

## **BAB II**

### **KAJIAN PUSTAKA**

#### **1.1. Kajian Pustaka**

##### **1.1.1. Diabetes Melitus**

###### **2.1.1.1. Definisi**

Diabetes adalah suatu kondisi metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh kelainan sekresi insulin di pankreas, atau ketika tubuh tidak mampu menggunakan insulin yang dihasilkan secara efektif. Insulin adalah hormon yang dihasilkan oleh pankreas yang mengatur glukosa darah.<sup>4</sup> Diabetes Melitus termasuk dalam penyakit degeneratif tidak menular dalam kategori penyakit kronis yang paling umum di dunia akibat produksi hormon insulin dalam pankreas yang kurang dari kebutuhan atau hormon insulin yang terbentuk tidak dapat digunakan secara efektif oleh tubuh.<sup>2</sup>

###### **1.1.1.1. Epidemiologi**

Dalam beberapa tahun terakhir, dunia mengalami peningkatan epidemi DM yang muncul sebagai akibat dari pertumbuhan populasi, penuaan, urbanisasi, dan perubahan gaya hidup. International Diabetes Federation melaporkan prevalensi DM di dunia pada tahun 2021 diperkirakan 10,5% (536,6 juta orang), dan diperkirakan akan meningkat hingga 12,2% (783,2 juta orang) pada tahun 2045. Jumlah penderita DM

lebih besar di negara berpendapatan menengah dibandingkan di negara berpenghasilan tinggi yaitu, 414 juta orang di negara berpenghasilan menengah dan 103,9 juta orang di negara berpenghasilan tinggi. Indonesia menduduki urutan ke 4 di dunia untuk jumlah penderita DM terbanyak. Jumlah penderita DM di Indonesia yang berusia lebih dari 20 tahun sekitar 19,5 juta orang dan provinsi Jawa Barat berada di urutan ke 19 terbanyak dari 34 provinsi dengan 1.078.857 orang.<sup>1,2</sup>

Secara geografis kejadian DM di Indonesia lebih tinggi di daerah perkotaan yaitu sebanyak 12,1% daripada di daerah pedesaan yaitu sebanyak 8,3% dan berdasarkan jenis kelaminnya prevalensi DM pada laki-laki tercatat sebanyak 10,8% cenderung lebih tinggi daripada wanita yaitu sebanyak 10,2%.<sup>2</sup> Jumlah penderita DM di Kota Cimahi sebanyak 9.716 orang.<sup>3</sup>

#### **1.1.1.2. Diagnosis**

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan menggunakan darah plasma vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer.<sup>4</sup>

Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada pasien DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik, seperti poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain yang menyertai adalah badan lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.<sup>4</sup>

**Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis DM<sup>4</sup>**

Pemeriksaan glukosa plasma puasa $\geq 126$ mg/dL, ini adalah kondisi dimana tubuh tidak ada asupan kalori minimal 8 jam
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma $\geq 200$ mg/dL 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban 75 gram.
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu $\geq 200$ mg/dL dengan keluhan klasik ( <i>poliuria, polidipsia, polifagia</i> dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya)
Atau
Pemeriksaan HbA1C $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode <i>highperformance liquid chromatography</i> (HPLC) yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i> (NGSP).

## 2.1.2. Tuberkulosis

### 2.1.2.1. Definisi

Penyakit TB adalah penyakit paru kronis dan penyakit sistemik yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis complex*, dan penyebab infeksi utama kematian di seluruh dunia. Sumber penularan

melalui manusia yang terinfeksi TB aktif yang mengeluarkan *Mycobacterium* ke udara.<sup>6</sup> TB merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang terutama menyerang paru-paru, sehingga penyakit TB paru merupakan penyakit yang paling sering ditemui.<sup>15</sup> Tuberkulosis merupakan penyakit multi-sistemik dengan presentasi yang beragam. Sistem organ yang paling sering terkena meliputi sistem pernapasan, sistem gastrointestinal, sistem limforetikular, kulit, sistem saraf pusat, sistem muskuloskeletal, sistem reproduksi, dan hati.<sup>16,17</sup>

