

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) yang sering menyerang paru-paru dan *World Health Organization* (WHO) menetapkan TB menjadi pembunuh menular kedua setelah *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Pada tahun 2020, WHO memperkirakan terdapat 10 juta orang mengidap TB dengan angka kematian 1,5 juta orang, jumlah kasus TB baru terbesar terjadi di Asia Tenggara dengan 43% kasus baru lalu diikuti oleh Afrika dengan 25% kasus baru dan regional Pasifik Barat dengan kasus 18% kasus baru. WHO juga menetapkan TB masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia. Terdapat 30 negara dengan beban TB tinggi menyumbangkan 86% kasus TB baru, Indonesia diurutan ketiga (8,4%) dari delapan negara yang menyumbang dua pertiga dari total.¹ Sebanyak 824 ribu estimasi kasus TB paru tercatat di Kemenkes Indonesia. Dengan kasus sebanyak itu, hanya 385.295 kasus TB yang ditemukan diobati.² Kasus TB di kota Medan, Sumatera utara dilaporkan sebanyak 12.105 kasus pada tahun 2021.³

Avicenna adalah seorang filsuf dari Persia, yang pertama kali menjelaskan hubungan antara Diabetes Mellitus (DM) dan TB berabad-abad yang lalu.^{4,5} Namun literatur mengenai topik belum banyak dibahas dibandingkan dengan pengenalan insulin dan antibiotik untuk TB. Pada tahun 1980-an, publikasi mengenai TB-DM mulai bermunculan kembali seiring dengan prevalensi DM global di kalangan orang dewasa telah meningkat sebesar 20% dalam waktu kurang dari 30 tahun.⁶ Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) kasus diabetes mencapai 537 juta orang dewasa (20-79 tahun) di tahun 2021 dan jumlah ini akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030. Tiga dari empat orang dewasa dengan DM tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Dalam waktu setiap lima detik pada tahun 2021 terdapat kematian akibat DM sehingga sebanyak 6,7 juta kematian

terjadi akibat penyakit tersebut.⁷ Berdasarkan atlas IDF tahun 2021, Indonesia berada di peringkat lima sebagai negara dengan jumlah penderita DM terbanyak yang berjumlah 19,5 juta kasus atau 1 dari 9 orang dewasa dengan usia 20-79 tahun. Sebanyak 14,3 juta orang dewasa mengalami DM tersebut belum terdiagnosa, Tercatat juga kurang lebih 236 ribu kasus kematian berkaitan dengan DM di Indonesia.⁷

Pada tahun 2020, diperkirakan terdapat 370.000 kasus TB paru disebabkan oleh diabetes dan sebanyak lebih dari 15% orang dengan TB diperkirakan menderita DM di tahun 2019.⁸ Prevalensi TB-DM lebih tinggi di negara berpenghasilan rendah dan menengah menurut data yang diperoleh WHO. Dari sepuluh negara dengan jumlah pasien DM tertinggi di dunia, enam diklasifikasikan sebagai “beban tinggi” untuk TB.⁹ Hal tersebut dapat menerangkan adanya masalah kesehatan yang signifikan dari hubungan antara TB dengan DM, insidensinya pun lebih menonjol di negara-negara berkembang dimana TB adalah endemik serta prevalensi DM meningkat⁸.

DM tipe 2 merupakan penyakit tidak menular yang umumnya terjadi dan tercatat sebagai bentuk diabetes paling banyak dimana ada sekitar 90% dari semua kasus DM.¹⁰ Peningkatan kasus DM khususnya tipe 2 berkaitan dengan gaya hidup kontemporer dengan pola makan yang tidak sehat, aktivitas fisik yang rendah, dan stress yang berlebihan. Kontrol DM yang tidak memadai dikaitkan dengan berbagai komplikasi seperti kehilangan penglihatan, insufisiensi terminal ginjal, kaki diabetik, penyakit arteri kronik, aterosklerosis, polineuropati, dan lainnya.¹¹ Salah satu organ target DM adalah paru-paru dan komplikasi vaskuler lainnya berkaitan erat dengan paru.¹² Meskipun mekanisme patofisiologi yang pasti mengenai hubungan antara DM sebagai faktor risiko TB belum diketahui, namun beberapa berhipotesa bahwa adanya penurunan imunitas seluler, disfungsi makrofag alveolar, mikroangiopati paru, tingkat interferon gamma yang rendah, dan defisiensi mikronutrien.¹³ Berdasarkan beberapa penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan karakteristik klinis TB dengan DM maupun tanpa DM.¹⁴⁻¹⁸

Namun pada penelitian Alisjahbana dkk menunjukkan bahwa TB-DM memiliki lebih banyak gejala tetapi TB dalam bentuk tidak parah¹⁹.

Hasil pemeriksaan radiologis TB-DM menunjukkan bahwa lesi cenderung memberi gambaran atipikal dimana lokasi lesi berada di lapangan bawah paru dibandingkan dengan TB Non-DM.²⁰⁻²² Durasi DM yang menahun dapat menurunkan fungsi imun dan meningkatkan tekanan oksigen (P_{AO_2}) dan rasio ventilasi alveolar(V_A) / perfusi(Q) *mismatch* di lapangan paru bawah. Gambaran radiologis yang atipikal juga mengindikasikan kontrol glukosa yang tidak terkontrol pada TB-DM.²² Pengaruh DM terhadap gambaran radiologis TB juga disebutkan tidak memiliki perbedaan dengan TB tanpa DM.^{19,23,24} Ocal dkk menyebutkan bahwa gambaran radiologi yang parah pada TB paru tidak hanya karna DM saja, melainkan juga karena status merokok.²³ Perbedaan yang tidak signifikan pada frekuensi kejadian efusi pleura terhadap kasus TB-DM dan TB Non-DM juga dilaporkan.^{17,23}

Maka dari, itu penulis tertarik untuk meneliti mengenai perbandingan gambaran radiologi TB paru pada pasien dengan dan Non-DM di RSUP Haji Adam Malik, Medan.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang diajukan adalah apakah terdapat perbedaan lokasi antara gambaran radiologis paru pada pasien TB paru dengan DM dan Non-DM di RSUP Haji Adam Malik?

1.3. Hipotesis

Terdapat perbedaan lokasi gambaran radiologis TB paru pada pasien dengan DM dan Non-DM.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui lokasi lesi gambaran radiologis TB paru pada pasien dengan DM dan Non-DM di RSUP Haji Adam Malik.

1.4.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus pada penelitian ini adalah :

1. Mengetahui distribusi frekuensi lesi tipikal dan atipikal pada gambaran radiologis paru pada pasien TB paru baik dengan DM maupun Non-DM.
2. Mengetahui kadar gula puasa dan lamanya menderita DM dari pasien TB yang menjadi subjek dalam penelitian ini.
3. Mengetahui distribusi usia dan jenis kelamin dari pasien yang menjadi subjek dalam penelitian ini.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Peneliti

Penelitian ini menambah pengetahuan mengenai penyakit TB paru dan DM beserta hubungannya.

1.5.2. Tenaga Kesehatan

Penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi mengenai TB paru yang mengalami komplikasi DM, dan juga sebagai bahan untuk melakukan penyuluhan mengenai masalah TB paru yang mengalami komplikasi DM.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tuberkulosis

2.1.1. Definisi

Tuberkulosis paru (TB) merupakan penyakit infeksi paru kronik oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang ditularkan langsung melalui udara dimana biasa ditemukan pada tempat padat penduduk dari negara-negara dengan prevalensi tinggi TB, tenaga medis, dan pasien HIV/AIDS.²⁵

2.1.2. Epidemiologi

TB paru terjadi secara global dimana pada tahun 2020 telah menelan sebanyak 1,5 juta orang meninggal dan termasuk menjadi penyebab kematian ke-13 serta pembunuh nomor dua setelah COVID-19. Berdasarkan peringkat jumlah TB tertinggi oleh WHO, India di peringkat pertama kemudian ada China, Indonesia, Filipina, Pakistan, Nigeria, Bangladesh, dan Afrika Selatan.²⁶ Sebanyak 75% dari kasus yang terjadi di negara berkembang, penderita TB dalam kelompok usia produktif, yaitu 20-49 tahun. Kasus TB yang tinggi di Asia karena padatnya penduduk dan prevalensi yang tinggi.²⁷

Tingkat kejadian TB paru di negara maju dapat terlihat dari jumlah pendatang baru dari zona endemik, pasien HIV/AIDS positif, dan petugas kesehatan. Selain itu, peningkatan resiko TB dikaitkan dengan penggunaan terapi kortikosteroid sebagai agen immunosupresif dalam jangka waktu yang lama.²⁵

