

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis Paru

2.1.1 Definisi

TB paru adalah penyakit infeksius, yang terutama menyerang parenkim paru. Penyakit paru ini secara khas ditandai oleh pembentukan granuloma dan menimbulkan nekrosis jaringan. Penyakit ini dapat bersifat menahun dan dapat menular dari penderita kepada orang lain.¹² *Mycobacterium tuberculosis* bersifat aerob yang dapat hidup terutama di paru-paru atau berbagai organ tubuh lainnya yang mempunyai tekanan parsial oksigen yang tinggi.¹³

2.1.2 Faktor risiko

Teori John Gordon tahun 1950 mengemukakan bahwa timbulnya suatu penyakit sangat dipengaruhi oleh tiga faktor yaitu bibit penyakit (*agent*), pejamu (*host*), dan lingkungan (*environment*)¹⁴. Beberapa faktor risiko pada penyakit TB paru adalah :

1. Jenis Kelamin, WHO melaporkan bahwa di sebagian besar dunia, lebih banyak laki-laki daripada wanita didiagnosis TB..^{14,15,16}
2. Umur, faktor umur berperan dalam kejadian penyakit TB paru. Kejadian TB paru BTA positif berusia di atas 45 tahun lebih besar (69,8 %) dari usia antara 15 – 45 tahun (37,7 %).¹⁵

3. Kondisi Sosial Ekonomi, WHO pada tahun 2003 menyebutkan 90% penderita TB paru di dunia menyerang kelompok dengan sosial ekonomi lemah atau miskin.¹⁶
4. Kekebalan, kekebalan alamiah didapatkan apabila seseorang pernah menderita TB paru dan secara alamiah tubuh membentuk antibodi, sedangkan kekebalan buatan diperoleh sewaktu seseorang diberi vaksin BCG (*Bacillus Calmette Guerin*). Tetapi bila kekebalan tubuh lemah, kuman TB paru akan mudah menyebabkan penyakit TB paru.¹⁵ Hubungan kekebalan (status imunisasi) dengan kejadian TB bahwa anak yang divaksinasi BCG memiliki risiko 0,6 kali untuk terinfeksi TB dibandingkan dengan anak-anak yang belum divaksin.¹⁷
5. Status gizi, seseorang yang menderita penyakit kronis, seperti TB paru, umumnya status gizinya mengalami penurunan. Proporsi TB paru ditemukan sedikit lebih besar pada yang mengkonsumsi buah sayur kurang dari 5 porsi/hari.¹⁸
6. Perilaku Merokok, terdapat hubungan yang bermakna antara kebiasaan merokok dengan kejadian TB paru dan tidak ada hubungan yang bermakna antara jumlah rokok yang dihisap, lamanya merokok serta jenis rokok yang dihisap dengan kejadian TB paru.¹⁸
7. Penyakit Penyerta, faktor yang mempengaruhi kemungkinan seseorang menderita TB adalah daya tahan tubuh yang rendah salah satu penyebabnya adalah infeksi HIV/AIDS dan malnutrisi (gizi buruk). *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) merupakan faktor risiko yang paling kuat bagi yang terinfeksi TB menjadi sakit TB. Depkes RI pada tahun 2008,

mengatakan bahwa infeksi HIV mengakibatkan kerusakan luas sistem daya tahan tubuh seluler (*cellular immunity*), sehingga jika terjadi infeksi penyerta (*opportunity*), seperti TB, maka yang bersangkutan akan menjadi sakit parah bahkan bisa mengakibatkan kematian.^{19,20} Pada tahun 2011, 1,1 juta (13%) dari 8,7 juta orang yang terkena penyakit TB di seluruh dunia adalah HIV positif, dan 79% dari kasus TB HIV positif berada di Negara Afrika. Diperkirakan 0,4 juta kematian HIV karena TB pada tahun 2011, dengan angka perkiraan yang sama antara pria dan wanita. WHO pada tahun 2012 telah menetapkan target angka kematian akibat TB separuh antara orang yang HIV positif pada tahun 2015, dibandingkan dengan tahun 2004 (tahun di mana angka kematian TB pada orang HIV positif diperkirakan telah mencapai puncaknya). Berdasarkan penelitian, seseorang dengan riwayat penyakit DM memiliki risiko 5 kali lebih besar untuk terinfeksi TB dibandingkan dengan orang yang tidak memiliki riwayat penyakit DM.³⁷ Diperkuat dengan penelitian yang lainnya, bahwa ada hubungan antara kadar gula darah (KGD) puasa dengan BTA sputum.²¹

8. Kepadatan Penghuni Rumah, luas bangunan yang tidak sebanding dengan jumlah penghuninya akan menyebabkan rasa terlalu penuh. Hal tersebut tidak baik untuk kesehatan karena disamping menyebabkan kurangnya konsumsi oksigen, jika salah satu anggota keluarga terkena penyakit infeksi, akan mudah menularkan kepada anggota keluarga yang lain.²¹
9. Kelembaban rumah, berdasarkan penelitian bahwa ada hubungan yang bermakna antara kelembaban dan kejadian TB paru.¹ Hasil penelitian yang lain menunjukkan bahwa 73,7% kejadian TB paru pada orang dewasa di

Kabupaten Kupang dipengaruhi oleh 4 variabel, salah satunya adalah kelembaban rumah.²¹

10. Ventilasi, Berdasarkan penelitian terdapat hubungan yang bermakna antara luas ventilasi dengan kejadian TB paru.²¹
11. Pencahayaan Sinar Matahari, jalan masuk cahaya minimal 15%-20% dari luas lantai yang terdapat dalam ruangan rumah. Berdasarkan penelitian terdapat hubungan antara cahaya matahari yang masuk ke dalam rumah secara cukup dengan kejadian TB .²¹