#### **2.1.2.2. Morfologi *Mycobacterium***

*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 *Mycobacterium tuberculosis* sangat kompleks, terdiri dari lapisan lemak cukup tinggi (60%). Penyusun utama dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* adalah asam mikolat, lilin kompleks (*complex-waxes*), *trehalose dimycolate* 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 terdapat pada dinding sel bakteri tersebut adalah polisakarida seperti arabinogalaktan dan arabinomanan. Struktur dinding sel yang kompleks

tersebut menyebabkan *Mycobacterium tuberculosis* bersifat tahan asam, yaitu apabila sekali diwarnai akan tetap tahan terhadap upaya penghilangan zat warna tersebut dengan larutan asam – alkohol. Karakteristik inilah yang unik dari bakteri genus *Mycobacterium* sehingga seringkali disebut sebagai bakteri tahan asam (BTA) atau *acid-fast bacilli* (AFB).<sup>6</sup>

Genom *Mycobacterium tuberculosis* terdiri dari 4,41 Mb (*mega base*) pasangan basa dan mengandung 4.009 gen. Keunikan dari genom *Mycobacterium tuberculosis* dibandingkan dengan genom bakteri lain adalah pada banyaknya gen yang terlibat dalam proses lipogenesis dan lipolisis. Gen tersebut diduga terkait dengan sintesis dan pemeliharaan dinding sel bakteri. Sekitar 52% dari protein yang disintesis dari gen tersebut telah diketahui fungsinya. Dari analisis genetik tersebut, diketahui bahwa *Mycobacterium tuberculosis* memiliki potensi untuk bertahan hidup dalam lingkungan yang bervariasi, termasuk dalam lingkungan dengan tekanan oksigen yang sangat rendah. Hal ini menyebabkan *Mycobacterium tuberculosis* dapat bertahan *dormant* di dalam tubuh dalam kondisi yang tidak optimal dan dapat mengalami reaktivasi di kemudian hari jika situasi lingkungan memungkinkan.<sup>18</sup>

*Mycobacterium* memiliki 120 spesies dengan delapan spesies di antaranya adalah *M. tuberculosis complex*. *M. tuberculosis complex* terdiri

dari delapan spesies yaitu: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canneti*, *M. pinnipedii*.<sup>6,18</sup>

### 2.1.2.3. Epidemiologi

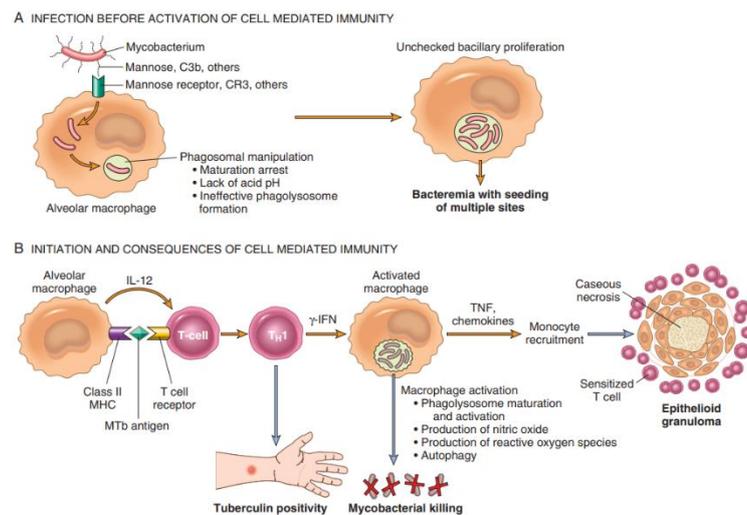
Berdasarkan Global TB Report 2020, angka insidensi TB Indonesia mencapai 301 per 100.000 penduduk dan angka kematian 55 per 100.000 penduduk, sedangkan menurut estimasi data hasil survei prevalensi TB tahun 2019 didapatkan sebanyak 845 per 100.000 penduduk.<sup>5</sup>

Tercatat sekitar 10 juta orang menderita TB di seluruh dunia pada tahun 2020. 5,6 Juta laki-laki, 3,3 juta perempuan, dan 1,1 juta adalah anak-anak. Pada tahun yang sama, jumlah kasus baru TB paling banyak terjadi di Asia Tenggara dengan 43% kasus baru, lalu Afrika sebanyak 25%, dan Pasifik Barat sebanyak 18%. Sebanyak 86% kasus baru TB terjadi di 30 negara dengan beban TB yang tinggi. Delapan negara yang menyumbang dua pertiga dari keseluruhan kasus TB baru adalah India, Cina, Indonesia, Filipina, Pakistan, Nigeria, Bangladesh, dan Afrika Selatan.<sup>5</sup>