Beban TB global meningkat disebabkan oleh beberapa alasan, yaitu: kemiskinan, perubahan demografik seiring meningkatnya jumlah penduduk dunia serta perubahan dari struktur manusia yang hidup, layanan kesehatan yang tidak memadai khususnya pada penduduk di kelompok yang rentan di negara miskin, para dokter dengan pendidikan yang tidak memadai mengenai TB, layanan kesehatan yang kurang mendukung dalam skrining, pengobatan dan pengawasan TB, biaya obat yang tidak mencukupi, serta negara yang termasuk dalam epidemi HIV/AIDS khususnya Afrika dan Asia.²⁷

2.1.3. Etiologi

Penyebab TB adalah *Mycobacterium tuberculosis* dimana merupakan bakteri basil tahan asam (asam alkohol) berbentuk batang dengan panjang 1-4 μm dan lebar 0,3-0,6 μm . *M. tuberculosis* diklasifikasikan dalam *Mycobacterium tuberculosis complex* dengan anggota bakteri lainnya yang termasuk dalam kelompok ini, yaitu: *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, dan *Mycobacterium microti*.^{25,27}

Komponen pada dinding sel pada *M. tuberculosis* berperan dalam menginduksi hipersensitifitas lambat dan beberapa resistensi, komponen tersebut terdiri dari lipid, protein, dan polisakarida. Lipid adalah komponen dominan dari *M. tuberculosis* yang terdiri dari asam mikolat (asam lemak rantai panjang C78-C90), lilin, dan fosfat. Protein dan polisakarida berikatan dengan lipid di dalam sel. Sifat tahan asam *M. tuberculosis* karena adanya komponen lipid ini dan dapat dihilangkan dengan asam yang panas juga setelah sonikasi sel mikrobakterium. *M. tuberculosis* bertahan hidup pada udara kering maupun keadaan dingin bahkan dapat bertahan dalam lemari es hingga bertahun-tahun. Sehingga *M. tuberculosis* dapat bangkit kembali dan TB paru menjadi aktif lagi. Protein pada *M. tuberculosis* berperan sebagai pemicu sensitivitas tuberkulin dan pembentukan berbagai antibodi. Untuk peran polisakarida sendiri belum jelas, namun dengan adanya polisakarida dapat memicu hipersensitifitas tipe cepat serta berperan sebagai antigen dalam reaksi dengan serum pasien yang terinfeksi.^{27,28}

M. tuberculosis adalah bakteri gram negatif, nonmotil, dan tidak membentuk spora. Selain itu, *M. tuberculosis* juga merupakan bakteri aerob obligat dan oksidasi yang berasal dari komponen karbon sederhana sebagai sumber energinya sehingga peningkatan tekanan CO_2 mendorong pertumbuhan *M. tuberculosis*. Laju pertumbuhan tergolong lebih lambat dibandingkan bakteri pada umumnya karena dalam replikasi basilus tuberkulosis memakan waktu sekitar 18 jam. Bakteri ini berlokasi di intraseluler jaringan tepatnya di dalam monosit, sel retikuloendotelial, dan sel raksasa sehingga hal ini membuat TB sulit ditangani dengan kemoterapi dan

resistensi dapat terjadi dengan mudah.²⁸ Pendeteksian basil tahan asam dilakukan melalui pewarnaan Ziehl-Neelsen dengan mikroskop.²⁵

Transmisi TB sendiri melalui penyebaran aerosol dengan inhalasi droplet nuclei infeksius yang terdapat basil hidup. Pasien TB paru aktif dapat menyebarkan melalui droplet saat batuk dan basil ini dapat bertahan selama beberapa jam di udara. Basil juga dapat dikeluarkan melalui bersin atau bernyanyi.²⁹

2.1.4. Patogenesis

Penularan TB berawal dari *droplet nuclei* yang keluar melalui batuk atau bersin yang terdapat di udara sekitar kita. Orang sehat dapat terjangkit partikel infeksi ini dimana ia akan menempati saluran napas atau jaringan paru, dengan ukuran partikel <5 mikrometer partikel ini dapat masuk hingga ke alveolar. Pada awalnya, bakteri *M. tuberculosis* akan meghadapi neutrofil, lalu kebanyakan partikel akan mati atau dibersihkan oleh makrofag dengan gerakan silia serta sekretnya keluar dari percabangan trakeobronkial.²⁷ Namun, proses pembersihan ini dapat mengalami kesulitan karena *M. tuberculosis* memiliki faktor virulensi, seperti tingginya kandungan asam mikloaat dari kapsul luar bakteri sehingga makrofag alveolar akan sulit dalam melakukan fagositosis. Selain itu, makrofag alveolar dapat dirusak secara langsung oleh glikolipid pada dinding sel *M. tuberculosis*. Menurut beberapa penelitian menunjukkan bahwa *M. tuberculosis* dapat menghindari eliminasi organisme melalui pencegahan terbentuknya fagolisosom yang efektif.²⁵

Sebagian *M. tuberculosis* yang tidak terbunuh oleh makrofag maka akan terjadinya respon imun yang diperantarai sel yang akhirnya mengandung partikel infeksi. Ketika basil tuberkel berkembang biak, degradasi mikobakteri dan antigen dipresentasikan kepada limfosit T *helper* (CD4) oleh makrofag yang terinfeksi. Dengan begitu, makrofag yang terangsang oleh sel T *helper* yang telah tersensitasi akan meningkatkan konsentrasi enzim litik dan kemampuan untuk membunuh mikobakteri. Namun, dengan adanya enzim litik ini akan merusak jaringan paru-paru secara bersamaan. Dalam waktu sekitar 3-6 minggu, aktivasi populasi sel T sitotoksik (CD8) berkembang dan

makrofag yang mampu memfagositosis basil oleh respon imun yang diperantarai sel akan menjadi efektif.³⁰

Infeksi tuberkel basili *M. tuberculosis* pada paparan pertama disebut juga sebagai TB primer, biasanya terjadi pada masa anak-anak maka dari itu disebut juga dengan TB anak. Namun, sebutan TB primer ini dipakai pada semua usia yang mengalami infeksi *M. tuberculosis* pertama sekali tanpa ada riwayat TB sebelumnya. TB primer mengalami infeksi TB memiliki respon imun yang diperantai sel menghasilkan fokus Ghon yang merupakan lesi granulomatososa putih abu-abu. Fokus Ghon yang disebutkan juga sebagai lesi primer ini berisi basil tuberkel, makrofag termodifikasi, dan sel imun lainnya. Lokalisasi fokus Ghon dapat ditemukan di setiap bagian jaringan paru. Efusi pleura dapat terjadi jika fokus Ghon menyebar hingga ke pleura. TB Milier adalah sebutan untuk menunjukkan *M. tuberculosis* telah menjalar ke seluruh bagian paru melalui arteri pulmonalis.²⁷

Reaksi hipersensitivitas yang menghasilkan jaringan nekrosis sehingga pada bagian tengah fokus Ghon mengalami nekrosis kaseosa (perkejuan) terjadi ketika jumlah *M. tuberculosis* meningkat. Gambaran perkejuan ini juga disebutkan sebagai nekrosis granulomatososa dimana *Interferon-gamma* (IFN-gamma), *Interleukin-4* (IL-4), *Interleukin-6* (IL-6), dan *Tumor Necrotic Factor-alpha* (TNF-alfa) berperan penting dalam pembentukannya.²⁵ Pada periode yang sama, pembentukan nekrosis granulomatososa dapat dipicu oleh basil tuberkel yang bebas ataupun di dalam makrofag yang mengalir di sepanjang saluran getah bening ke kelenjar getah bening trakeobronkial dari paru-paru yang terkena. Kompleks Ghon akan terbentuk ketika adanya kombinasi lesi paru primer dengan granuloma kelenjar getah bening.³⁰

Secara radiografi, kompleks Ghon yang sembuh mengalami penyusutan dengan adanya jaringan parut fibrosa dan kalsifikasi. Kompleks Ghon akan memasuki keadaan latensi atau disebut juga sebagai TB laten pada sebagian besar orang yang terinfeksi. TB laten dapat aktif kembali tergantung dengan imun *host*, jika imun mengalami penurunan maka infeksi TB laten berpotensi berkembang menjadi TB sekunder atau TB pasca primer. Pada

orang yang mengalami TB sekunder maka lesi TB akan berada di apeks paru dan adanya kavitas yang membedakan dengan lesi TB primer yang cenderung berada di tengah paru dan tidak terdapat kavitas.²⁵

2.1.5. Gejala Klinis

Gejala klinis TB bervariasi bahkan terdapat pasien yang asimtomatik dalam pemeriksaan. Temuan gejala yang paling umum, yaitu batuk kronis, hemoptisis, demam ringan, berat badan menurun, dan keringat malam.²⁵ Demam biasanya berupa subfebris yang mirip dengan demam influenza tetapi dapat suhu tubuh dapat mencapai 40-41°C dan eperangan demam dapat hilang timbul.²⁷