2.1.3 Diagnosis TB paru

1. Dalam upaya pengendalian TB secara nasional, maka diagnosis TB Paru pada orang dewasa harus ditegakkan terlebih dahulu dengan pemeriksaan bakteriologis. Pemeriksaan bakteriologis yang dimaksud adalah pemeriksaan mikroskopis langsung, biakan dan tes cepat.²²
2. Apabila pemeriksaan secara bakteriologis hasilnya negatif, maka penegakan diagnosis TB dapat dilakukan secara klinis menggunakan hasil pemeriksaan klinis dan penunjang (setidaknya pemeriksaan foto thoraks) yang sesuai dan ditetapkan oleh dokter yang telah terlatih TB.²²
3. Pada sarana terbatas penegakan diagnosis secara klinis dilakukan setelah pemberian terapi antibiotika spektrum luas (Non OAT dan Non kuinolon) yang tidak memberikan perbaikan klinis.²²
4. Tidak dibenarkan mendiagnosis TB dengan pemeriksaan serologis.²²
5. Tidak dibenarkan mendiagnosis TB hanya berdasarkan pemeriksaan foto toraks saja. Foto toraks tidak selalu memberikan gambaran yang

spesifik pada TB paru, sehingga dapat menyebabkan terjadinya *overdiagnosis* ataupun *underdiagnosis*.²²

6. Tidak dibenarkan mendiagnosisi TB hanya dengan pemeriksaan uji tuberkulin.²²

Untuk kepentingan diagnosis dengan cara pemeriksaan dahak secara mikroskopis langsung, terduga pasien TB diperiksa contoh uji dahak SPS (sewaktu - pagi - sewaktu). Ditetapkan sebagai pasien TB apabila minimal 1 dari pemeriksaan contoh uji dahak SPS hasilnya BTA positif.²²

Cara pengumpulan dan pengiriman dahak :

- a. S (Sewaktu) : Dahak dikumpulkan pada saat suspek TB datang berkunjung pertama kali. Pada saat pulang, suspek membawa sebuah pot dahak untuk mengumpulkan dahak pagi pada hari kedua.^{1,23}
- b. P (Pagi) : Dahak dikumpulkan di rumah pada pagi hari kedua, segera setelah bangun tidur. Pot dibawa dan diserahkan sendiri kepada petugas di UPK (Unit Pelayanan Kesehatan).^{1,23}
- c. S (Sewaktu) : Dahak dikumpulkan di UPK pada hari kedua, saat menyerahkan dahak pagi.^{1,23}

2.1.4 Pengobatan TB

2.1.4.1 Obat TB

Berikut obat TB yang dipakai^{1,23}:

- 1) Jenis obat utama yang digunakan adalah:
 - a. Rifampisin
 - b. Isoniazid
 - c. Pirazinamid
 - d. Streptomisin
 - e. Etambutol
- 2) Kombinasi dosis tetap (*Fixed dose combination*)
- 3) Kombinasi dosis tetap ini terdiri dari : Empat obat antituberkulosis dalam satu tablet, yaitu rifampisin 150 mg, isoniazid 75 mg, pirazinamid 400 mg dan etambutol 275 mg. Tiga obat antituberkulosis dalam satu tablet, yaitu rifampisin 150 mg, isoniazid 75 mg dan pirazinamid. 400 mg

2.1.4.1 Macam pengobatan TB

Berikut macam-macam pengobatan TB^{24,7}:

1. TB paru (kasus baru), BTA positif atau lesi luas. Paduan obat yang diberikan:
2 RHZE / 4 RH Alternatif: 2 RHZE / 4R3H3 atau(program P2TB) 2 RHZE/
6HE. Paduan ini dianjurkan untuk:
 - a) TB paru BTA (+), kasus baru.
 - b) TB paru BTA (-), dengan gambaran radiologik lesi luas (termasuk luluh paru).
 - c) TB di luar paru kasus berat.

Pengobatan fase lanjutan, bila diperlukan dapat diberikan selama 7 bulan, dengan paduan 2RHZE / 7 RH, dan alternatif 2RHZE/ 7R3H3, seperti pada keadaan:

- a) TB dengan lesi luas.
 - b) Disertai penyakit komorbid DM, Pemakaian obat immunosupresi /kortikosteroid).
 - c) TB kasus berat (milier, dll) Bila tersedia fasilitas biakan dan uji resistensi, pengobatan disesuaikan dengan hasil uji resistensi.
2. TB Paru (kasus baru), BTA negatif , panduan obat yang diberikan : 2 RHZ / 4 RH Alternatif : 2 RHZ/ 4R3H3 atau 6 RHE Paduan ini dianjurkan untuk :
- a) TB paru BTA negatif dengan gambaran radiologik lesi minimal.
 - b) TB di luar paru kasus ringan.

3. TB paru kasus kambuh

Pada TB paru kasus kambuh minimal menggunakan 4 macam OAT pada fase intensif selama 3 bulan (bila ada hasil uji resistensi dapat diberikan obat sesuai hasil uji resistensi). Lama pengobatan fase lanjutan 6 bulan atau lebih lama dari pengobatan sebelumnya, sehingga paduan obat yang diberikan : 3 RHZE / 6 RH Bila tidak ada / tidak dilakukan uji resistensi, maka alternatif diberikan paduan obat : 2 RHZES/1 RHZE/5 R3H3E3

4. TB Paru kasus gagal pengobatan

Pengobatan sebaiknya berdasarkan hasil uji resistensi, dengan minimal menggunakan 4 -5 OAT dengan minimal 2 OAT yang masih sensitif (seandainya H resisten, tetap diberikan). Dengan lama pengobatan minimal selama 1 - 2 tahun. Menunggu hasil uji resistensi dapat diberikan dahulu 2

RHZES, untuk kemudian dilanjutkan sesuai uji resistensi. Bila tidak ada / tidak dilakukan uji resistensi, maka alternatif diberikan paduan obat : 2 RHZES/1 RHZE/5 H3R3E3 (Program P2TB). Dapat pula dipertimbangkan tindakan bedah untuk mendapatkan hasil yang optimal. Sebaiknya kasus gagal pengobatan dirujuk ke ahli paru.

5. TB Paru kasus lalai berobat

Penderita TB paru kasus lalai berobat, akan dimulai pengobatan kembali sesuai dengan kriteria sebagai berikut : Penderita yang menghentikan pengobatannya < 2 minggu, pengobatan OAT dilanjutkan sesuai jadwal. Penderita menghentikan pengobatannya \geq 2 minggu.

