

TESIS

**PENGARUH REGIMEN OBAT ANTI DIABETIK KOMBINASI
METFORMIN DIBANDINGKAN TANPA METFORMIN TERHADAP
KONVERSI SPUTUM BASIL TAHAN ASAM PADA PASIEN
TUBERKULOSIS PARU KASUS BARU DENGAN DIABETES MELITUS
TIPE 2**

Disusun dan Diajukan Oleh

FRANSISCUS A WABIA

C101215107



DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

PENGARUH REGIMEN OBAT ANTI DIABETIK KOMBINASI METFORMIN
DIBANDINGKAN TANPA METFORMIN TERHADAP KONVERSI SMEAR
SPUTUM BASIL TAHAN ASAM PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU
KASUS BARU DENGAN DIABETES MELITUS TIPE 2

**THE EFFECT OF ANTI-DIABETIC DRUG REGIMENTS
COMBINATION WITH AND WITHOUT METFORMIN TO
CONVERSION OF ACID-FAST BACILLI SPUTUM SMEAR IN THE
PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS AND TYPE 2
DIABETES MELLITUS**

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan Diajukan Oleh

FRANSISCUS A WABIA

C101215107

Kepada :

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

PENGARUH REGIMEN OBAT ANTI DIABETIK KOMBINASI METFORMIN
DIBANDINGKAN TANPA METFORMIN TERHADAP KONVERSI SPUTUM BASIL
TAHAN ASAM PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU KASUS BARU DENGAN
DIABETES MELITUS TIPE 2

THE EFFECT OF ANTI-DIABETIC DRUG REGIMENTS COMBINATION WITH AND
WITHOUT METFORMIN TO CONVERSION OF ACID-FAST BACILLI SPUTUM
SMEAR IN THE PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS AND
TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Disusun dan diajukan oleh :

FRANSISCUS AGUSTINUS WABIA

Nomor Pokok : C101 215107

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

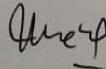
Pada tanggal 20 Mei 2021

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

C

Menyetujui

Pembimbing Utama



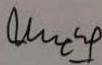
Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P, Sp. PD-
NIP. 197506132008121002

Pembimbing Pendamping



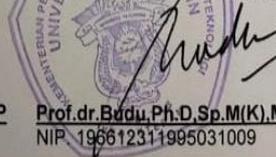
Dr. dr. Husaini Umar, Sp. PD, K-EMD
NIP. 196512011996031001

Ketua Program Studi



Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P, Sp. PD-KP
NIP. 197506132008121002

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana




Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M. MedEd
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Fransiscus A. Wabia

No.Stambuk : C101215107

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Pendidikan : Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis dengan judul **'PENGARUH REGIMEN OBAT ANTI DIABETIK KOMBINASI METFORMIN DIBANDINGKAN TANPA METFORMIN TERHADAP KONVERSI SMEAR SPUTUM BASIL TAHAN ASAM PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU KASUS BARU DENGAN DIABETES MELITUS TIPE 2'** benar-benar merupakan hasil karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 20 Mei 2021



Yang menyatakan

Fransiscus A. Wabia

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa yang atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga Saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof.Dr.Dwia A.Tina Palubuhu, MA** sebagai Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof.dr.Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Ulung Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D** sebagai Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa membantu kelancaran Program Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Dr.dr.A.Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** sebagai Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
5. **Prof.Dr.dr.Syakib Bakri,Sp.PD, K-GH** sebagai Ketua dan Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
6. **Dr.dr.Harun Iskandar, Sp.P, Sp.PD, K-P**, sebagai Ketua Program Studi Sp-I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang

senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses Pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

7. Dr.dr.Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH sebagai Mantan Ketua Program Studi Sp-I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses Pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

8. Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK sebagai Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, memberi teguran dan mengawasi kelancaran proses Pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

7. Dr.dr.Fardah Akil , Sp.PD, KGEH sebagai Pembimbing Akademik Departemen Ilmu Penyakit Dalam yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses Pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

8. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan didikan, motivasi, membantu dan membimbing selama saya selama menjadi Residen dan tanpa mereka mustahil bagi saya untuk mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