Hemoptisis atau batuk darah adalah gejala yang paling banyak ditemukan, batuk ini bermula dengan batuk kering kemudian timbul peradangan dan menghasilkan sputum. Oleh karena itu, produk-produk radang dikeluarkan melalui batuk ini, namun dalam prosesnya dapat mengiritasi bronkus sehingga dalam keadaan lanjutannya terdapat pembuluh darah yang pecah.²⁷

Sesak napas akan dirasakan ketika sudah fase lanjut dimana ditemukan infiltrat sudah menutupi setengah bagian paru-paru sehingga gejala ini belum dapat dirasakan ketika masih di tahap penyakit ringan. Nyeri dada juga merupakan salah satu gejala yang sedikit ditemukan karena kemunculannya bila pleura sudah terjangkit infiltrasi radang sehingga terjado pleuritis. Ketika pasien menarik atau membuang napas maka terjadi gesekan kedua pleura.²⁷

Gejala malaise dapat terlihat dari nafsu makan yang berkurang sehingga berat badan akan turun dan pasien tampak kurus. Tidak hanya itu, malaise juga dapat berupa meriang, sakit kepala, nyeri otot, dan keringat malam. Fase gejala malaise ini akan semakin berat seiring berjalannya waktu serta dapat hilang timbul secara tidak teratur.²⁷

2.1.6. Pemeriksaan Fisik

Pada keadaan umum pasien akan terlihat kurus atau berat badan menurun, tanda anemia dengan konjungtiva mata atau kulit yang pucat, dan temperatur tubuh demam (subfebris). Pada kasus dini, diagnosis akan sulit

karena pasien sering tidak menunjukkan kelainan pada saat pemeriksaan fisik. Selain itu, TB paru akan sulit dibedakan dengan pneumonia biasa dalam anamnesis dan pemeriksaan fisik.²⁷

Pada perkusi yang redup dengan auskultasi suara napas bronkial serta dapat terdengar juga suara napas tambahan berupa ronki basah, kasar, dan nyaring maka dicurigai terdapat infiltrat yang luas. Namun, ketika terdapat penebalan pleura pada infiltrat, suara napas menjadi vesukular melemah. Suara hipersonor atau timpani pada perkusi dengan suara amforik pada auskultasi maka menandakan adanya kavitas yang cukup besar. Apeks paru adalah lokasi lesi TB paru yang paling dicurigai.²⁷

Fibrosis yang luas sering ditandai dengan atrofi dan otot-otot interkostal yang mengalami retraksi ditemukan pada TB paru fase lanjut. Tekanan arteri pulmonal dapat meningkat karena perluasan jaringan fibrotik hingga lebih dari setengah jumlah jaringan paru-paru yang mengakibatkan daerah aliran darah mengecil sehingga peristiwa ini dapat disertai dengan kor pulmonal dan gagal jantung kanan.²⁷

Efusi pleura sering terjadi jika TB sudah mengenai pleura. Hal ini terlihat adanya napas yang sedikit tertinggal pada paru yang sakit. Suara pekak terdengar ketika dilakukan perkusi sedangkan pada auskultasi akan terdengar suara napas yang lemah hingga tidak terdengar sama sekali.²⁷

2.1.7. Pemeriksaan Penunjang

Beberapa pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis TB paru, yaitu :

1. Pemeriksaan radiologis

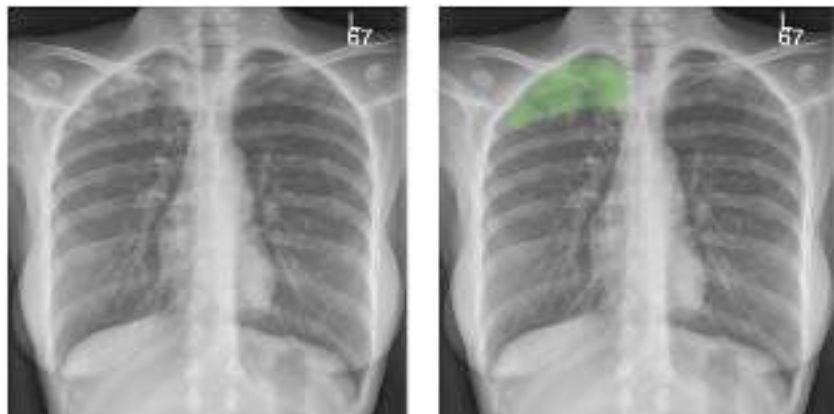
Pemeriksaan radiologis dengan rontgen sangat penting dalam mendiagnosis TB paru. Indikasi TB paru pada rontgen dapat terlihat sekurang-kurangnya sepuluh minggu setelah terinfeksi oleh *M. tuberculosis*, jika tidak terdapat kelainan pada rontgen namun ada gejala klinis berarti terduga kuat bahwa itu bukan TB paru karena penderita dengan gejala-gejala klinis TB hampir selalu ditemukan kelainan pada pemeriksaan rontgen. Bahkan pada penderita TB yang belum ada gejala

klinis, tanda-tanda awal TB dapat terlihat di pemeriksaan rontgen rutin (contohnya *check-up*).³¹

Pada pemeriksaan rontgen, TB aktif menggambarkan bercak-bercak berawan dan lubang sedangkan TB tenang memberi gambaran bayangan garis-garis dan sarang kapur.³¹ Gambaran rontgen TB paru pada umumnya berkaitan dengan tahapan TB, yaitu:

a. TB primer

TB primer dapat dilihat dengan adanya Fokus Ghon yang digambarkan dengan massa/konsolidasi paru perifer. Selain itu, pembesaran kelenjar getah bening dapat terlihat.



Gambar 2.1 Kedua hasil rontgen identik ini memperlihatkan gambaran TB primer dengan konsolidasi apikal kanan yang ditandai dengan warna hijau. Selain itu, adanya bayangan infiltrat di apeks paru kanan.³²



Gambar 2.2 Pada gambar ini terlihat karakteristik TB primer dengan adanya efusi pleura dan adenopati.³³

b. TB sekunder

TB sekunder atau TB pasca primer dilihat dengan gambaran, seperti: konsolidasi yang sering diikuti dengan kavitasi, lokalisasi biasanya di lobus atas atau lobus bawah pada segmen apikal. Efusi pleuran juga dapat disertai dengan/tanpa penebalan pleura.³²



Gambar 2.3 Kedua hasil rontgen TB sekunder identik ini menunjukkan penurunan volume lobus kiri atas serta pembesaran kelenjar getah bening hilus kiri yang ditandai dengan warna oranye. Terdapat bayangan infiltrat pada kedua lobus atas. Warna hijau pada lobus kanan menunjukkan konsolidasi TB. Warna biru menunjukkan trakea dan bronkus utama kiri/kanan.

c. TB rekuren

Pada pasien dengan TB rekuren memiliki ciri-ciri seperti fibrosis dengan volume paru berkurang, fokus kalsifikasi, pleura yang mengalami kalsifikasi, dan granuloma yang terlokalisir berdiameter 2 cm dengan batas jelas dan seringa da kalsifikasi, granuloma ini disebut juga tuberkuloma atau sarang keju dimana ukurannya tidak berubah pada pemeriksaan serial rontgen. Tuberkuloma mirip dengan tumor namun dapat dibedakan dengan adanya satelit atau sarang

kapur lainnya didekat tuberkuloma yang biasanya tidak aktif dan tidak terlalu virulen.^{31,32}

d. TB miliar

Pada hasil pemeriksaan TB miliar akan tampak nodul sikrit berukuran 1-2 mm dengan penyebaran di seluruh lapang paru secara merata.³²



Gambar 2.4 Hasil roentgen ini menunjukkan TB miliar di kedua paru.³²

2. Pemeriksaan sputum BTA

Dalam mendiagnosa TB, pemeriksaan sputum adalah hal penting karena dengan sputum dapat ditemukan kuman BTA. Selain itu, pengobatan dapat dievaluasi dari hasil pemeriksaan sputum BTA serta pemeriksaan ini mudah dan murah. Sputum yang sulit keluar khususnya bagi pasien tanpa batuk maupun batuk non produktif, sputum dapat dengan bronkoskopi ataupun bilasan lambung. Hal ini dilakukan jika cara perolehan dahak dengan cara konvensional ataupun medikamentosa tidak menunjukkan keberhasilan.²⁷

Spesimen sputum sebaiknya diambil dalam tiga kesempatan dalam waktu dua hari, yaitu sewaktu-pagi-sewaktu (SPS):

- a. S (Sewaktu): dahak diperoleh ketika suspek TB datang pertama kali. Ketika pulang, suspek membawa sebuah pot untuk mengumpulkan dahak pagi esok harinya (hari kedua).