### 2.1.2.4. Patogenesis

Seseorang akan menderita TB jika terjadi penularan dari individu yang telah terinfeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis* menyebarkan penularan bakteri melalui *airborne droplets* pada saat batuk atau bersin. Setelah *Mycobacterium tuberculosis* terhirup, bakteri akan bersarang di perifer paru dan akan menyebabkan inflamasi jaringan paru. Neutrofil, limfosit, dan makrofag akan menutup koloni bakteri, dan membentuk granuloma

yang disebut tuberkel. Jaringan yang terinfeksi di dalam tuberkel mati, membentuk material menyerupai keju yang disebut *caseation necrosis*.<sup>19</sup> Infeksi TB laten yang tidak bergejala biasanya terjadi pada individu *immunocompetent*.<sup>19,20</sup>



**Gambar 2.1 Patogenesis TB**<sup>20</sup>

Berdasarkan gambar di atas berikut adalah tahapan dari infeksi *Mycobacterium Tuberculosis*:

- 1) *Entry into macrophages.* Virulent strain of mycobacteria masuk ke endosom makrofag (suatu proses yang dimediasi oleh beberapa reseptor makrofag, termasuk reseptor manose makrofag dan reseptor komplemen yang mengenali beberapa komponen dinding sel mycobacterium).<sup>20,21</sup>
- 2) *Replication in macrophages.* Setelah diinternalisasi, organisme menghambat *normal microbicidal responses* dengan mencegah fusi

lisosom dengan *phagocytic vacuole*, memungkinkan mikrobakterium bertahan dan berkembang biak. Dengan demikian, fase awal primer (3 minggu pertama) pada *nonsensitized patient* ditandai dengan *bacillary proliferation* dalam makrofag alveolar paru dan ruang udara, yang akhirnya menghasilkan bakteremia dan penyebaran organisme ke banyak tempat. Meskipun sebagian besar individu pada tahap ini *asymptomatic* atau memiliki gejala seperti flu ringan.<sup>20,21</sup>

- 3) *Development of cell-mediated immunity*. Terjadi sekitar 3 minggu pasca pajanan. Antigen mycobacterium yang telah diproses mencapai aliran kelenjar getah bening dan dipresentasikan ke sel T CD4+ oleh sel dendritik dan makrofag. Di bawah pengaruh IL-12 yang disekresi makrofag, sel T CD4+ subset sel TH 1 diproduksi dan mampu mensekresi IFN- $\gamma$ .<sup>20,21</sup>
- 4) *T cell-mediated macrophage activation and killing of bacteria*. IFN- $\gamma$  yang dilepaskan oleh sel T CD4+ subset TH 1 penting dalam mengaktifkan makrofag. Makrofag yang teraktifkan akan melepas berbagai mediator dan meningkatkan regulasi (*upregulation*) gen dengan efek *downstream* yang penting, diantaranya TNF yang bertanggung jawab untuk menarik monosit, yang kemudian menjadi aktif dan berdiferensiasi menjadi “*epithelioid histiosit*” yang merupakan ciri dari reaksi *granulomatosa*, selanjutnya ekspresi gen *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), yang mengakibatkan peningkatan kadar oksida nitrat pada tempat infeksi, dengan aktivitas antibakteria yang baik, dan menghasilkan *anti-microbial peptides*, yang mempunyai sifat antibakteri.<sup>20,21</sup>

5) *Granulomatous inflammation and tissue damage*. Selain menstimulasi makrofag, respons TH 1 mengatur pembentukan *granulomas* dan *caseous necrosis*. Makrofag yang diaktifkan oleh IFN- $\gamma$  berdiferensiasi menjadi “*epithelioid histiocytes*” yang beragregasi membentuk granuloma, beberapa sel epiteloid dapat berubah menjadi *giant cells*. Pada individu lain dengan defisiensi imun karena usia atau *immunosuppression*, infeksi berkembang dan respon imun yang sedang berlangsung menghasilkan *caseation necrosis*.<sup>20,21</sup>