9. Para pembimbing dan penguji tesis: Dr.dr.M.Harun Iskandar. Sp.P. Sp.PD.K-P, Dr.dr.Husaini Umar. SpPD. K-EMD, Prof. Dr. dr. Syakib Bakri. Sp.PD. K-GH, Dr.dr.A.Makbul Aman. Sp.PD. K-EMD, Dr.dr.Hasyim Kasim. Sp.PD. K-GH, Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, Dr.dr.Erwin Arif. Sp.P. Sp.PD.K-P, dr.Agus Sudarso. SpPD.KGer, dan Dr.dr.Arifin Seweng. MPH

10. **Dr.dr.Arifin Seweng, MPH** sebagai konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengkoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
11. Para Direktur dan Staf RSUP.Wahidin Sudirohusodo, RS.UNHAS, RS. Akademis, RS.Ibnu Sina, RSI.Faisal, RS.Stella Maris, RSUD Kabupaten Mamasa atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
12. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Bu Fira, Tri, Maya, Yayu, dan Pak Aca**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
13. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
14. Kepada teman Angkatan Juli 2015 : **dr. Pratiwi Natsir. SpPD, dr. Anissa. SpPD, dr.Rajibsman. SpPD, dr. Eko. SpPD, dr.Resliany, SpPD, dr.Rasdiana. SpPD, dr.Riswan.SpPD, dr.Emminarti.SpPD, dr. Cely.SpPD, dr.Amalia.SpPD, dr. A.Rizal.SpPD, dr. Idrus, dr. Said dan dr. Tenri Ampa** atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama menempuh Pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
15. Kepada kedua orang tua saya (**Alm) Inspektur Polisi Satu (Iptu) Efradus Wabia** dan **Maria Magdalena Lasiyah** serta kakak dan adik kandung atas segala dukungan dan motivasi yang diberikan sehingga saya mampu menyelesaikan pendidikan.
16. Kepada Pemda Kab. Manokwari, Pemda Kab.Tambrauw, Kepala Suku Mpur, Seluruh Kepala Desa di Distrik Amberbaken, Sophia Prawar, Dr. Yohan A. Waridjo,S.Sos.MSi, Marthinus Wabia dan seluruh keluarga besar Wabia dan Suku Mpur atas segala dukungan material dan imaterial sehingga dapat menyelesaikan Pendidikan di di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Akhir kata, semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, 20 Mei 2021

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Fransiscus A. Wabia', written in a cursive style.

Fransiscus A. Wabia

ABSTRAK

Latar Belakang: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh regimen kombinasi metformin dan tanpa metformin pada konversi apus dahak pada kasus baru TB paru pasien dengan DM tipe 2..

Metode : Penelitian cross sectional ini dilaksanakan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dan jejaring, Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar, Pusat Kesehatan Masyarakat Kasi-Kasi dan Sudiang dari bulan Agustus 2019. Penelitian ini melibatkan 83 subjek TB paru kasus baru dengan DMT2. Pemeriksaan konversi smear sputum BTA mikroskopik dilakukan pada akhir bulan ke-2 terapi intensif TB dan menganalisis faktor-faktor yang mempengaruhinya.

Hasil : Dari total 83 subyek TB paru kasus baru dan DMT2, ada 44 subyek yang mendapat regimen kombinasi metformin dan 39 subyek non metformin. Pada penelitian ini ada kecenderungan subyek yang konversi smear sputum BTA pada kelompok metformin lebih banyak yaitu 42 (95,5%) dibandingkan kelompok non metformin dimana subyek yang konversi sebanyak 35 (89,7%), namun secara statistik tidak bermakna ($p= 0,282$).

Kesimpulan : Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kelompok metformin dan non metformin terhadap konversi sputum BTA pada subyek DM dengan TB paru kasus baru.

Kata Kunci : Tuberkulosis, Diabetes Melitus, Metformin, Konversi Smear Sputum

ABSTRACT

Background : This study aims to determine the effect of a combination regimen of metformin and without metformin on the conversion of sputum smear in new cases of pulmonary TB patients with type 2 DM.