- a) Berobat \geq 4 bulan , BTA negatif dan klinik, radiologik negatif, pengobatan OAT diberhentikan.
- b) Berobat > 4 bulan, BTA positif : pengobatan dimulai dari awal dengan paduan obat yang lebih kuat dan jangka waktu pengobatan yang lebih lama.
- c) Berobat < 4 bulan, BTA positif : pengobatan dimulai dari awal dengan paduan obat yang sama.
- d) Berobat < 4 bulan, berhenti berobat > 1 bulan, BTA negatif, akan tetapi klinik dan atau radiologik positif : pengobatan dimulai dari awal dengan paduan obat yang sama.
- e) Berobat < 4 bulan, BTA negatif, berhenti berobat 2-4 minggu pengobatan diteruskan kembali sesuai jadwal.

6. TB Paru kasus kronik

Pengobatan TB paru kasus kronik, jika belum ada hasil uji resistensi, berikan RHZES. Jika telah ada hasil uji resistensi, sesuaikan dengan hasil uji resistensi (minimal terdapat 2 macam OAT yang masih sensitif dengan H tetap diberikan walaupun resisten) ditambah dengan obat lain seperti kuinolon, betalaktam, makrolid. Jika tidak mampu dapat diberikan INH seumur hidup. Pertimbangkan pembedahan untuk meningkatkan kemungkinan penyembuhan. Kasus TB paru kronik perlu dirujuk ke ahli paru.

2.2 DM

2.2.1 Definisi

DM adalah penyakit kelainan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia kronis serta kelainan metabolisme yang diakibatkan oleh kelainan sekresi insulin, kerja insulin maupun keduanya.²⁵

2.2.2 Klasifikasi

DM adalah kelainan endokrin yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah. Secara etiologi DM dapat dibagi menjadi DM tipe 1, DM tipe 2,

1. DM tipe 1

Dikenal dengan nama *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM), terjadi karena kerusakan sel β pankreas (reaksi autoimun). Sel β pankreas merupakan satu-satunya sel tubuh yang menghasilkan insulin yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa dalam tubuh. Bila kerusakan sel β pankreas telah mencapai 80-90% maka gejala DM mulai muncul. Kerusakan sel ini lebih cepat terjadi pada anak-anak daripada dewasa. Sebagian besar penderita DM tipe 1 sebagian besar oleh karena proses autoimun dan sebagian kecil non autoimun. DM tipe 1 yang tidak diketahui penyebabnya juga disebut sebagai type 1 idiopatik, pada mereka ini ditemukan insulinopenia tanpa adanya

petanda imun dan mudah sekali mengalami ketoasidosis. DM tipe I sebagian besar (75% kasus) terjadi sebelum usia 30 tahun dan DM tipe ini diperkirakan terjadi sekitar 5-10 % dari seluruh kasus DM yang ada.²⁶

2. DM tipe 2

Merupakan 90% dari kasus DM yang dulu dikenal sebagai *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM). Bentuk DM ini bervariasi mulai yang dominan resistensi insulin, defisiensi insulin relatif sampai defek sekresi insulin. Pada diabetes ini terjadi penurunan kemampuan insulin bekerja di jaringan perifer (*insulin resistance*) dan disfungsi sel β . Akibatnya, pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup untuk mengkompensasi kekebalan terhadap insulin. Kedua hal ini menyebabkan terjadinya defisiensi insulin relatif. Kegemukan sering berhubungan dengan kondisi ini. DM tipe 2 umumnya terjadi pada usia > 40 tahun. Pada DM tipe 2 terjadi gangguan pengikatan glukosa oleh reseptornya tetapi produksi insulin masih dalam batas normal sehingga penderita tidak tergantung pada pemberian insulin. Walaupun demikian pada kelompok DM tipe-2 sering ditemukan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler.²⁶

2.2.3 Gejala DM

Gejala utama DM adalah²⁷:

- a. Poliuria
- b. Polidipsia
- c. Polifagia

Gejala tambahan DM adalah:

- a. Penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya
- b. Lemas, mudah lelah, kesemutan, gatal

- c. Penglihatan kabur
- d. Penyembuhan luka yang buruk

Gejala klasik dengan kadar glukosa sewaktu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol). Glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L), pada keadaan puasa sedikitnya 8 jam, atau Dua jam setelah pemberian, glukosa darah ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol) pada saat TTGO.

2.2.4 Terapi Farmakologi DM

Terapi insulin merupakan satu keharusan bagi penderita DM Tipe 1. Pada DM Tipe I, sel-sel β Langerhans kelenjar pankreas penderita rusak, sehingga tidak lagi dapat memproduksi insulin. Sebagai penggantinya, maka penderita DM Tipe I harus mendapat insulin eksogen untuk membantu agar metabolisme karbohidrat di dalam tubuhnya dapat berjalan normal. Walaupun sebagian besar penderita DM tipe II tidak memerlukan terapi insulin, namun hampir 30% ternyata memerlukan terapi insulin disamping terapi hipoglikemik oral.²⁸

Terapi obat hipoglikemik oral adalah obat-obat hipoglikemik oral terutama ditujukan untuk membantu penanganan pasien DM tipe II. Pemilihan obat hipoglikemik oral yang tepat sangat menentukan keberhasilan terapi diabetes. Bergantung pada tingkat keparahan penyakit dan kondisi pasien, farmakoterapi hipoglikemik oral dapat dilakukan dengan menggunakan satu jenis obat atau kombinasi dari dua jenis obat. Pemilihan dan penentuan rejimen hipoglikemik yang digunakan harus mempertimbangkan tingkat keparahan diabetes (tingkat glikemia) serta kondisi kesehatan pasien secara umum termasuk penyakit-penyakit lain dan komplikasi yang ada.²⁹

Penggolongan obat hipoglikemik oral berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat hipoglikemik oral dapat dibagi menjadi 3 golongan, yaitu:

- a) Obat-obat yang meningkatkan sekresi insulin, meliputi obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea dan glinida (meglitinida dan turunan fenilalanin).
- b) Sensitiser insulin (obat-obat yang dapat meningkatkan sensitifitas sel terhadap insulin), meliputi obat-obat hipoglikemik golongan biguanida dan tiazolidindion, yang dapat membantu tubuh untuk memanfaatkan insulin secara lebih efektif.
- c) Inhibitor katabolisme karbohidrat, antara lain inhibitor α -glukosidase yang bekerja menghambat absorpsi glukosa dan umum digunakan untuk mengendalikan hiperglikemia post-prandial (post-meal hyperglycemia). Disebut juga “starch-blocker”.³⁰

