterogen. Pada penelitian yang sama juga didapatkan bahwa pasien TB dengan DM mempunyai jumlah basil kuman TB yang lebih banyak pada sputum, hasil sputum yang positif meskipun setelah 2 bulan awal pengobatan, dan juga kadar rifampisin plasma yang 2x lebih rendah dari non-DM.<sup>19</sup> Pada penelitian Wang *et al.* didapatkan bahwa pasien DM dengan TB paru menunjukkan frekuensi yang lebih tinggi terhadap demam, hemoptisis, pewarnaan sputum BTA yang positif, lesi konsolidasi, kavitas, dan lapangan paru bawah, serta angka kematian yang lebih tinggi.<sup>19</sup>

### **2.3.2 Faktor yang Berhubungan dengan Insidensi TB-DM**

Prevalensi diabetes semakin menimbulkan tantangan dalam pengendalian TB terutama pada pasien diabetes yang tidak terkontrol, dapat menyebabkan resiko yang lebih besar terkena TB. Sebuah penelitian terbaru menunjukkan bahwa negara-negara yang

memperlihatkan peningkatan prevalensi diabetes juga mengalami peningkatan yang signifikan dalam jumlah orang yang terkena TB.<sup>26</sup>

Hubungan antara DM dan TB lebih menonjol pada orang yang lebih muda. Pasien dengan DM tipe 1 lebih rentan daripada pasien dengan DM tipe 2. Kerentanan yang tinggi ini mungkin terkait dengan durasi penyakit yang lebih lama atau dapat disebabkan karena kontrol hiperglikemia lebih sulit pada pasien dengan DM tipe 1.<sup>26</sup> Selain itu, resiko TB lebih tinggi pada pasien yang menggunakan insulin, Khususnya mereka yang membutuhkan dosis insulin yang lebih tinggi. Kontrol glikemik yang buruk telah secara signifikan dikaitkan dengan terjadinya TB. Dalam sebuah penelitian menyatakan terdapat hubungan antara TB aktif dan tingkat glikosilasi hemoglobin (HbA1c).<sup>26</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Sulaiman *et al.* pasien TB-DM meningkat secara signifikan pada pasien-pasien usia lebih tua ( $\geq 46$  tahun). Hubungan yang sama antara usia yang lebih tua dengan kehadiran TB-DM telah diamati dalam penelitian yang dilakukan di Arab Saudi dan Malaysia, alasan dari hubungan ini tampaknya dikarenakan peningkatan resiko DM di usia yang lebih tua.<sup>27</sup> Pada penelitian yang dilakukan Alisjahbana *et al.* di Indonesia pada pasien TB 14,8 % didiagnosis terkena DM dan dikaitkan dengan usia yang lebih tua serta peningkatan berat badan.<sup>25</sup>

Pada tahun 1883, otopsi yang dilakukan oleh Windle menemukan 333 subjek menderita diabetes dan pengamatan dari paru menemukan

terdapat lebih dari 50% mengalami tuberkulosis.<sup>6</sup> Pada studi klasik, Root melaporkan bahwa 2.8% dari 1373 pasien diabetes yang dirawat memiliki tuberkulosis paru. Dari 750 remaja penderita diabetes, 1.6% mempunyai tuberkulosis paru dibandingkan dengan anak usia sekolah yang hanya sekitar 0.12%. Setelah studi mengenai hubungan antara diabetes dan tuberkulosis, Root membuat pengamatan berikut :<sup>6</sup>

- i. Perkembangan tuberkulosis terjadi sepuluh kali lebih sering pada *juvenile diabetics*.
- ii. Pada 85% pasien, tuberkulosis muncul setelah onset diabetes.
- iii. Kejadian tuberkulosis paru meningkat seiring dengan durasi diabetes.

Philadelphia survey mengungkapkan bahwa 8.4% dari 3.106 penderita diabetes memiliki tuberkulosis paru dibandingkan dengan 4.3% dari 71.767 pekerja industri yang sehat.<sup>6</sup> Tuberkulosis terdapat pada 17% pasien yang telah terkena diabetes selama lebih dari 10 tahun dibandingkan dengan 5% pasien yang terkena diabetes kurang dari 10 tahun. Prevalensi yang tinggi dari tuberkulosis ditemukan pada pasien diabetes yang membutuhkan lebih dari 40 unit insulin per hari.<sup>6</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Rosebud *et al.*, menyebutkan bahwa durasi dan derajat keparahan yang diukur dengan komplikasi pada penderita diabetes dan jenis terapi yang diperoleh mungkin penting dalam patofisiologi terjadinya gangguan kognitif pada penderita diabetes. Sebaliknya, *late onset* diabetes, durasi yang pendek, atau diabetes

terkontrol, mempunyai dampak yang lebih ringan. Lama menderita DM berhubungan dengan penyakit makrovaskular serebral yang lebih besar. Namun untuk menentukan akurasi lama menderita DM merupakan hal yang sulit, karena DM mungkin ada selama beberapa tahun sebelum terdiagnosis.<sup>28</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Jane *et al.*, menyebutkan bahwa dari 163 subyek yang terdiagnosa DM tipe 2 dengan median durasi penyakit 9 tahun, (*interquartile range*, 3-19); 14,7% telah mempunyai DM sebelumnya, 28.8% telah terdiagnosa sebelum pemeriksaan. Sebuah penelitian *AGES-Reykjavik study*, 27% telah terdiagnosa 7-14 tahun sebelumnya dan 29.5% telah terdiagnosa  $\geq 15$  tahun. Dibandingkan dengan partisipan yang terdiagnosa dalam tahun sebelumnya, pasien dengan durasi  $\geq 15$  tahun mempunyai kadar insulin yang lebih tinggi.<sup>28</sup>