- b. Pagi (Pagi): dahak diperoleh di rumah pada hari kedua, dilakukan segera setelah bangun tidur.
- c. Sewaktu (Sewaktu): dahak dibawa ke fasilitas layanan kesehatan hari kedua.²⁷

3. Tes tuberkulin

Pemeriksaan ini menggunakan *Purified Protein Derivative* (PPD) yang merupakan larutan antigen kompleks *M. tuberculosis*, dengan ini akan mengukur respon imun suspek TB. Cara pemeriksaan dengan mengoleskan 5 unit tuberculin (0,1 mL) secara intradermal pada permukaan volar lengan bawah agar terbentuk *wheal* 6-10 mm (metode Mantoux). Kemudian untuk interpretasi hasil akan dilakukan dengan pemeriksaan kembali dalam 48-72 jam berikutnya. Area yang telah diindurasi akan diukur dalam milimeter, pada positif TB akan terlihat *wheal* membesar biasanya sebanyak 5-9 mm.²⁷

4. Tes *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA)

Tes IGRA adalah pemeriksaan darah *in vitro* yang mendeteksi kompleks *M. tuberculosis* melalui respon imun yang melepaskan sel T dan Interferon gamma (IFN- γ) setelah stimulasi antigen tersebut. Tes ini memiliki spesifitas diagnosis TB laten sebesar 95% namun tidak terpengaruh dengan status vaksinasi *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) sehingga IGRA berguna untuk mengevaluasi TB laten pada orang yang sudah divaksinasi BCG.²⁷

5. Pemeriksaan darah rutin

Pada pemeriksaan darah rutin biasanya memiliki hasil yg meragukan, tidak sensitif dan spesifik sehingga kurang mendapat perhatian. Leukositosis dapat terjadi pada TB baru mulai namun peningkatan tidak signifikan. Selain itu, laju endap darah (LED) akan meningkat dan limfosit yang masih dibawah normal. Jumlah Leukosit dan LED akan mulai menurun ataupun kembali normal ketika TB mulai sembuh. Penemuan dalam pemeriksaan darah yang mungkin didapatkan, yaitu anemia ringan dengan gambaran normokrom dan normositer,

peningkatan Gama globulin, penurunan kadar natrium darah. Namun, hasil pemeriksaan biasanya nilainya tidak spesifik.²⁷

6. Pemeriksaan TB resistan obat

Pemeriksaan TB resistan obat untuk menguji sensitifitas sehingga dapat menentukan adanya resistansi *M. tuberculosis* terhadap OAT (Obat Antituberkulosis) atau tidak. Laboratorium yang tersertifikasi oleh laboratorium rujukan nasional TB adalah tempat untuk dilakukan uji kepekaan *M. tuberculosis*. Pemeriksaan uji sensitifitas *M. tuberculosis* di Indonesia terdiri dari metode fenotipik dan genotipik.²⁷

Metode fenotipik adalah pemeriksaan uji sensitifitas *M. tuberculosis* dengan metode standar memakai media padat (*Lowenstein Jensen/LJ*) atau media cair (*mycobacteria growth indicator tube/MGIT*). Metode ini menguji sensitifitas terhadap lima obat, yaitu: INH (dosis rendah dan tinggi), Ofloksasin/Levofloksasin, Kapreomisin, Kanamisin, Moksiflosaksin (dosis rendah dan tinggi).²⁷

Metode genotipik adalah pemeriksaan uji sensitifitas *M. tuberculosis* dengan metode standar memakai Xpert MTB/RIF atau disebut juga tes cepat molekular (TCM) dan *line probe assay* (LPA). TCM adalah pemeriksaan amplifikasi asam nukleat secara otomatis sebagai media deteksi TB dan uji sensitifitas untuk rifampisin dimana hasil pemeriksaan TCM dapat diketahui dalam waktu kurang lebih dua jam. LPA disebut juga dengan *Hain test/Genotype MTBDR plus* (LPA lini pertama) dan *MTBDRsl* (LPA lini kedua). *Hain test* digunakan untuk mendeteksi resistansi terhadap rifampisin dan isoniazid. *MTBDRsl* digunakan untuk mendeteksi resistansi terhadap obat golongan fluorokuinolon dan obat injeksi lini kedua. *MTBDRsl* adalah LPA yang digunakan dalam program TB. Hasil pemeriksaan dapat dilihat dalam waktu kurang lebih 48 jam dalam meningkatkan efisiensi maka pemeriksaan LPA dilakukan sebanyak satu hingga dua kali dalam seminggu dengan *turn around time* (TAT) pemeriksaan LPA adalah lima hari kerja.²⁷

MTBDRsl memiliki hasil yang menunjukkan adanya: *M. tuberculosis* atau *non-tuberculosis mycobacterium* (NTM), sensitif atau

resistensi terhadap fluorokuinolon, dan sensitif atau resistansi terhadap obat injeksi lini kedua.²⁷

2.1.8. Pengobatan TB

Obat Antituberkulosis (OAT) memiliki dua tahapan, yaitu:

a. Tahap awal

Pada tahap awal bertujuan untuk menurunkan jumlah kuman pada tubuh pasien dan sebagian kuman yang telah resisten sebelum dilakukan mendapatkan pengobatan terminimalisir sehingga pengobatan diberikan setiap hari selama dua bulan. Kemampuan penularan biasanya sudah sangat menurun setelah mendapat pengobatan selama dua minggu pertama jika pengobatan dilakukan sesuai pedoman dan tanpa penyulit.

b. Tahap Lanjutan

Pada tahap lanjutan dilakukan selama empat bulan dengan obat seharusnya diberikan setiap hari. Pengobatan pada tahap ini bertujuan untuk menghabisi sisa kuma yang tertinggal di tubuh, khususnya kuman persisten sehingga pasien dapat sembuh dan menghindari kekambuhan terjadi.²⁷

Tabel 2.1 Dosis rekomendasi OAT untuk lini pertama pada orang dewasa

	dosis rekomendasi harian		3 kali per minggu	
	dosis (mg/kgBB)	maksimum (mg)	dosis (mg/kgBB)	maksimum (mg)
Isoniazid	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampisin	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pirazinamid	25 (20-30)	-	35 (30-40)	-
Etambutol	15 (15-20)	-	30 (25-35)	-
Streptomisin*	15 (12-18)	-	15 (12-18)	-

c. Pengobatan TB dengan DM

Pada umumnya pengobatan TB dengan DM dan non-DM memiliki prinsip yang sama, jika kadar gula darah terkontrol. Pengobatan dilanjutkan sampai sembilan bulan jika kadar gula darah tidak terkontrol. Etambutol memiliki efek samping pada penglihatan maka dari itu

penggunaan etambutol harus berhati-hati pada pasien TB dengan DM karena DM berkomplikasi terhadap mata. Pemberian Vitamin B6 atau piridoksin sebaiknya diberikan pada pemberian isoniazid (INH) karena memiliki efek samping neuropati perifer sehingga dapat memperburuk atau menyerupai diabetic neuropati. Efektivitas obat oral antidiabetes golongan sulfonilurea dapat menurun dengan penggunaan rifampisin sehingga kadar gula darah perlu dipantau dengan ketat atau terapi antidiabetes dapat diganti dengan insulin karena dapat menjaga kadar gula darah dengan baik tanpa memengaruhi efektivitas OAT.²⁷

2.2. Diabetes Melitus Tipe 2

2.2.1. Definisi

Diabetes Melitus (DM) merupakan keadaan kompleks dari metabolik terganggu yang disebabkan karena defisiensi dan resistensi insulin atau keduanya sehingga terjadi hiperglikemia kronis. DM dapat berkomplikasi menjadi beberapa penyakit, seperti gangguan metabolik akut dan penyakit yang melibatkan makrovaskular dan mikrovaskular menyebabkan kualitas dan harapan hidup menurun.¹⁰ DM tipe 2 atau yang disebut juga *non-insulin-dependent* adalah DM hasil berat badan yang tidak terkontrol, pola makan yang buruk, dan minimnya aktivitas fisik sehingga efektivitas insulin sudah tidak berarti lagi dalam menurunkan kadar gula darah.²⁷

2.2.2 Epidemiologi

Menurut laporan *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2021, ada sekitar 537 juta orang menderita DM di seluruh dunia. Kasus DM diprediksi meningkat menjadi 643 juta jiwa pada tahun 2030. Sebanyak 6,7 juta kasus kematian disebabkan oleh DM di tahun 2021. Tidak hanya itu, dana pengeluaran kesehatan global sebanyak USD 966 miliar digunakan untuk menangani DM.²⁷ WHO melaporkan juga bahwa DM tipe 2 adalah bentuk diabetes paling umum dimana penderitanya biasanya merupakan orang dewasa. Peningkatan prevalensi DM tipe 2 selama tiga dekade terakhir terjadi

di negara-negara dari semua tingkat pendapatan tetapi penderita DM sendiri tercatat paling banyak di negara dengan penghasilan rendah dan menengah.²⁷