#### 2.1.2.5. Klasifikasi

##### **Klasifikasi berdasarkan lokasi infeksi**

- 1) TB paru: yaitu TB yang berlokasi di parenkim paru. TB *milier* dianggap sebagai TB paru karena adanya keterlibatan lesi pada jaringan paru. Pasien TB yang menderita TB paru dan ekstraparu bersamaan diklasifikasikan sebagai TB paru.<sup>22,23</sup>
- 2) TB ekstra paru: TB yang terjadi pada organ selain paru, dapat melibatkan organ pleura, kelenjar limfatik, abdomen, saluran kencing, saluran cerna, kulit, selaput otak, dan tulang. Jika terdapat beberapa TB ekstraparu di organ yang berbeda, pengklasifikasian dilakukan dengan menyebutkan organ yang terdampak TB terberat.<sup>22,23</sup>

##### **Klasifikasi berdasarkan hasil uji kepekaan obat<sup>24</sup>**

- a) TB Sensitif Obat (TB-SO)
- b) TB Resistan Obat (TB-RO):

- 1) Monoresistan: bakteri resisten terhadap salah satu jenis OAT lini pertama
- 2) Resistan Rifampisin (TB RR): *Mycobacterium tuberculosis* resisten terhadap Rifampisin dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT lain.
- 3) Poliresistan: bakteri resisten terhadap lebih dari satu jenis OAT lini pertama, namun tidak Isoniazid (H) dan Rifampisin (R) bersamaan.
- 4) *Multi drug resistant* (TB-MDR): resisten terhadap Isoniazid (H) dan Rifampisin (R) secara bersamaan, dengan atau tanpa diikuti resistensi terhadap OAT lini pertama lainnya
- 5) *Pre extensively drug resistant* (TB Pre-XDR): memenuhi kriteria TB MDR dan resisten terhadap minimal satu fluorokuinolon.
- 6) *Extensively drug resistant* (TB XDR): adalah TB MDR yang sekaligus juga resisten terhadap salah satu OAT golongan fluorokuinolon dan minimal salah satu dari OAT grup A (levofloksasin, moksifloksasin, bedakuilin, atau linezolid).<sup>24</sup>

#### **2.1.2.6. Diagnosis TB Paru**

Diagnosis pada penyakit TB dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis seperti batuk kronis yang bisa disertai dengan dahak berdarah, penurunan berat badan, sesak, dan demam. Pemeriksaan fisik paru menunjukkan kelainan suara nafas, dan auskultasi dapat ditemukan ronki basah, suara nafas amorfik, dan penurunan suara nafas vesikuler di apeks paru yang

menandakan konsolidasi paru. Selain itu pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan rontgen toraks, dan pemeriksaan sputum basil tahan asam dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis TB paru.<sup>25,26</sup>

#### a) Gejala Klinis

Gejala klinis TB dapat diklasifikasikan menjadi dua, yaitu gejala utama dan gejala tambahan<sup>6</sup> :

**Tabel 2.2 Gejala Klinis Tuberkulosis<sup>6</sup>**

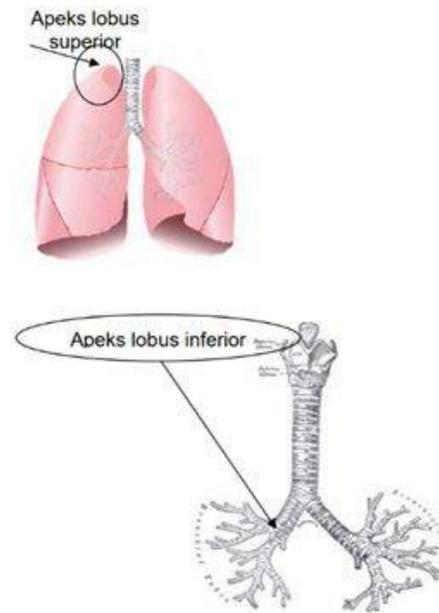
Gejala Utama	Gejala Tambahan
Batuk berdahak $\geq$ 2 minggu	Batuk darah
	Sesak nafas
	Badan lemas
	Penurunan nafsu makan
	Penurunan berat badan
	<i>Malaise</i>
	Berkeringat di malam hari tanpa kegiatan fisik
	Demam <i>subfebris</i> lebih dari satu bulan
	Nyeri dada

Selain gejala diatas, perlu digali lagi pada saat anamnesa terkait riwayat lain untuk menentukan faktor risiko seperti kontak erat dengan pasien TB, lingkungan tempat tinggal kumuh dan padat penduduk, dan orang dengan pekerjaan dengan lingkungan yang berisiko untuk menimbulkan pajanan infeksi paru, seperti tenaga kesehatan.<sup>6</sup>

