

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) dikenal sebagai pembunuh utama di antara penyakit infeksi bakterial di dunia. Penyakit ini disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*, yang berbentuk batang, bersifat aerob dan tahan asam. TB merupakan masalah utama kesehatan masyarakat dimana Indonesia merupakan negara dengan penderita kedua terbanyak di dunia.¹ Tuberkulosis paru menyerang 9,4 juta orang dan telah membunuh 1,7 juta penduduk dunia setiap tahunnya.^{2,3}

Meskipun strategi kontrol kasus TB paru cukup berhasil, *World Health Organization* (WHO) menduga pengendalian TB paru makin dipersulit dengan peningkatan jumlah penderita diabetes melitus (DM). Hubungan antara TB paru dan DM sebenarnya sudah dilaporkan sejak tahun 1000 M.⁴ Saat ini telah diketahui bahwa pada penderita diabetes mempunyai gangguan respons imun tubuh, sehingga dapat memfasilitasi infeksi *M. tuberculosis* dan menimbulkan penyakit TB paru. *International Diabetes Federation* (2012) melaporkan penderita diabetes melitus (DM) berisiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi tuberkulosis dibanding yang tidak DM yaitu sebesar 2,5 kali. Peningkatan reaktivasi TB juga telah dicatat pada penderita DM. Sebaliknya juga bahwa penyakit tuberkulosis dapat menginduksi terjadinya intoleransi glukosa dan memperburuk kontrol glikemik pada pasien dengan DM.^{5,6}

Restrepo, *et. al.* (2007) serta Dobler, *et. al.* (2012), menunjukkan angka kejadian TB paru disertai DM lebih banyak ditemukan pada penderita dengan usia

lebih dari 40 tahun⁷. Di Indonesia prevalensi DM semakin meningkat, hal ini dapat dilihat pada penelitian Riskesdas tahun 2007, prevalensi DM pada penduduk usia 15 tahun keatas di daerah urban sebesar 5,7%, dan pada tahun 2013 di daerah urban rural sebesar 6,9%. Toleransi glukosa terganggu (TGT) pada tahun 2007 sebesar 10,2% dan pada tahun 2013 sebesar 29,9%. Alisjahbana, *et al.* menyatakan bahwa lebih dari 10% penderita TB paru di dunia adalah penduduk Indonesia. Pada penderita DM, ditemukan 60 kasus TB paru di antara 454 penderita.⁷ TB yang aktif juga dapat memperburuk kadar gula darah dan meningkatkan risiko sepsis pada penderita diabetes. demam, kuman TB paru aktif, dan malnutrisi menstimulasi hormon stres seperti epinefrin, glukagon, kortisol, dan hormon pertumbuhan, yang secara sinergis bekerja meningkatkan kadar gula dalam darah hingga lebih dari 200 mg/dL. Kadar IL-1 dan TNF plasma juga meningkat dan menstimulasi hormon anti-insulin, sehingga memperburuk keadaan infeksi.⁷

Masuknya *M. tuberculosis* ke dalam makrofag dan kemampuannya bertahan hidup di dalamnya merupakan elemen kunci dari patogenesis TB.⁸ Pada infeksi primer terjadi suatu mekanisme yang kompleks, dimana aerosol droplet nuclei yang mengandung *M. tuberculosis*, terhirup dan mengendap di permukaan sel epitel alveolar paru yang mengekspresi molekul adhesin (*Intracellular Adhesion Molecule-1/ICAM-1*), meningkatkan migrasi dan adhesi sel-sel fagosit, terutama makrofag alveolar yang sangat efektif memfagosit semua partikel termasuk *M. tuberculosis*.⁹

Pada penelitian sebelumnya, diketahui bahwa gambaran sel-sel makrofag penderita dan individu sehat berisiko tuberkulosis paru dimana terlihat sel

makrofag dengan ukuran yang besar, berbentuk bulat dengan tonjolan-tonjolan dinding sel dan sitoplasma yang besar. Selain itu juga dapat diamati perbedaan gambaran mikroskopis antara sel-sel makrofag yang berasal dari penderita tuberkulosis paru dengan sel-sel makrofag yang berasal dari individu sehat berisiko tuberkulosis paru, dimana sel-sel makrofag penderita tuberkulosis paru mempunyai inti yang berbentuk bulat. Sedangkan sel makrofag individu sehat berisiko tuberkulosis paru mempunyai inti yang berbentuk iregular dengan beberapa vakuola dan bentukan-bentukan padat di dalam sitoplasma.¹⁰