Berdasarkan atlas IDF tahun 2021, Indonesia berada di peringkat lima sebagai negara dengan jumlah penderita DM terbanyak yang berjumlah 19,5 juta kasus atau 1 dari 9 orang dewasa dengan usia 20-79 tahun. Sebanyak 14,3 juta orang dewasa mengalami DM tersebut belum terdiagnosa. Tercatat juga kurang lebih 236 ribu kasus kematian berkaitan dengan DM di Indonesia.²⁷

2.2.3 Patofisiologi

DM tipe 2 adalah DM yang paling umum terjadi dibandingkan dengan DM bentuk lainnya, yaitu sebesar 90% dari kasus DM. *Ominous Octet* adalah sebutan untuk sekumpulan patofisiologi multipel pada penderita DM, yaitu:

1. Otot mengalami resistensi insulin karena ambilan glukosa oleh insulin berkurang,
2. Resistensi insulin hati yang menyebabkan penekanan glukosa terganggu sehingga glukosa berlebih di dalam darah,
3. Resistensi insulin adiposit karena lipolisis yang meningkat dan kadar *Free Fatty Acid* (FFA) meningkat dan adipositokin memprovokasi resistensi insulin,
4. Kegagalan fungsi sel beta dan berapoptosis terjadi secara progresif di pankreas,
5. Sekresi glukagon oleh sel alfa dan sensitifitas hati terhadap glukagon mengalami peningkatan,
6. Sel beta mengalami resistensi terhadap *Gastric inhibitory polypeptide* (GIP) dan *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) sehingga efek *incretin* berkurang,
7. Glukosa pada ginjal mengalami peningkatan,
8. Reabsorpsi glukosa pada tubulus ginjal mengalami peningkatan juga,
9. Gangguan pada penekanan nafsu makan dan berat badan yang bertambah karena terjadinya insulin otak dan disfungsi neurotransmitter.

Gangguan yang ditemukan pertama kali pada penderita DM tipe 2 adalah resistensi insulin pada otot dan hati. DM tipe 2 akan semakin nyata

dengan berjalannya waktu karena kegagalan sel-sel yang terlibat secara progresif dan kemudian resistensi insulin berkembang sehingga terjadi intoleransi glukosa.²⁷

2.2.4 Diagnosis

Pada fase akut, dapat dicurigai DM ketika dalam 2-6 minggu mengalami gejala klasik, seperti: poliuria, polidipsi, dan berat badan menurun. Gejala lain akan muncul ketika onset klinis sudah terjadi beberapa bulan atau tahun, khususnya pada usia tua, gejala lain tersebut yaitu: mengalami kelemahan, penglihatan kabur, rasa gatal, kesemutan, pada wanita terjadi pruritus *vulvae*, dan balanitis pada pria. Penegakan diagnosa pada DM tergolong mudah. Satu pemeriksaan penunjang dapat dilakukan ketika gejala yang nyata telah ada namun jika gejala tidak jelas maka dibutuhkan dua tes glukosa atau hemaglobin A1c (HbA1c). Apabila 2 tes yang berbeda dilakukan dan hasilnya tidak sesuai maka harus ada pengulangan pemeriksaan pada hasil tes yang di atas ambang diagnostik. Hasil terkonfirmasi DM jika keduanya abnormal

Menurut *American Diabetes Association* (ADA), berikut adalah nilai pemeriksaan untuk mendiagnosis DM:

1. Hasil pemeriksaan kadar glukosa sewaktu >200 mg/dL (11,1 mmol/L) dengan gejala klasik atau krisis hiperglikemik,
2. Hasil pemeriksaan kadar glukosa plasama puasa ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) dengan gejala klasik,
3. Hasil pemeriksaan kadar gula plasma 2 jam pada Tes toleransi glukosa oral (TTGO), yaitu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Pengulangan TTGO sulit dilakukan karena memiliki keterbatasan tersendiri sehingga pada prakteknya sangat jarang dilakukan karena memerlukan persiapan khusus,
4. Hasil pemeriksaan kadar HbA1c $\geq 6,5\%$. Pemeriksaan ini dilakukan di laboratorium yang bersertifikat *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) dan sesuai dengan standar untuk diuji *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).²⁷

Tabel 2.2 Kadar tes laboratorium darah untuk DM dan pre-diabetes

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	$< 5,7$	70 – 99	70 – 139

2.2.5. Tatalaksana

Penatalaksanaan DM terbagi menjadi dua bagian, yaitu penatalaksanaan umum dan khusus. Langkah-langkah dari kedua tatalaksana tersebut, yaitu:

1. Langkah penatalaksanaan umum

Peningkatan kualitas hidup penderita DM adalah tujuan dari penatalaksanaan umum dimana evaluasi medis lengkap diperlukan saat kunjungan pertama hingga ke kunjungan berikutnya. Evaluasi dilakukan secara komprehensif terhadap penderita DM, terdapat beberapa komponen yang akan dievaluasi, yaitu: riwayat penyakit dan riwayat keluarga, faktor gaya hidup, riwayat pengobatan dan vaksinasi, kondisi psikososial, hasil pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium serta penunjang kemudian penapisan komplikasi. Pemeriksaan laboratorium dan penunjang dilakukan dengan pemeriksaan kadar HbA1c dan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan dua jam setelah TTGO. Penapisan komplikasi sangat perlu dilakukan untuk memastikan tidak terjadi penurunan kualitas hidup penderita DM, penapisan dapat dilakukan di Pelayanan Kesehatan Primer tetapi bila tidak memadai maka dapat dirujuk ke Pelayanan Kesehatan Sekunder dan/atau Tersier.

2. Langkah penatalaksanaan khusus

Penatalaksanaan khusus diawali dengan terapi gizi medis dan latihan jasmani diikuti dengan pemberian farmakologis yang berupa obat anti hiperglikemia/ hipoglikemik oral dan/atau suntikan serta kombinasi.

Obat Hipoglikemik Oral berdasarkan mekanismenya

- a. Meningkatkan sekresi insulin (*Insulin Secretagogue*), yaitu: sulfonilurea dan glinid.
- b. Meningkatkan sensitivitas terhadap insulin (*Insulin Sensitizers*), yaitu: metformin dan tiazolidinedion.
- c. Menghambat alfa glukosidase
- d. Menghambat enzim *Sodium Glucose co-Transporter 2*

Obat Hipoglikemik Suntik

- a. Insulin
- b. Peningkat GLP-1 RA

Terapi Kombinasi:

Terapi kombinasi harus menggunakan dua jenis obat antihiperglikemik/ hipoglikemik dengan cara kerja yang berbeda. Kombinasi biasa dengan obat antihipoglikemi oral dan insulin basal dengan kerja menengah atau kerja panjang. Untuk awalnya insulin basal pada terapi kombinasi adalah 0,1-0,2 unit/kgBB dimana kadar glukosa darah puasa diperiksa keesokan harinya. Jika terapi belum memberikan hasil yang mencapai target maka dapat menaikkan dosis insulin secara perlahan (umumnya 2 unit). Pemberian terapi kombinasi insulin basal dan prandial penting diberikan apabila kadar glukosa darah seharian masih tidak terkontrol walaupun sudah diberi insulin basal, untuk pemberhentian obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea disarankan untuk lebih hati-hati.³⁴