#### b) Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisis kelainan yang akan dijumpai tergantung dari organ yang terlibat. Pada TB paru, kelainan yang didapat tergantung luas kelainan struktur paru. Pada permulaan (awal) perkembangan penyakit umumnya tidak (atau sulit sekali) menemukan kelainan. Kelainan paru pada umumnya terletak di daerah lobus superior terutama daerah apeks dan segmen posterior, serta daerah apeks lobus inferior.<sup>26</sup>

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan antara lain suara napas *bronkial*, *amforik*, suara napas melemah, *ronki* basah kasar/halus, dan/atau tanda-tanda penarikan paru, diafragma, dan mediastinum. Pada pleuritis tuberkulosa, kelainan pemeriksaan fisis tergantung dari banyaknya cairan di rongga pleura. Pada perkusi ditemukan redup atau pekak, pada auskultasi ditemukan suara napas yang melemah sampai tidak terdengar pada sisi yang terdapat cairan. Pada limfadenitis tuberkulosa, terlihat pembesaran kelenjar getah bening, tersering di daerah leher, kadang-kadang di daerah ketiak. Pembesaran kelenjar tersebut dapat menjadi "*cold abscess*".<sup>26</sup>



**Gambar 2.2 Apeks lobus superior dan apeks lobus inferior paru-paru<sup>6</sup>**

### c) Pemeriksaan Bakteriologis

Pemeriksaan bakteriologis untuk menemukan bakteri TB menggunakan bahan yang berasal dari dahak, cairan pleura, *liquor cerebrospinal*, bilasan bronkus, bilasan lambung, kurasan bronkoalveolar (*bronchoalveolar lavage/BAL*), urin, feses, dan jaringan biopsi (termasuk biopsi jarum halus/BJH). Cara pengambilan dahak 2 kali dengan minimal satu kali dahak pagi hari. Untuk pemeriksaan TCM, pemeriksaan dahak cukup satu kali. Bahan pemeriksaan hasil BJH (Biopsi Jarum Halus) dapat dibuat menjadi sediaan apus kering di gelas objek. Pemeriksaan spesimen ini bisa dilakukan dengan cara mikroskopis dan juga biakan. Untuk pemeriksaan mikroskopis bisa menggunakan pewarnaan *Ziehl-Nielsen*, ataupun pemeriksaan mikroskopis *fluoresens* menggunakan pewarnaan *auramin-rhodamin*,

dan Interpretasi pemeriksaan mikroskopis dibaca dengan menggunakan skala IUATLD (*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*).<sup>25</sup>

d) **Pemeriksaan Radiologi**

Pemeriksaan radiologi standar pada TB paru adalah foto *toraks* dengan proyeksi *postero anterior* (PA). Pemeriksaan lain atas indikasi klinis misalnya foto toraks proyeksi lateral, *top-lordotik*, *oblik*, *CT-Scan*. Pada pemeriksaan foto toraks, TB dapat menghasilkan gambaran bermacam-macam bentuk.<sup>6</sup> Gambaran radiologi yang dicurigai sebagai lesi TB aktif adalah:

- 1) Bayangan berawan atau nodular di segmen apikal dan posterior lobus atas paru dan segmen superior lobus bawah.
- 2) Kavitas, terutama lebih dari satu, dikelilingi oleh bayangan opak berawan atau nodular.
- 3) Bayangan bercak *milier*.
- 4) Efusi pleura unilateral.



**Gambar 2.3 Hasil Pemeriksaan Radiologi<sup>27</sup>**

#### **2.1.2.7. Pengobatan Tuberkulosis**

Saat ini, penyakit TB aktif diobati dengan terapi kombinasi yang terdiri atas 3 atau lebih obat (biasanya 4). Selama terapi, pasien dengan TB aktif umumnya diberikan isoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) dan etambutol (EMB) selama 2 minggu yang merupakan fase intensif. Kemudian terapi dilanjutkan dengan pemberian isoniazid dan rifampisin selama 4 bulan lagi (fase lanjutan) untuk memusnahkan sisa bakteri yang telah masuk kedalam kondisi dormant. <sup>28,29</sup>