Pada keadaan tertentu diperlukan terapi kombinasi dari beberapa OHO atau OHO dengan insulin. Kombinasi yang umum adalah antara golongan sulfonilurea dengan biguanida. Sulfonilurea akan mengawali dengan merangsang sekresi pankreas yang memberikan kesempatan untuk senyawa biguanida bekerja efektif. Kedua golongan obat hipoglikemik oral ini memiliki efek terhadap sensitivitas reseptor insulin, sehingga kombinasi keduanya mempunyai efek saling menunjang. Pengalaman menunjukkan bahwa kombinasi kedua golongan ini dapat efektif pada banyak penderita diabetes yang sebelumnya tidak bermanfaat bila dipakai sendiri-sendiri.³¹

2.3 TB-DM

2.3.1 Pengaruh TB-DM

DM merupakan penyakit kronik yang berkaitan dengan gangguan fungsi imunitas tubuh, sehingga penderita lebih rentan terserang infeksi, termasuk TB paru. Penyebab infeksi TB paru pada penderita DM adalah karena defek fungsi sel-sel imun dan mekanisme pertahanan tubuh, termasuk gangguan fungsi dari epitel pernapasan serta motilitas silia. 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 saraf autonom berupa hipoventilasi sentral dan sleep apneu. Perubahan lain yang juga terjadi yaitu penurunan elastisitas rekoil paru, penurunan kapasitas difusi karbonmonoksida, dan peningkatan endogen produksi karbondioksida.³²

Sel-sel efektor yang sering berkontribusi terhadap infeksi *M. tuberculosis* adalah fagosit, yaitu makrofag alveolar, perkursor monosit, dan limfosit sel-T. Makrofag alveolar, berkolaborasi dengan limfosit sel-T, berperan penting dalam mengeliminasi infeksi TB. Pada penderita DM, diketahui terjadi gangguan kemotaksis, fagositosis, dan antigen presenting oleh fagosit terhadap bakteri *M. tuberculosis*; kemotaksis monosit tidak terjadi pada penderita DM. Defek ini tidak dapat diatasi dengan terapi insulin.³²

Tabel 2. Gangguan fungsi imun dan fisiologis paru penderita DM .

| Kelainan fungsi imunologi paru pada DM | Disfungsi fisiologis paru pada DM |
|---|--|
| Gangguan kemotaksis, perlengketan, fagositosis dan mikrobisida polimorfonuklear | Reaktifitas bronkial berkurang |
| Penurunan monosit perifer dengan gangguan fagositosi | Penurunan <i>elastic recoil</i> dan volume paru |
| Buruknya fungsi transformasi sel blast menjadi limfosit | Penurunan kapasitas difusi |
| Cacat fungsi opsonisasi C3. | Sumbatan mukus pada saluran napas Penurunan respons ventilasi terhadap hipoksemia |

Sumber:33,34 Bhatt K SP., Host Innate Immune Response to Mycobacterium Tuberc. 2007;27(4):347-62. ,McMahon MM BBR. Host defences susceptibility to Infect patients with diabetes mellitus Infect Dis Clin North Am. 1995;9:1-9

Berapa 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 juga 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.^{4,35,36}

2.3.2 Interaksi OAT dengan OHO

Terdapat interaksi obat antara OAT dengan OHO, selain itu toksisitas obat juga harus dipertimbangkan ketika memberikan terapi secara bersamaan pada TB-DM. Pasien TB-DM juga memperlihatkan respon terapi yang lebih lambat terhadap OAT bila dibandingkan dengan pasien non DM.^{6,37} Rifampisin merupakan suatu zat yang bersifat *inducer* kuat terhadap enzim mikrosomal hepar yang terlibat dalam metabolisme suatu zat termasuk enzim sitokrom P450 dan enzim fase II. Induksi pada enzim-enzim tersebut menyebabkan peningkatan metabolisme obat-obatan lain yang diberikan bersamaan dengan rifampisin sehingga mengurangi efek pengobatan yang diharapkan. Rifampisin dapat menurunkan kadar OHO dalam darah pada golongan sulfonilurea (gliklazid, gliburide, glipizide dan glimepirid) dan biguanid.^{4,6,38}

Penurunan kadar OHO dalam darah yang disebabkan oleh rifampisin besarnya bervariasi antara 20-70%.⁵ Takayasu dkk. mengamati bahwa rifampisin menginduksi hiperglikemia fase awal yang dihubungkan dengan peningkatan penyerapan di usus, namun tidak ada kasus diabetes yang nyata dan dia berpendapat bahwa rifampisin tidak diabetogenik.⁴ Efek rifampisin secara langsung maupun tidak langsung terhadap kontrol glikemik menyebabkan perlunya monitoring kadar gula disertai dengan penyesuaian dosis OHO terutama pada pasien TB-DM.⁶ Rifambutin sebuah rifampicin baru juga menginduksi enzim metabolisme hepar namun efeknya tidak sekuat rifampisin. Isoniasid (INH) dapat menyebabkan toksisitas berupa neuropati perifer yang dapat memperburuk atau menyerupai neuropati diabetik, sehingga harus diberikan suplemen vitamin B6 atau piridoksin selama pengobatan TB pada pasien DM.^{6,38}

Obat anti TB lain sangat jarang mengganggu kadar gula darah. Dosis tinggi INH mungkin dapat menyebabkan hiperglikemia dan pada kasus yang jarang DM mungkin menjadi sulit untuk dikontrol pada pasien yang menggunakan Pirazinamid. Ethionamide juga dapat menyebabkan hipoglikemia namun hal ini jarang terjadi.^{4,38}

DM juga dapat menyebabkan terjadinya gangguan pada farmakokinetik OAT mengakibatkan peningkatan risiko gagal pengobatan pada pasien TB-DM. Diabetes mellitus mempunyai efek negatif terhadap pengobatan TB terutama pada pasien-pasien DM dengan kontrol glikemik yang buruk sehingga angka kegagalan dan kekambuhan TB lebih tinggi dibandingkan dengan pasien TB non DM. Konsentrasi OAT plasma yang rendah berhubungan dengan gagal pengobatan dan resistensi obat pada TB. Terdapatnya DM, berat badan yang lebih besar dan kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan rendahnya konsentrasi rifampin plasma. DM juga dapat menyebabkan perubahan penyerapan obat oral, penurunan ikatan protein dengan obat, insufisiensi ginjal, perlemakan hati dan gangguan bersihan obat.⁶