2.3. Hubungan TB dengan DM

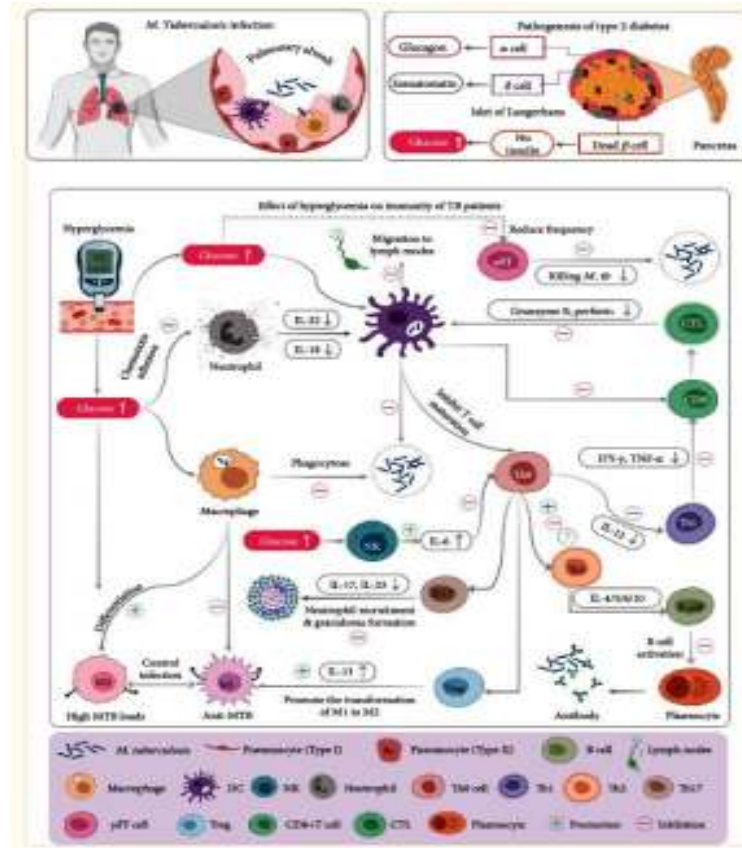
2.3.1. Disfungsi Imun

Kondisi hiperglikemik pada penderita DM menyebabkan terjadinya disfungsi imunitas, seperti kerusakan fungsi neutrofil, penurunan sistem antioksidan, dan imunitas humoral.³⁵ Kondisi ini mengakibatkan penderita DM mengalami infeksi, salah satunya adalah infeksi saluran nafas pada kunjungan medis. DM juga telah terkonfirmasi dalam peningkatan kerentanan TB oleh lebih dari 40 penelitian.³⁶ Bahkan studi menyebutkan bahwa penderita DM mempunyai risiko tiga kali lipat untuk mengembangkan TB bahkan sekarang lebih banyak orang dengan komorbiditas TB-DM dibandingkan koinfeksi TB-HIV.^{37,38} Pada setiap kasus TB berhubungan dengan DM sekitar 10% dan bagi penderita DM dengan TB memiliki risiko kematian kira-kira dua kali lipat, khususnya negara dengan penghasilan menengah ke bawah.⁸

Patofisiologi terjadinya TB pada penderita DM karena DM menghambat kemotaksis, fagositosis, dan presentasi antigen dalam menghadapi infeksi *M. tuberculosis* serta fungsi dan proliferasi sel T terganggu. Imunitas humoral terganggu karena sistem komplemen khususnya komponen C4 mengalami penurunan sehingga hal ini dapat menimbulkan disfungsi polimorfonuklear dan respons sitokin menurun. *Interleukin-1* (IL-1) dan IL-6 juga lebih sedikit disekresi pada penderita DM. Keadaan hiperglikemia menyebabkan mobilisasi leukosit polimorfonuklear, kemotaksis, dan aktivitas fagosit mengalami penurunan. Tidak hanya itu, *Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase* (G6PD) sebagai fungsi antimikroba terhambat, peningkatan leukosit polimorfonuklear berapoptosis serta transmigrasi leukosit polimorfonuklear melalui endotelium berkurang. Stres oksidatif pada penderita DM terjadi karena keadaan hiperglikemik menyebabkan NADPH digunakan untuk memetabolisme glukosa intraseluler meningkat. Penggunaan NADPH membuat kadarnya menurun sehingga mencegah regenerasi molekul yang berperan penting dalam mekanisme antioksidan sel akibatnya rentan terjadi stress oksidatif. Fungsi biologis dapat masuk ke dalam keadaan bahaya karena peningkatan HbA1c sebanding dengan glikasi immunoglobulin yang dapat terjadi pada pasien DM namun relevansi klinis ini masih perlu pengamatan lebih lanjut.³⁹

DM sebagai faktor risiko TB dapat menghambat respon imun bawaan dan adaptif pejamu untuk membasmi *M. Tuberculosis*. Makrofag, *Dendritic Cell* (DC), sel *Natural Killer* (NK), dan neutrofil merupakan sel imun bawaan yang biasanya berada di jaringan alveolar dan menjadi tentara imunitas untuk menjaga di sana. Pada tahap awal infeksi *M. Tuberculosis*, sel imun bawaan sangat berperan penting, sedangkan respon imun adaptif sangat diperlukan dalam melawan invasi *M. Tuberculosis* dan pengaktifan limfosit T dan B. Untuk menghabisi *M. Tuberculosis*, limfosit T berperan dalam mengaktifkan sel imun yang berdekatan melalui sitokin sehingga baik secara langsung maupun tidak langsung bekerja pada sel yang terinfeksi patogen kemudian sel-sel tersebut mulai berapoptosis.³⁶

Gambar 2.5 Patogenesis hiperglikemik pada pembersihan dan pembunuhan *M. Tuberculosis*.³⁶



a. Sel imunitas bawaan pada penderita TB dengan hiperglikemia

Makrofag berperan dalam mengeliminasi kuman *M. Tuberculosis* dengan cara menghasilkan oksigen reaktif, nitrogen reaktif, sitokin, dan menginduksi *autophagy* serta mempresentasikan antigen. Invasi *M. Tuberculosis* pertama kali diperingatkan oleh makrofag sebagai penjaga pertama. Sekretori utama dari makrofag adalah M1 (TNF- α , IL-1, IL-12, IFN tipe 1) dan M2 (IL-10). Makrofag M1 berperan dalam mempresentasikan antigen dan bersifat imunomodulator Th1 tetapi dengan keadaan hiperglikemik mengganggu kedua fungsi tersebut sehingga kemampuan makrofag dalam membasmi *M. Tuberculosis* terpengaruh. Efek hiperglikemik pada makrofag M1 juga mengakibatkan disfungsi sentinel makrofag alveolar dengan penurunan dari ekspresi CD14 dan *Macrophage Receptors of Collagenous Structure* (MARCO) sehingga terjadi peningkatan kerentanan penderita DM terhadap TB. Keadaan ini membuat jumlah sel dendritik

berimigrasi ke kelenjar getah bening menurun dan inisiasi respon imun adaptif tertunda yang membuat jumlah *M. Tuberculosis* di paru-paru meningkat karena kemampuan sel imun bawaan dalam membunuh bakteri tertekan. Makrofag M1 memang sangat diperlukan dalam memerangi *M. Tuberculosis*, namun hal ini berkebalikan dengan makrofag M2 yang berkaitan dalam multiplikasi *M. Tuberculosis* di lokasi terinfeksi. Pada penderita DM, polarisasi M2 meningkat sehingga lokasi infeksi TB terinduksi inflamasi dan gangguan imunitas bawaan.³⁶

Neutrofil dalam memerangi *M. Tuberculosis* memiliki faktor sekretori utama, yaitu IL-22, IL-8. Seorang penderita TB-DM memiliki perubahan ekspresi neutrofil, seperti: sekresi kadar neutrofil dan sitokin menurun, masuknya neutrofil terhambat sehingga respon imun adaptif terganggu. Sel NK merupakan sel limfosit khusus dalam mengekspresikan CD16 dan CD56, pada pasien TB-DM kedua sel ini mengalami penurunan. Tidak hanya itu, adanya interaksi antara sel NK dan CD11c mengakibatkan sekresi IL-6 meningkat dimana IL-6 dapat mengganggu imunitas adaptif dengan menghambat produksi sel CD4⁺ dan respon imun seluler Th1 dan Th17. Sel dendritik (DC) merupakan perantara imunitas bawaan dan imunitas adaptif dengan mempresentasikan antigen. Sel dendritik terdiri dari DC myeloid (DC1) dan DC limfoid (DC2). Pada kondisi hiperglikemik, kadar dua pembagian DC tersebut dapat berkurang sehingga kemampuan DC dalam mengaktifkan sel T terganggu yang berakibat lemahnya kekuatan inang untuk membersihkan dan membunuh *M. Tuberculosis*.³⁶

b. Sel imunitas adaptif pada penderita TB dengan hiperglikemia

Setelah respon imun bawaan mengambil peran dalam tahap awal infeksi *M. Tuberculosis* maka selanjutnya respon imun adaptif mengambil bagian dalam melawan *M. Tuberculosis* dengan mengaktifkan limfosit T dan B. Limfosit T membersihkan dan membunuh *M. Tuberculosis* dengan memicu apoptosis sel-sel terinfeksi *M. Tuberculosis* dengan aktivasi sel imun yang berdekatan melalui sitokin. Berdasarkan molekul karakteristik permukaannya, limfosit T terdiri dari sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺. Sel T CD4⁺

berperan dalam menghambat pertumbuhan *M. Tuberculosis* dengan mengsekresikan sitokin, seperti IFN- γ dan TNF- α . Hiperglikemik mengakibatkan perubahan ekspresi imunitas sel CD4⁺ berupa: penurunan sekresi sitokin CD4⁺, rasio Th1/Th2, sekresi IFN- γ dari Th1, dan sitokin Th17. Selain itu, sel Treg yang bersifat immunosupresif dan antagonis terhadap sel Th1, Th2, dan Th17. Sel Treg juga memicu polarisasi M2 dari makrofag sehingga pada kondisi hiperglikemik meningkatkan kerentanan terhadap TB.³⁶