Beberapa penelitian menunjukkan makrofag alveolar pada penderita TB paru dengan komplikasi DM menjadi kurang teraktivasi. Penurunan kadar respons Th-1, produksi TNF- α , IFN- γ , serta produksi IL-1 β dan IL-6 lebih sering ditemukan pada penderita TB paru disertai DM dibandingkan pada penderita TB tanpa DM. Penurunan produksi IFN- γ lebih signifikan pada pasien TB paru dengan DM tidak terkontrol dibandingkan pada pasien TB paru dengan DM terkontrol. Produksi IFN- γ ini akan kembali normal dalam 6 bulan, baik pada pasien TB paru saja maupun pasien TB paru dengan DM terkontrol, tetapi akan terus menurun pada pasien TB paru dengan DM tidak terkontrol. Selain itu, terjadi perubahan vaskuler pulmonal dan tekanan oksigen alveolar yang memperberat kondisi pasien.⁴

Interaksi terapi TB-DM dalam penggunaan rifampisin sebagai Obat Anti Tuberkulosis (OAT) akan mengurangi efektifitas atau deaktivasi obat hipoglikemik oral (OHO) maka dosis obat OHO perlu ditingkatkan. Sebaliknya, isoniahid (INH) menghambat metabolisme OHO dan meningkatkan level dalam plasma, serta menghambat pembebasan insulin dari pankreas sehingga dapat

terjadi hyperglikemia, oleh karena itu penggunaan insulin sebagai terapi DM harus menggunakan dosis yang sesuai. *Dipeptidylprotease inhibitors* (gliptin) kemungkinan menurunkan *immunocompetence* karena mekanisme reaksinya, sehingga akan mengganggu hasil terapi TB.¹¹

Merujuk dari berbagai dampak yang ditimbulkan dari terapi tersebut serta adanya pengaruh antar kedua penyakit ini, maka timbul suatu pertanyaan apakah terdapat perbedaan respon imun lewat profil makrofag antara kelompok individu yang menderita TB dengan DM tipe II yang terkontrol dan tidak terkontrol. Penelitian ini bertujuan untuk menguji perbedaan gambaran mikroskopik makrofag terhadap *M. tuberculosis*, pada penderita TB dengan DM tipe II yang terkontrol dan tidak terkontrol.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan gambaran mikroskopik makrofag antara penderita TB dengan DM tipe II yang terkontrol dan tidak terkontrol?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mesdeskripsikan perbedaan gambaran mikroskopik makrofag antara penderita TB dengan DM tipe II yang terkontrol dan tidak terkontrol

1.1.2. Tujuan Khusus

1. Mendeskripsikan gambaran mikroskopik makrofag penderita TB dengan DM tipe II yang terkontrol
2. Mendeskripsikan gambaran mikroskopik makrofag penderita TB dengan DM tipe II yang tidak terkontrol

1.4. Manfaat Penelitian

1. Ilmu pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan ilmu pengetahuan tentang penyakit TB-DM yang terkontrol dan tidak terkontrol

2. Aspek pelayanan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan dasar/ acuan tentang tata laksana dan terapi yang tepat untuk penderita TB dengan riwayat DM yang terkontrol dan tidak terkontrol

3. Aspek penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penelitian selanjutnya, khususnya yang berkaitan dengan TB-DM yang terkontrol dan tidak terkontrol

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No.	Orisinalitas	Metode penelitian	Hasil
1.	Antari, Arlita Leniseptaria. <i>et al.</i> Uji Intracellular Killing Terhadap <i>M. tuberculosis</i> Dari Makrofag Penderita Dan Individu Sehat Berisiko Tuberkulosis Paru Media medika muda, Volume 2, Nomor 2 Mei – Agustus 2016	PBMC diisolasi dari buffy coat penderita dan individu sehat berisiko tuberculosis paru. Monosit (10^5 cell/ml) dikultur dalam 24-wells tissue culture plate berisi coverslip, kemudian ditambahkan RPMI 1640 yang disuplementasi 10% HI-PHS (<i>Heat Inactivated Pooled Human Serum</i>) dan diinkubasi pada 37°C, 5 % CO ₂ . Pada akhir periode inkubasi, kultur dipanen, dibilas PBS, <i>M. tuberculosis</i> yang terbebas kemudian dikultur dalam	Hasil analisa dengan menggunakan uji Univariate Analysis of Variance menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,01$)