Prinsip pengobatan obat OAT terdiri dari dua fase, yaitu fase intensif selama 2 sampai 3 bulan dan fase lanjutan selama 4 sampai 6 bulan, terkadang sampai 12 bulan karena jumlah *M. tuberculosis* yang harus dieradikasi.⁶³ Lini pertama pengobatan TB paru menggunakan rifampisin, isoniazid, pirazinamid, etambutol, dan streptomisin.⁶ Tatalaksana pengobatan pada penderita TB paru yang memiliki DM sama dengan penderita TB paru saja, akan tetapi lebih sulit, terutama karena ada beberapa hal penting yang harus diperhatikan, yaitu interaksi antar obat TB paru dengan obat DM dan efek samping obat. Hingga saat ini,

belum ada rekomendasi kuat berdasarkan evidence mengenai tatalaksana pengobatan TB paru pada penderita DM maupun sebaliknya. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)* dan WHO memberikan rekomendasi terapi TB paru pada penderita DM menggunakan regimen yang sama sesuai standar.³⁹

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) menyarankan pemberian OAT dan lama pengobatan pada prinsipnya sama dengan TB paru tanpa DM, dengan syarat gula darah harus terkontrol. Apabila gula darah tidak terkontrol, pengobatan perlu dilanjutkan hingga 9 bulan. Tahun 2011, American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan target HbA1c kurang dari 7% atau setara dengan gula darah sewaktu sebesar 130 mg/dL.⁶⁸ Dua studi di Indonesia menunjukkan bahwa DM tidak mempengaruhi farmakokinetik OAT selama fase intensif pengobatan TB paru, tetapi mungkin berpengaruh pada rifampisin dalam fase lanjut. Hal ini didukung dengan kultur sputum yang masih positif setelah pengobatan fase lanjut, tetapi tidak setelah fase intensif. Hipotesis perbedaan pengaruh DM terhadap farmakokinetik OAT selama pengobatan fase intensif dan fase lanjut karena adanya perbedaan induksi rifampisin.³⁷

2.3.3 Prinsip pengobatan TB-DM

Pengobatan TB-DM meliputi pengobatan terhadap DM dan pengobatan TB paru secara bersamaan. Terdapat beberapa prinsip dalam penatalaksanaan pasien TB-DM, yaitu :⁶

1. Pengobatan tepat.
2. Pasien DM dengan kontrol glikemik yang buruk harus dirawat untuk menstabilkan kadar gula darahnya.

3. Insulin sebaiknya digunakan untuk mengontrol kadar gula darah.
4. OHO hanya digunakan pada kasus DM ringan karena terdapat interaksi Rifampisin dengan OHO.
5. Keseimbangan glikemik harus tercapai karena penting untuk keberhasilan terapi OAT. Target yang harus dicapai yaitu kadar gula darah puasa <120 mg% dan HbA1c <7%.
6. Kemoterapi yang efektif dan baik sangatlah penting, lakukan monitoring terhadap efek samping obat terutama efek samping terhadap hepar dan system saraf. Pertimbangkan penggunaan piridoksin pada pemberian INH terutama untuk pasien dengan neuropati perifer.
7. Durasi kemoterapi ditentukan oleh kontrol diabetes dan respon pasien terhadap pengobatan. Pengobatan yang lebih lama mungkin diperlukan.
8. Penanganan penyakit komorbid, malnutrisi dan rehabilitasi pada alkoholisme harus dilakukan.
9. Berikan terapi suportif secara aktif pada pasien DM.

Saat ini para ahli menduga adanya gangguan sistim imun pada penderita TB. Sel *T helper-1* (Th1) sangat berperan pada sistem pertahanan tubuh terutama dalam menghadapi infeksi bakteri intraseluler. Salah satu sitokin yang diproduksi sel Th1 adalah *interferon gamma* (IFN- γ) yang berperan penting dalam mengeliminasi bakteri *M. tuberculosis*. Interferon gamma bertugas untuk memperkuat potensi fagosit dari makrofag yang terinfeksi bakteri *M. tuberculosis* yaitu dengan cara menstimulasi pembentukan fagolisosom. *Interferon gamma* juga menstimulasi pembentukan radikal bebas untuk menghancurkan komponen bakteri *M. tuberculosis* yaitu DNA dan dinding sel bakteri. Terjadinya gangguan

atau penurunan aktivitas sel Th1 dan sitokinnya yaitu IFN- γ cukup bermakna dalam mempengaruhi mekanisme pertahanan tubuh terhadap penyakit TB paru.⁴⁰

Mekanismenya belum teridentifikasi dengan jelas, diabetes dapat mengurangi kekebalan tubuh sehingga dapat meningkatkan risiko. Penyakit diabetes dapat mengurangi kemotaksis dan *oksidatif killing potential* (OKP) dibandingkan orang dengan non diabetes terkontrol. Studi pada hewan model menunjukkan bahwa tikus diabetes yang terinfeksi *M. tuberculosis* memiliki jumlah bakteri yang lebih tinggi dan berkurangnya respon sel T terhadap antigen *M. tuberculosis* dibandingkan dengan tikus *euglycemic* (kondisi konsentrasi glukosa darah yang normal). Hiperglikemia dikaitkan dengan produksi *interferon - γ* (IFN- γ) dan *interleukin - 12* yang lebih rendah, dan tingkat IFN - γ berkorelasi negatif dengan tingkat hemoglobin terglikasi (HbA1c).^{4,5,41,33}

2.4 Makrofag

2.4.1 Gambaran mikroskopik makrofag

Menurut fungsinya, makrofag dapat dibagi menjadi 2 golongan sel, pertama sebagai fagosit profesional dan kedua sebagai *antibody presenting cell* (APC) yang berfungsi mempresentasikan antigen pada sel limfosit. Makrofag sebagai APC yang secara aktif memfagositosis partikel besar, sehingga makrofag berperan penting dalam mempresentasikan antigen yang berasal dari organisme infeksius seperti bakteri dan parasit. Makrofag yang menelan mikrobia mempresentasikan antigen mikrobia tersebut ke sel T efektor terdiferensiasi. Sel T ini kemudian mengaktifkan makrofag untuk mengeliminasi mikroba tersebut. Selain itu, makrofag yang telah menelan mikrobia juga berperan dalam