#### **Faktor Risiko Tuberkulosis Paru**

Studi epidemiologi telah mengidentifikasi faktor jenis kelamin, usia, pendidikan, dan pekerjaan, menjadi faktor penting dari penyebab penyakit TB:

### 1) Jenis Kelamin

Tercatat di Global TB Report 2022, sekitar 10 juta orang menderita TB di seluruh dunia pada tahun 2020. Sebanyak 5,6 juta laki-laki, dan 3,3 juta perempuan. Berdasarkan data Global TB Report penyakit TB lebih banyak di derita oleh laki-laki daripada perempuan, hal ini berkaitan dengan laki-laki yang lebih banyak merokok dan minum alkohol, sehingga dapat menurunkan sistem pertahanan tubuh, maka wajar jika perokok dan peminum alkohol sering disebut sebagai agen dari penyakit TB paru.<sup>5</sup>

### 2) Usia

Berdasarkan Global TB Report tahun 2022 jumlah kasus TB terbanyak pada kelompok usia produktif terutama pada usia 25 - 34 tahun. Di Indonesia jumlah kasus TB terbanyak pada kelompok usia produktif terutama pada usia 45 - 54 tahun. Usia merupakan salah satu faktor yang memiliki peran penting dalam memengaruhi kejadian TB. Usia produktif merupakan usia dimana seseorang berada pada tahap untuk bekerja atau menghasilkan sesuatu baik untuk diri sendiri maupun orang lain. 75% penderita TB paru ditemukan pada usia yang paling produktif secara ekonomi (15-49 tahun).<sup>5,30,31</sup>

### 3) Pendidikan

Pendidikan dapat mempengaruhi seseorang untuk terkena penyakit TB. Tingkat pendidikan akan mempengaruhi pengetahuan seseorang

terhadap kondisi ataupun, pengetahuan mengenai penyakit TB, pencegahan, maupun pengobatan.<sup>32</sup>

#### 4) Pekerjaan

Pekerjaan sangat berpengaruh untuk menjadi faktor risiko TB, karena potensi paparan TB di tempat layanan kesehatan memiliki risiko tinggi dan penyakit TB lebih banyak pada tenaga kesehatan karena penularan dan kontak dengan orang berpenyakit TB.<sup>33</sup>

#### **2.1.2.8. Patogenesis Diabetes Melitus menjadi Tuberkulosis**

Menurut Santos BR, penurunan respon imunologi pada seseorang memudahkan berkembangnya penyakit infeksi termasuk *Mycobacterium tuberculosis*. Tingginya kadar gula darah menyebabkan gangguan fungsi netrofil dan monosit sehingga fagositosis dan daya bunuh bakteri menurun. Kemungkinan penyebab meningkatnya insiden TB paru pada pasien penderita DM akibat adanya defek pada fungsi sel imun dan mekanisme pertahanan pasien. Mekanisme yang mendasari terjadinya hal tersebut masih belum dapat dipahami hingga saat ini, meskipun telah terdapat beberapa hipotesis mengenai peran sitokin sebagai suatu molekul yang penting dalam mekanisme pertahanan manusia terhadap TB. Selain itu ditentukan juga oleh aktivitas bakterisid leukosit yang berkurang pada pasien DM, terutama bagi mereka yang mempunyai kontrol gula darah yang buruk.<sup>34,35</sup>

Sejumlah penelitian telah dilakukan untuk menentukan mekanisme terkait DM yang merusak pertahanan tubuh manusia terhadap patogen. Mekanisme ini termasuk penekanan produksi sitokin, defek pada fagositosis, disfungsi sel imun, dan kegagalan membunuh mikroba.<sup>34-37</sup>

**Tabel 2.3 Mekanisme imunologi kerentanan penderita diabetes terhadap infeksi**

Dampak terhadap sistem imun	Subjek	Mekanisme yang mungkin terjadi
Penekanan produksi sitokin	PBMCs yang terisolasi dari subjek yang sehat	Penghambatan proliferasi sel mononuklear melalui induksi produksi TGF- $\beta$ seluler, TGF- $\beta$ memediasi supresi produksi IL-2, IL-6, dan IL-10 oleh PBMC. <sup>34</sup>
	PBMCs yang terisolasi dari subjek yang sehat	Penurunan ekspresi IL-6 pada CD14+ dan CD16+, dan mengurangi IL-17A mengakibatkan gangguan respon imun. <sup>38</sup>
	db/db tikus obesitas dan tikus hiperglikemik yang diinduksi diet tinggi lemak	Tingkat IL-22 yang rendah dalam plasma darah. <sup>39</sup>
	PBMCs yang terisolasi dari subjek yang sehat dan garis sel THP-1	Gangguan produksi IFN tipe 1. <sup>40</sup>
	Donor sehat dan subjek DM tipe-2	Rendahnya produksi IL-12 dan IF $\gamma$ berkorelasi dengan defisiensi glutathione. <sup>41</sup>