Sel T CD8⁺ berperan dalam membasmi sel yang terinfeksi *M. Tuberculosis* melalui sekresi sitokin atau zat sitotoksik. Pada infeksi *M. Tuberculosis*, sel CD8⁺ memiliki faktor sekretori utama, yaitu: Granzim B, perforin, CD107a, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17A, IL17F. Keadaan hiperglikemik pada penderita TB-DM mengakibatkan penurunan sel CD8⁺ dalam mensekresikan sitokin sel CD8⁺ serta subsetnya. Dan ketika TB laten bertransformasi menjadi TB, zat sitotoksik akan kurang disekresikan secara bertahap sedangkan sitokin akan disekresikan semakin banyak.³⁶

Sel T berperan penting dalam memicu respon imun seluler dengan melawan infeksi *M. Tuberculosis* melalui sekresi sitokin, molekul afektor sitotoksik serta kemokin. Selain itu, sel T memiliki faktor sekretori utama dalam infeksi *M. Tuberculosis*, yaitu: Th1, Th17, granzim B, dan perforin. Pada kasus TB-DM, ekspresi imunitas akan berubah karena hiperglikemik berupa sekresi sitokin sel T dan subsetnya serta sekresi zat sitotoksik mengalami penurunan.³⁶

2.3.2. Pengobatan dan Prognosis TB-DM

Pada penelitian meta-analisa oleh Chen dkk menyebutkan bahwa kontrol glikemik yang buruk juga menyebabkan hiperinflamsasi serta merusak sistem imunitas bawaan dan adaptif.⁴⁰ Pernyataan ini didukung oleh hasil dua penelitian yang melaporkan bahwa kadar HbA1c >7% (hiperglikemik kronis) berisiko 2,52-3,07 kali mengembangkan TB paru daripada yang memiliki kontrol glikemik yang lebih baik.^{41,42} Gejala klinis

pada penderita TB-DM lebih banyak dan skor pada indeks Karnofsky memiliki nilai yang buruk meski hasil tidak signifikan dengan TB Non-DM. Namun, tingkat keparahan yang berat pada pemeriksaan darah, bakteriologi, dan radiologis tidak terlihat pada pasien TB-DM¹⁹.

DM sebagai faktor risiko TB perlu menjadi perhatian karena hiperglikemik dapat meningkatkan tingkat kekambuhan dan mortalitas sehingga perlu mempertimbangkan skrining TB khususnya pada pasien DM derajat berat.⁴³ Ketika penderita TB-DM mengalami TB, pengobatan akan membutuhkan waktu yang lebih lama untuk merubah hasil sputum BTA menjadi negatif.⁹ Gautam dkk melaporkan mengenai risiko peningkatan mortalitas dan kekambuhan bahkan kegagalan pengobatan TB pada TB-DM namun tidak ada kaitannya dengan resisten terhadap obat-obatan. Tetapi hal ini bertentangan dengan dua hasil penelitian yang melaporkan bahwa tidak ada perbedaan pada hasil pengobatan antara pasien TB-DM dengan TB Non-DM^{16,44}, namun hasil penelitian ini dapat dipengaruhi dari penelitian yang melibatkan sampel yang kecil.⁴⁴ Beberapa penelitian ada yang melaporkan adanya peningkatan resiko TB *Multidrug-Resistant* (TB MDR) pada pasien TB-DM.^{39,45-47} Meski penelitian-penelitian yang telah disebutkan terdapat pertentangan, namun perencanaan dan pelaksanaan strategi pencegahan TB pada pasien DM sangat penting.

2.3.3. Gambaran Radiologis TB-DM

Kadar glukosa darah mempengaruhi gambaran radiologis, khususnya pada kasus TB-DM. Lesi kavitas lebih sering terdapat pada pasien TB-DM.⁴⁸⁻⁵¹ Pada beberapa penelitian juga melaporkan bahwa TB-DM memiliki lokasi lesi atau kavitas yang atipikal, yaitu berada di lapang bawah paru^{20-22,52-54}. Selain itu, letak lesi yang disebut dengan lesi tipikal, merupakan lesi yang berada di lapangan atas paru yang terletak di atas iga kedua anterior. Lapangan paru tengah terletak di antara iga kedua dan iga keempat anterior. Pada pasien TB-DM, lesi lapang bawah paru dapat terjadi di semua usia namun memiliki frekuensi yang lebih tinggi pada pasien yang berusia tua.

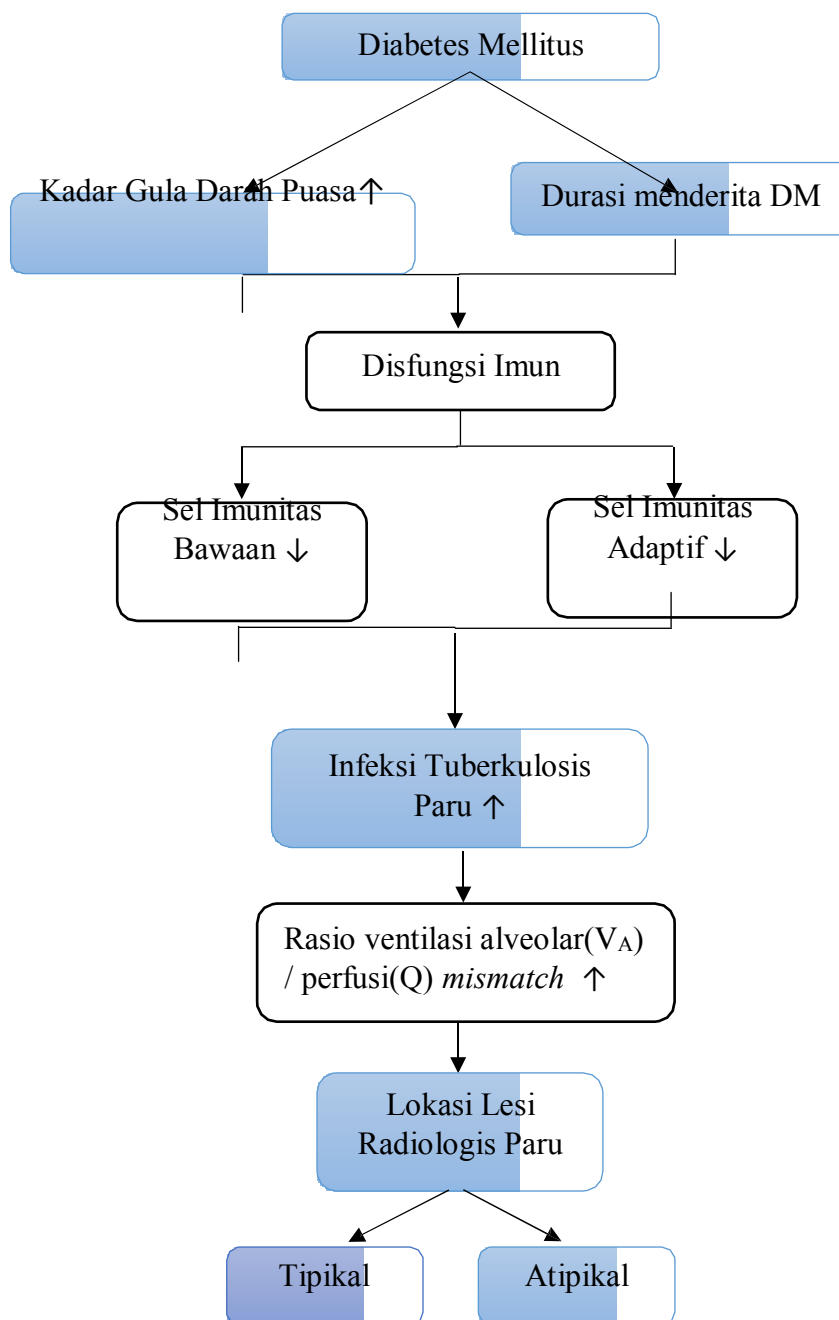
Lokasi lesi berada di lapang bawah paru berkaitan dengan tekanan oksigen yang meningkat karena sistem imunitas terganggu. *M. Tuberculosis* merupakan bakteri aerob yang cenderung menempati bagian organ dengan tekanan oksigen yang tinggi. Tekanan oksigen alveolar yang meningkat pada lobus bawah TB paru sehingga inilah yang membuat lokasi lesi di bagian lobus bawah paru, yaitu terletak di iga keempat anterior hingga ke diafragma.⁵² Hal ini berkaitan dengan tekanan oksigen (P_{AO_2}) dan rasio ventilasi alveolar(V_A) / perfusi(Q) *mismatch* mengalami peningkatan pada pasien DM dan usia tua yang dapat meningkatkan alveolar(V_A) serta menurunkan perfusi (Q).