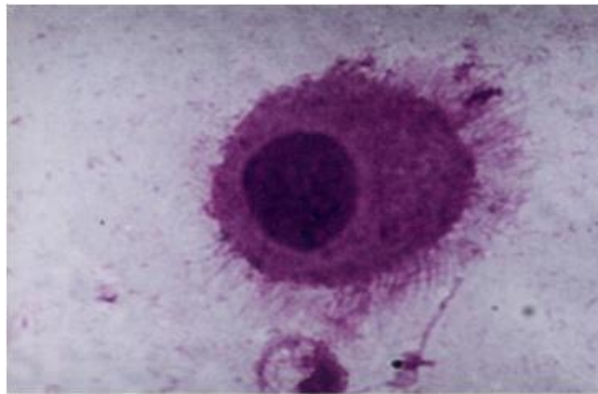
mengaktifkan sel T naive untuk menginduksi respon primer terhadap antigen mikroba, meskipun sel dendritik lebih efektif dalam menginduksi respon tersebut.

Makrofag juga merupakan sel efektor yang penting dalam imunitas bawaan maupun adaptif. Makrofag memfagositosis mikroba dan memproduksi sitokin yang merekrut dan mengaktifkan sel-sel inflamasi dalam imunitas bawaan. Dalam imunitas adaptif selular, makrofag yang diaktifkan oleh sel T akan teraktivasi oleh antigen untuk mengeliminasi mikroba, sedangkan pada imunitas adaptif humoral, makrofag memfagositosis mikroba yang telah diselubungi antibodi (opsonisasi) melalui reseptor permukaannya.⁴²

Makrofag umumnya bulat dengan garis batas sedikit tidak teratur, tampilan makrofag dapat bervariasi pada gambar, makrofag terlihat berinti kecil, berkromatin banyak, dan bersitoplasma agak asidofilik. Pada umumnya makrofag merupakan sel berbentuk tidak beraturan dengan cabang-cabang bisa pendek buntek. Kadang-kadang mempunyai cabang langsing panjang. Bila dirangsang, makrofag dapat melakukan gerakan amueboid dan pada tahap ini mereka mempunyai bentuk sangat tidak teratur, dengan kaki-kaki terjulur ke segala arah. Membran plasma melipat-lipat dan bertonjol-tonjol kecil, keadaan demikian membantu perluasan, fagositosis, dan gerakan sel. Inti lonjong kadang-kadang berlekuk, lebih kecil dan lebih hetrokromatik dari inti fibroblas. Anak inti tidak mencolok. Sitoplasma terpulsa gelap dan mungkin mengandung sedikit vakuola kecil yang terpulsa secara supravital dengan merah netral. Makrofag mengambil zat warna atau partikel tidak aktif dan menyimpannya dalam vakuola, dan dengan demikian mudah diidentifikasi.^{43,44}



Gambar 1. Gambaran mikroskopik makrofag⁴³



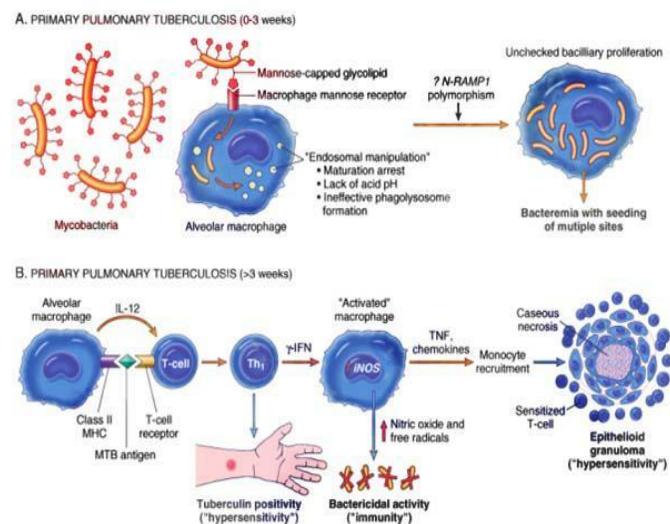
Gambar 2. Gambaran mikroskopik makrofag pada penderita TB¹⁰



Gambar 3. Gambaran mikroskopik makrofag pada orang sehat berisiko TB¹⁰

2.4.2 Makrofag pada penderita TB

Penularan TB paru terjadi karena kuman dibatukkan atau dibersinkan keluar menjadi droplet nuklei. Partikel infeksi ini dapat menetap dalam udara bebas selama 1-2 jam, tergantung pada ada tidaknya sinar ultraviolet, ventilasi yang buruk dan kelembaban. Dalam suasana lembab dan gelap, kuman dapat tahan sehari-hari sampai berbulan-bulan. Bila partikel infeksi ini terisap oleh orang sehat, ia akan menempel pada saluran napas atau jaringan paru. Partikel dapat masuk ke alveolar bila ukuran partikel < 5 mikrometer.¹²



Gambar 4. Sistem imun tubuh terhadap *M. tuberculosis*⁴⁵

Klinis infeksi *M. tuberculosis* lebih dipengaruhi oleh sistem imunitas seluler daripada imunitas humoral. Penderita kerusakan imunitas seluler seperti terinfeksi HIV dan gagal ginjal kronik mempunyai risiko TB lebih tinggi. Penderita kerusakan imunitas humoral seperti penyakit *sickle cell* dan mieloma multiple tidak menunjukkan peningkatan predisposisi TB.^{24,38}