**Tabel 2.3 Lanjutan**

Dampak terhadap sistem imun	Subjek	Mekanisme yang mungkin terjadi
Defek dalam perekrutan leukosit	Tikus yang diobati dengan Streptozotocin (latar belakang C57BL/6)	Berkurangnya migrasi leukosit, khususnya sel T CD8+ sitotoksik, karena ekspresi CAM yang lebih rendah. <sup>42</sup>
	Tikus C57BL/6 J (db/db) dan C57BL/6 J (tipe liar)	Downregulasi ekspresi TLR dan TIRAP. <sup>43</sup>
Disfungsi Neutrofil	Neutrofil terisolasi dari subjek diabetes mellitus tipe 2	Mengurangi produksi ROS dalam neutrofil karena peningkatan resistin. <sup>44</sup>
	Neutrofil terisolasi dari subjek sehat	Gangguan produksi O <sub>2</sub> akibat penghambatan produksi G6PD. <sup>45</sup>
	Neutrofil terisolasi dari subjek sehat	Gangguan degranulasi dan koagulasi neutrophil. <sup>46</sup>
	Neutrofil terisolasi dari donor sehat dan subjek diabetes mellitus tipe 2	Pembentukan NET neutrofil yang terganggu dan tertunda. <sup>47</sup>
Penghambatan antibodi dan efektor komplemen	Sel peritoneum tikus Wistar yang diobati dengan streptozotocin	Mengurangi opsonisasi fragmen C4 dalam kondisi hiperglikemik dan selanjutnya menghambat aktivasi komplemen melalui jalur klasik atau lektin. <sup>48</sup>

**Tabel 2.3 Lanjutan**

Dampak terhadap sistem imun	Subjek	Mekanisme yang mungkin terjadi
Disfungsi makrofag dan monosit	Makrofag peritoneal residen yang terisolasi dari tikus db / db dan <i>littermate controls</i> (latar belakang C57BL/6J)	Peningkatan proporsi fenotip anti-inflamasi M2. <sup>49</sup>
	Makrofag yang berasal dari sumsum tulang dari tikus yang diobati dengan streptozotocin (latar belakang C57BL/6 J)	Berkurangnya kapasitas glikolitik dan cadangan glikolitik makrofag setelah sensitisasi jangka panjang terhadap glukosa tinggi. <sup>36</sup>
	PBMC terisolasi dari donor sehat dan subjek diabetes melitus tipe-2	Ekspresi reseptor Fc gamma yang lebih rendah pada monosit DM2. <sup>50</sup>
Disfungsi sel NK	PBMC terisolasi dari subjek diabetes melitus tipe-2	Kerentanan terhadap infeksi dan keganasan karena untuk defek pada reseptor pengaktif sel NK NKG2D dan NKp46. <sup>51</sup>

#### 2.1.2.10. Tuberkulosis dengan Komorbiditas Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan penyakit kronik yang berkaitan dengan gangguan fungsi imunitas tubuh, sehingga penderita lebih rentan terserang infeksi, termasuk TB paru. Infeksi pada pasien sangat berpengaruh terhadap pengendalian glukosa darah. Infeksi dapat memperburuk kendali