		media padat Middlebrook 7H10 dan diinkubasi selama 7 hari, 10 haridan 14 hari. Koloni <i>M. tuberculosis</i> yang viabel dihitung sebagai CFU (<i>Colony Forming Units</i>).	
2.	Fitri Fauziah, Dian dkk Insidensi Tuberkulosis Paru pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Ruang Rawat Inap Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang Jurnal Kesehatan Andalas. 2016; 5(2)	Penelitian dilakukan di Instalasi Rekam Medik RSUP DR. M. Djamil Padang sejak Desember 2011 – Januari 2013. Populasi penelitian ini adalah seluruh data rekam medis pasien yang didiagnosis sebagai penderita DM tipe 2 yang dirawat di Ruang Rawat Inap Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang sejak 1 Januari 2011 – 31 Desember 2011. Sampel penelitian ini adalah seluruh populasi dengan kriteria eksklusi berupa pasien DM tipe 2 dengan TB paru yang tidak lengkap data nama, jenis kelamin, usia, berat badan, tinggi badan dan hasil pemeriksaan BTA sputumnya	Insidensi TB paru pada DM tipe 2 di Ruang Rawat Inap Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang adalah sebesar 3,88%. Frekuensi DM tipe 2 dengan TB paru ditemukan lebih banyak pada kelompok jenis kelamin laki-laki, usia < 60 tahun dengan rata-rata usia 54,66 ± 12,77 tahun, dan status IMT normoweight. Pasien DM tipe 2 dengan TB paru paling banyak memiliki hasil BTA sputum negatif.
3.	Laurentia, Mihardja Prevalensi Diabetes Melitus Pada Tuberkulosis Dan Masalah Terapi Disetujui: 9 Desember 2015	Review artikel dilakukan berdasarkan penelusuran pustaka melalui internet dan studi kepustakaan. Pencarian literatur menggunakan elektronik data base yang berasal dari PubMed, Google dan Mendeley. Kata kunci yang dipergunakan adalah diabetes melitus, tuberculosis dan terapi. Dipilih hasil penelitian, review, meta analisis 10 tahun terakhir dengan naskah 351 lengkap	Penderita DM berisiko TB 1,5-8,9 kali dibanding tanpa DM. Prevalensi DM pada TB berkisar 5,4 %-44,0%. Hiperglikemia pada penderita diabetes menurunkan respon imunologik sehingga memudahkan terjadinya infeksi tuberkulosis paru. Pasien yang menderita TB-DM lebih sering mempunyai manifestasi klinis yang lebih berat

		berbahasa Indonesia atau Inggris. Artikel yang dicari dalam studi kepustakaan meliputi artikel ilmiah hasil penelitian. Jumlah artikel yang didapat sejumlah 156 artikel. Kriteria artikel yang dipilih hanya yang terkait dengan judul penulisan yaitu prevalensi DM pada tuberkulosis dan masalah terapi.	dibanding tanpa DM, konversi sputum yang tertunda, kegagalan terapi yang lebih tinggi, recurrence dan relapse yang lebih tinggi.
4	Andi Selvi Yusnita, Sarir Komorbiditas Diabetes Mellitus Terhadap Manifestasi Klinik Dan Kualitas Hidup Pada Penderita Tuberkulosis Paru Di Kota Makassar JURNAL MKMI. Juni 2015.	Jenis penelitian yang digunakan adalah observasional analitik dengan rancangan prospective cohort study Pengumpulan data primer dilakukan dengan menggunakan kuesioner, pemeriksaan glukosa darah menggunakan glucomete 4 pengukuran berat badan menggunakan timbangan tinggi badan bahwa penderita TB-DM cenderung memiliki domain psikologi yang lebih rendah dibandingkan pada penderita TB non DM.	DM dapat meningkatkan risiko keparahan penyakit dan kualitas hidup pada penderita TB paru. Penderita TB-DM memiliki gejala TB paru yang lebih banyak dibandingkan penderita TB non DM.

Berdasarkan keaslian penelitian tersebut, penelitian ini dikatakan berbeda dari penelitian sebelumnya. Penelitian ini menggunakan sampel penderita TB dengan DM tipe II yang terkontrol dan tidak terkontrol dengan berfokus pada gambaran mikroskopik makrofag penderita TB dengan DM tipe II yang terkontrol dan tidak terkontrol.