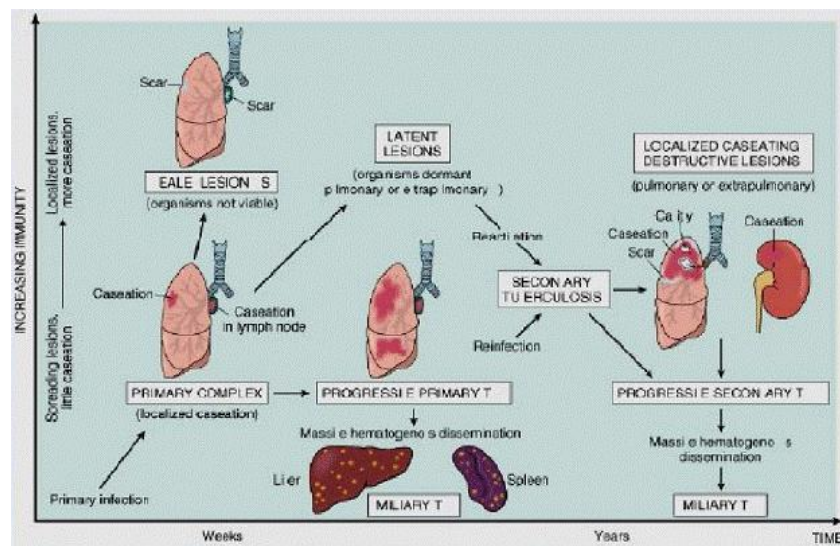
Bukti penelitian menunjukkan bahwa pertahanan pada infeksi TB adalah makrofag dan limfosit T. Sel fagosit mononuklear atau makrofag berperan sebagai efektor utama sedangkan limfosit T diperlukan sebagai pendukung proteksi atau

kekebalan. Koordinasi antara fagosit mononuklear dan limfosit T diperlukan untuk perlindungan optimal. Aktifitas anti mikrobakterial dikontrol oleh limfosit T melalui mediator terlarut yang dikenal sebagai sitokin.^{24,28}

M. tuberculosis yang terhirup dan masuk ke paru akan ditangkap oleh makrofag alveolar, selanjutnya makrofag akan melakukan tiga fungsi penting yaitu:^{24,28}

1. Menghasilkan enzim proteolitik dan metabolit lain yang mempunyai efek mikrobakterisidal.
2. Menghasilkan sitokin sebagai respon terhadap *M. tuberculosis* berupa IL-1, IL-6, TNF- α , dan TGF- β .
3. Memproses dan mempresentasikan antigen mikrobakteri pada limfosit T.

Sitokin yang dihasilkan makrofag mempunyai potensi menekan efek *immunoregulator* dan menyebabkan manifestasi klinis terhadap TB. Sitokin IL-1 merupakan pirogen endogen penyebab demam sebagai karakteristik TB. Sitokin IL-6 meningkatkan produksi immunoglobulin oleh sel B yang teraktivasi, menyebabkan hiperglobulinemia yang banyak dijumpai pada penderita TB. *Interferon gamma* meningkatkan meningkatkan produksi metabolit nitrit oksida, membunuh bakteri, serta membentuk granuloma untuk mengatasi infeksi. TNF- α menyebabkan efek patogenesis seperti demam, penurunan berat badan, dan nekrosis jaringan yang merupakan ciri khas TB.^{24,37}



Gambar 5. Patogenesis TB paru⁴⁵

Kuman dapat menetap di jaringan paru dan berkembang biak dalam sitoplasma makrofag. Selanjutnya kuman dapat terbawa masuk ke organ tubuh lainnya. Kuman yang bersarang di jaringan paru akan berbentuk sarang TB pneumonia kecil dan disebut sarang primer atau afek primer atau sarang *Ghon*. Sarang primer ini dapat terjadi di setiap bagian jaringan paru, bila menjalar sampai ke pleura, selanjutnya dapat mengakibatkan efusi pleura. Kuman dapat juga masuk melalui saluran gastrointestinal, jaringan limfe, orofaring, dan kulit, terjadi limfadenopati regional kemudian bakteri masuk ke seluruh organ seperti paru, otak, ginjal, dan tulang, bila masuk ke arteri pulmonalis maka terjadi penjaralan ke seluruh bagian paru menjadi TB *millier*.¹²

Setelah melewati sarang primer akan timbul peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal), dan juga diikuti pembesaran kelenjar getah bening hilus (limfadenitis regional). Sarang primer limfangitis ditambah limfadenitis regional akan menjadi kompleks primer. Semua proses ini membutuhkan waktu 3-8 minggu. Kompleks primer selanjutnya dapat menjadi¹²:

a) Sembuh sama sekali tanpa meninggalkan cacat

- b) Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas berupa garis-garis fibrotik, kalsifikasi di hilus, keadaan ini terdapat pada lesi pneumonia yang luasnya > 5mm dan kurang lebih 10 % diantaranya dapat terjadi reaktivasi lagi karena kuman yang *dormant*.
- c) Komplikasi dapat menyebar secara: perkontinuum yaitu menyebar ke daerah sekitarnya, bronkogen pada paru yang bersangkutan ataupun paru sebelahnya, limfogen ke organ tubuh lainnya, hematogen ke organ tubuh lainnya.