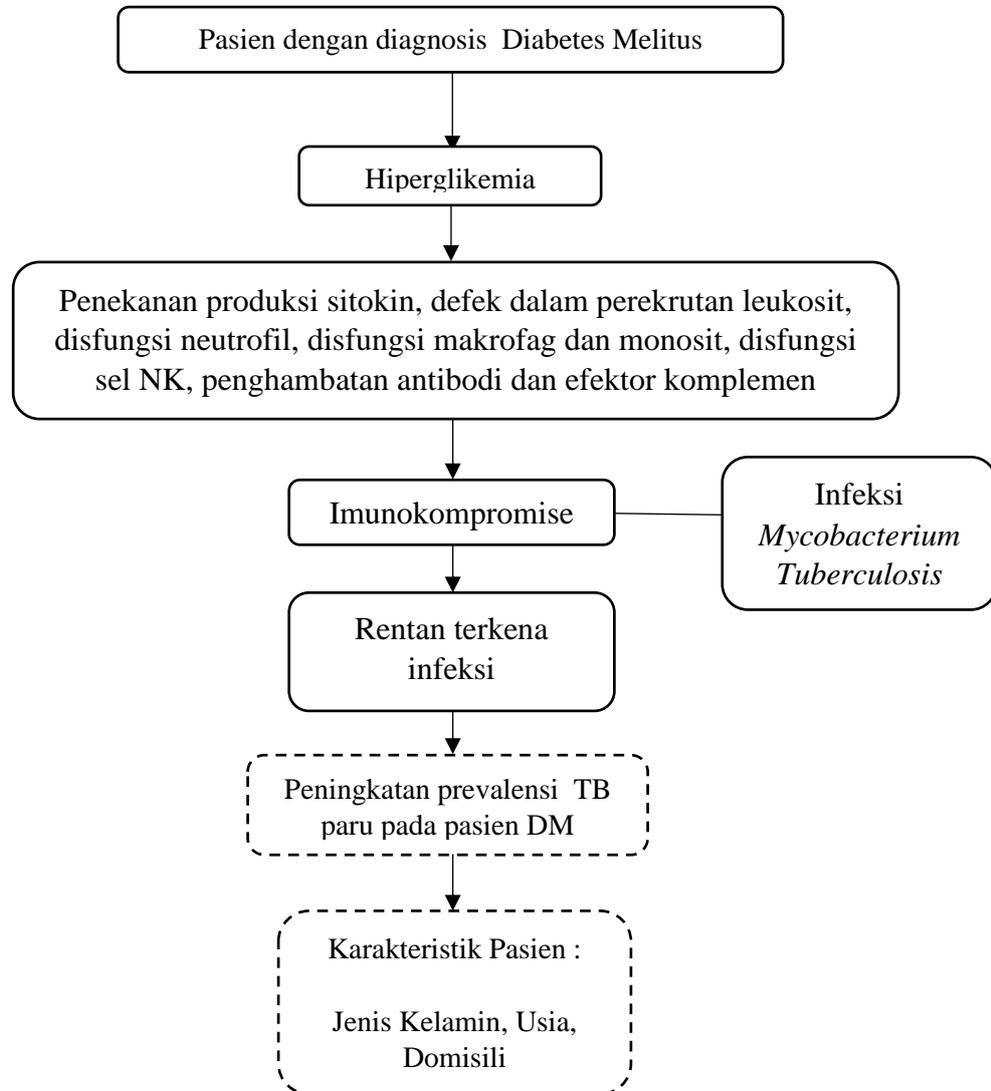
glukosa darah, dan kadar glukosa darah yang tinggi meningkatkan kerentanan atau memperburuk infeksi.<sup>4</sup>

Penyakit DM dapat mempersulit diagnosis dan manajemen TB karena terdapat perubahan gambaran klinis penyakit TB dan perlambatan periode konversi kultur sputum. Diabetes juga dapat mempengaruhi hasil pengobatan TB akibat perlambatan reaksi mikrobiologis terhadap obat, percepatan perkembangan infeksi, serta peningkatan risiko kematian dan risiko TB berulang.<sup>4</sup>

Prevalensi terjadinya TB paru meningkat seiring dengan peningkatan prevalensi pasien DM. Frekuensi DM pada pasien TB dilaporkan sekitar 10-15% dan prevalensi penyakit infeksi ini 2-5 kali lebih tinggi pada pasien diabetes dibandingkan dengan yang nondiabetes.<sup>1,4,52</sup>

DM dapat mempengaruhi prognosis dari penanganan pasien TB paru karena DM dapat mempengaruhi farmakokinetik OAT, sehingga menghambat atau mengurangi aktivitas bakterisidalnya. Interaksi obat antara OAT dengan obat diabetes akan mengganggu kontrol glikemik, sehingga memperburuk luaran penanganan TB pada pasien DM.<sup>13</sup>

## 2.1. Kerangka Pemikiran



Gambar 2.4 Kerangka pemikiran<sup>34,37-47,49-51</sup>

Keterangan:



Diteliti



Tidak diteliti