Penelitian di Amerika Serikat menyatakan bahwa hiperglikemia memberikan efek yang buruk bagi sirkulasi paru-paru dimana adanya penebalan epitel alveolar dan lamina basal kapiler paru sehingga menurunkan ataupun mengganggu pertukaran gas tetapi penelitian ini masih mendapat pertentangan.⁵⁵

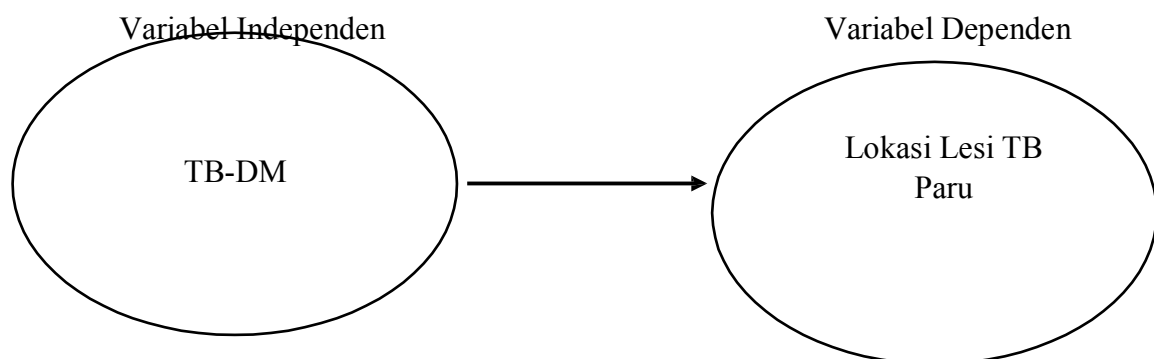


Gambar 2.6 TB paru primer dengan lesi lapang paru bagian bawah²¹

2.4. Kerangka Teori



2.5. Kerangka Konsep



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional*.

3.2. Tempat Dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUP Haji Adam Malik Medan.

3.2.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Agustus sampai September 2022.

3.3. Populasi Penelitian

3.3.1 Populasi Target

Populasi target pada penelitian ini adalah pasien penderita TB paru dengan dan tanpa DM.

3.3.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah semua pasien penderita TB paru dengan dan tanpa DM di RSUP Haji Adam Malik tahun 2020-2021.

3.4. Sampel Dan Cara Pemilihan Sampel

Sampel pada penelitian ini adalah semua populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Cara pemilihan sampel dengan menggunakan *consecutive sampling* karena sampel yang dipilih merupakan sampel yang memenuhi kriteria dan dimasukkan ke dalam penelitian dengan kurun waktu tertentu.

3.5. Estimasi Besar Sampel

$$n = \left(\frac{Z_{\alpha} \sqrt{p_1 q_1 + p_2 q_2}}{p_1 - p_2} \right)^2$$

n = Jumlah sampel minimal

Z α = Deviat baku alfa (1,96)

Z_{β} = Deviat baku beta (0,84)

P_2 = proporsi pada kelompok yang sudah diketahui nilainya
(24,8%) 0,248 (HUANG)

$P_1 - P_2$ = Selisih proporsi minimal yang dianggap bermakna = 0,302

$P_1 = 0,55$

$Q_1 = 1 - P_1$

$Q_1 = 1 - 0,55$

= 0,45

$Q_2 = 1 - P_2$

= 1 - 0,248

= 0,752

P = Proporsi total

= $(P_1 + P_2) / 2$

= $0,798 / 2$

= 0,399

$Q = 1 - P$

$Q = 1 - 0,399$

$Q = 0,601$

Penyelesaian :

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{Z_{\beta} \sqrt{2PQ} + Z_{\alpha} \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{1,96 \sqrt{2(0,399)(0,601)} + 0,84 \sqrt{(0,55)(0,45) + (0,248)(0,752)}}{0,55 - 0,248} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{1,96 \sqrt{0,479598} + 0,84 \sqrt{0,2475 + 0,186496}}{0,302} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{1,357 + 0,553}{0,302} \right)^2$$

$$\sigma_1 = \sigma_2 = \left(\frac{1,91}{0,302}\right)^2$$

$$\sigma_1 = \sigma_2 = (6,32)^2$$

$$\sigma_1 = \sigma_2 = 39,94$$

$$\sigma_1 = \sigma_2 = 40$$

$$n = 40 \times 2$$

$$n = 80 \text{ sampel}$$

3.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.6.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien yang diagnosis TB paru dari hasil kultur dengan atau tanpa DM yang terdaftar di rekam medik poli TB RSUP Haji Adam Malik tahun 2020-2021
2. Terdapat pembacaan rontgen paru oleh spesialis radiologi ataupun spesialis paru di dalam rekam medis pasien TB paru
3. Tidak menderita penyakit paru lainnya

3.6.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien TB paru yang mengonsumsi obat immunosupresan
2. Pasien TB paru dengan immunodefisiensi, seperti HIV-AIDS
3. Pasien TB paru dengan keganasan
4. Wanita hamil dan menyusui

3.7. Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian berupa hasil rekam medik pasien TB paru dengan dan tanpa DM di RSUP Haji Adam Malik Medan.

3.8. Metode Pengumpulan Data

Metode pengumpulan data dalam penelitian ini adalah survei data sekunder yang berasal dari hasil rekam medik pasien TB paru dengan dan tanpa DM di RSUP Haji Adam Malik Medan.

3.9. Prosedur Kerja

1. Permohonan izin penelitian kepada Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan

2. Pemeriksaan data rekam medik untuk melihat kelengkapan data sesuai kriteria inklusi dan eksklusi
3. Pencatatan data rekam medik untuk melihat usia, jenis kelamin, diagnosis DM, dan lokasi lesi pada rontgen paru
4. Analisis data menggunakan program statistik SPSS

3.10. Identifikasi Variabel

Variabel independen : TB-DM

Variabel dependen : Lokasi Lesi TB Paru

3.11. Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian adalah : (Tabel 3.1)

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Pasien TB	Semua pasien yang terdiagnosis TB paru dengan pemeriksaan kultur dengan diagnosis klinis DM maupun tanpa DM	Rekam Medik	Observasi dari data rekam medik	Dengan kategori: TB-DM TB Non DM	Ordinal
Durasi Menderita DM	Lama pasien menderita DM pada saat terdiagnosis TB.	Rekam Medik	Observasi dari data rekam medik	Dengan kategori: < 2 tahun ≥ 2 Tahun	Ordinal
Kadar Gula Darah Puasa	Kadar gula darah puasa saat diperiksa berdekatan dengan hari pemeriksaan rontgen	Rekam Medik	Observasi dari data rekam medik	Dengan kategori Glukosa darah puasa: a. <126 mg/dL b. ≥ 126 mg/dL	Numerik

Usia	Lama hidup yang dihitung sejak lahir hingga waktu saat terdata dalam rekam medik	Rekam Medik	Observasi dari data rekam medik	Remaja: 10-19 tahun Dewasa: 20-60 tahun Lansia: >60 tahun	Nominal
Jenis Kelamin	Jenis kelamin pasien yang diteliti menurut data rekam medik	Rekam Medik	Observasi dari data rekam medik	Perempuan Laki-laki	Nominal
Lokasi Lesi	Lokasi lesi adalah semua gambaran lesi pada lapang paru penderita TB-DM dan TB Non-DM	Rekam Medik	Observasi dari data rekam medik	Dengan kategori: Atipikal: lesi yang berada di iga keempat anterior hingga ke diafragma Tipikal: lesi yang terletak di atas iga kedua anterior Campuran: lesi yang terletak pada lokasi lesi tipikal dan atipikal,	Ordinal

3.12. Analisis Data

Data yang diperoleh setelah pengumpulan akan dianalisis menggunakan program statistik SPSS dengan tahapan seperti berikut:

1. Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan distribusi proporsi variabel sosiodemografi (jenis kelamin dan usia) responden penderita TB-DM dan TB Non-DM.

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui perbandingan gambaran lokasi radiologi paru antara pasien TB-DM dan TB Non-DM. Hubungan antara kadar gula darah puasa dan durasi menderita DM dengan gambaran radiologis TB paru juga akan dianalisis. Analisis ini menggunakan uji *Chi-square* dengan batas kemaknaan 0,05.

Interpretasi pada uji *chi square* adalah :

- a. Nilai $p < 0,05$, maka H_0 ditolak (signifikan)
- b. Nilai $p > 0,05$, maka H_0 gagal ditolak (tidak signifikan)