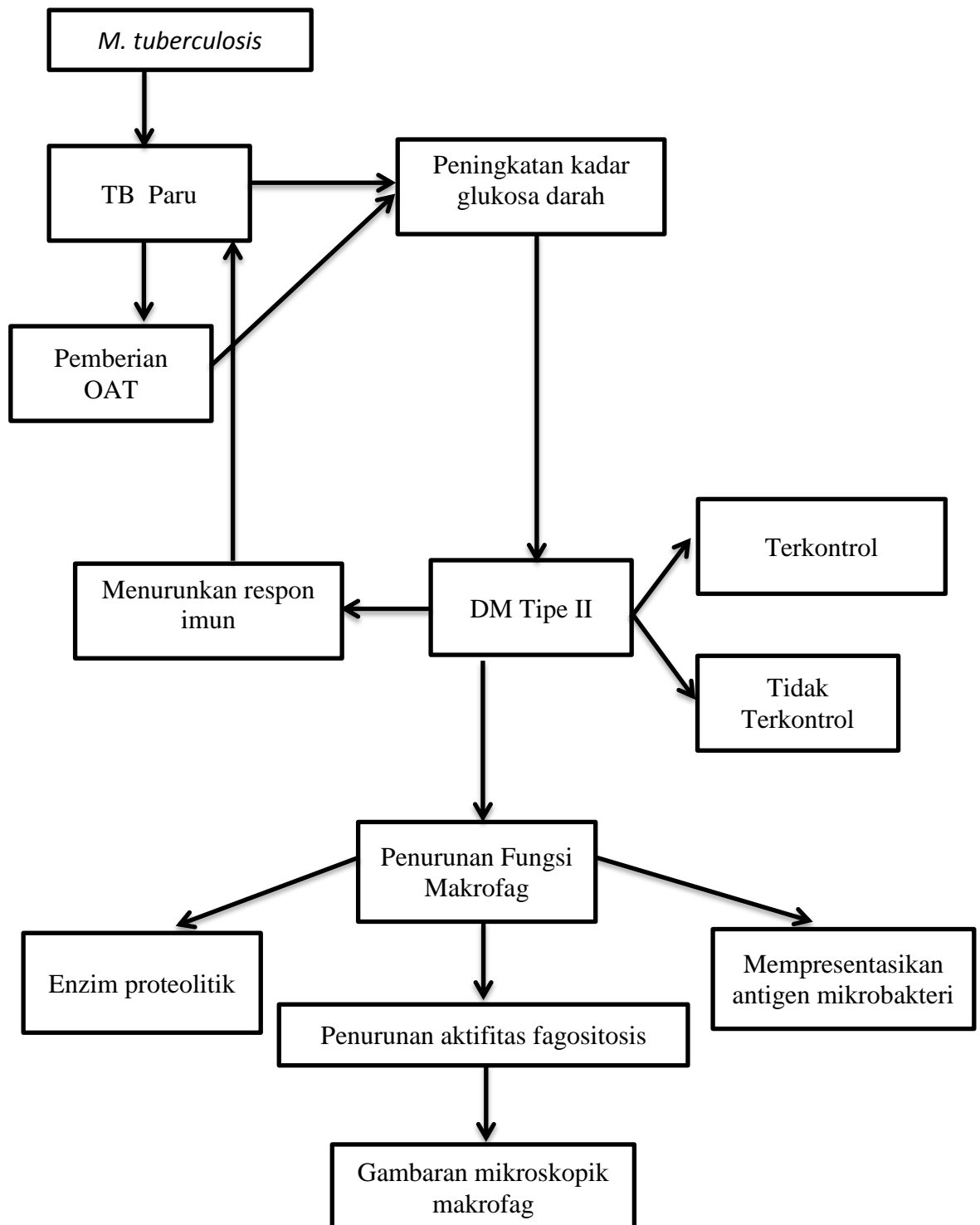
2.4.3 Makrofag pada penderita DM

DM merupakan suatu penyakit yang dapat menyebabkan penurunan sistem imunitas selular. Terdapat penurunan jumlah sel limfosit T dan netrofil pada pasien DM yang disertai dengan penurunan jumlah T helper 1 (Th1) dan penurunan produksi mediator inflamasi seperti TNF α , IL-1 β serta IL-6. Limfosit Th1 mempunyai peranan penting untuk mengontrol dan menghambat pertumbuhan basil *M. tuberculosis*, sehingga terdapatnya penurunan pada jumlah maupun fungsi limfosit T secara primer akan bertanggungjawab terhadap timbulnya kerentanan pasien DM untuk terkena TB. Fungsi makrofag juga mengalami gangguan yang ditandai dengan ketidakmampuan untuk menghasilkan *reactive oxygen species*, fungsi kemotaksis dan fagositik yang menurun.⁷ Infeksi oleh basil tuberkel akan menyebabkan gangguan yang lebih lanjut pada sitokin, makrofag-monosit dan populasi sel T CD4/CD8. Keseimbangan antara sel limfosit T CD4 dan CD8 memainkan peranan penting dalam mengatur pertahanan tubuh melawan mikobakteri dan menentukan kecepatan regresi pada TB aktif.⁴

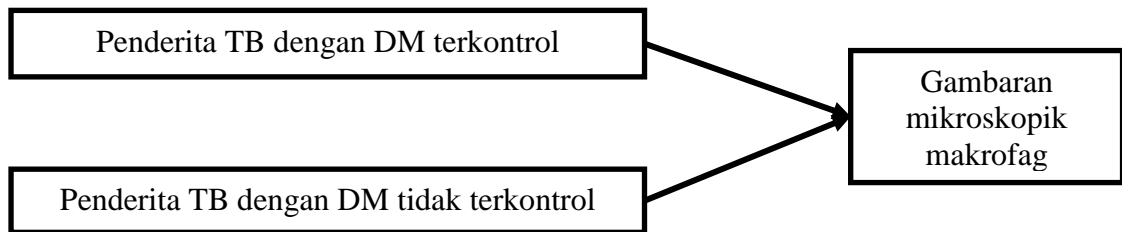
Derajat hiperglikemi juga berperan dalam menentukan fungsi mikrobisida pada makrofag. Pajanan kadar gula darah sebesar 200 mg% secara signifikan

dapat menekan fungsi penghancuran oksidatif dari makrofag. Penderita DM yang kurang terkontrol dengan kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) tinggi menyebabkan TB menjadi lebih parah dan berhubungan dengan mortalitas yang lebih tinggi. Selain terjadi kerusakan pada proses imunologi, pada pasien DM juga terdapat gangguan fisiologis paru seperti hambatan dalam proses pembersihan sehingga memudahkan penyebaran infeksi pada inang. Glikosilasi non enzimatis pada protein jaringan menginduksi terjadinya gangguan pada fungsi mukosilier atau menyebabkan neuropati otonom diabetik sehingga menyebabkan abnormalitas pada tonus basal jalan napas yang mengakibatkan menurunnya reaktifitas bronkus serta bronkodilatasi.^{4,38} Selain terjadi kerusakan pada proses imunologi, pada pasien DM juga terdapat gangguan fisiologis paru seperti hambatan dalam proses pembersihan sehingga memudahkan penyebaran infeksi pada inang. Glikosilasi non enzimatis pada protein jaringan menginduksi terjadinya gangguan pada fungsi mukosilier atau menyebabkan neuropati otonom diabetik sehingga menyebabkan abnormalitas pada tonus basal jalan napas yang mengakibatkan menurunnya reaktifitas bronkus serta bronkodilatasi.^{4,38}

2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka konsep



2.7 Hipotesis

1. Hipotesis mayor

Terdapat perbedaan gambaran mikroskopik makrofag penderita TB dengan DM terkontrol dan tidak terkontrol

2. Hipotesisi minor

Gambaran mikroskopik makrofag penderita TB dengan DM terkontrol lebih baik daripada tidak terkontrol

-