Methods: This cross-sectional study was conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar Center for Lung Health, Kasi-Kasi, and Sudiang Community Health Center from August 2019. This study involved 83 new cases of pulmonary TB subjects with T2DM. Microscopic examination of the sputum smear was performed at the end of the 2nd month of TB intensive therapy, and the factors affecting the conversion of AFB sputum smear was analysed.

Results: From a total of 83 subjects with new cases of pulmonary TB and T2DM, 44 subjects received a combination regimen of metformin and 39 subjects were non-metformin. In this study, there was a tendency for subjects to convert smear sputum AFB in the metformin group more, namely 42 (95.5%) compared to the non-metformin group, where the subjects who converted were 35 (89.7%), but it was not statistically significant ($p = 0.282$).

Conclusion: There was no association between metformin and non-metformin groups on sputum conversion of AFB in DM subjects with new cases of pulmonary TB..

Keywords: Tuberculosis, Diabetes Mellitus, Metformin, Sputum Smear Conversion.

DAFTAR ISI

Halaman Sampul	i
Halaman Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	vii
Daftar Isi	x
Daftar Tabel	xi
Daftar Singkatan	xii
Bab 1 Pendahuluan	1
I.1 Latar Belakang Masalah	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
I.4 Manfaat Penelitian	3
Bab II. Tinjauan Pustaka	4
Bab III Kerangka Teori dan Kerangka Konsep	30
Bab IV Metodologi Penelitian	32
Bab V Hasil Penelitian	38
Bab VI Pembahasan	45
Bab VII Penutup	51
Daftar Pustaka	53

DAFTAR TABEL

Tabel II.1. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus.....	7
Tabel 5.1. Sebaran Kategori Variabel Penelitian.....	38
Tabel 5.2. Hubungan Metformin dan non metformin dengan Konversi Sputum	39
Tabel 5.3. Konversi Sputum BTA Menurut Jenis Kelamin	40
Tabel 5.4. Konversi Sputum BTA Menurut Umur	41
Tabel 5. 5. Konversi Sputum BTA Menurut IMT.....	42
Tabel 5.6. Konversi Sputum BTA Menurut Luas Lesi Foto Thorax	43
Tabel 5.7. Konversi Sputum BTA Menurut Grading Sputun Awal BTA Awal .	44

DAFTAR SINGKATAN

M.tb	Mycobacterium Tuberculosis
TB	: Tuberkulosis
BTA	: Basil Tahan Asam
DM	: Diabetes Melitus
IDF	: International Diabetes Federation
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor Alfa
IFN- γ	: Interferon Gamma
IL	: Interleukin
Th1	: T helper 1
CD+4/+8	: Cluster of Differentitation +4/+8
MCP	: Monocyte Chemoattractant Protein
MIP	: Macrophage Inflammatory Protein
APC	: Antigen Presenting Cell
<i>NADH/NDH</i>	: <i>Nicotinamid Adenosin dehydrogenase</i>
mROS	: Mitokondria Reactive Oxygen Species
OAD	: Obat Anti Diabetik
GDP	: Gula Darah Puasa
GDS	: Gula Darah Sewaktu
HbA1c	: HemoglobinA1c atau Hemoglobin Glikasi
IMT	: Indeks Masa Tubuh
TB-DM	: Tuberkulosis-Diabetes Melitus
GLP	: Glucagon-like peptide
iDPP- 4	: inhibitor dipeptidil peptidase-4
FFA	: Free Fatty Acid
AMPK	: Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase
HMGCR	: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase
mTOR	: <i>mechanistic target of rapamycin</i>

ACC	: Acetyl-CoA Carboxylase
ACACB	: Acetyl-CoA Carboxylase Beta
ACACA	: Acetyl-CoA Carboxylase Alpha
GPAM	: Glycerol-3-Phosphate Acyltransferase, Mitochondri
PMAT	: Plasma membrane monoamine <i>transporter</i>
SLC29A4	: Solute Carrier Family 29 Member 4
OCT1/2/3	: organic cation transporter 1/2/3
SLC22A1/2/3	: Solute Carrier Family 22 Member 1/2/3
MATE1/2	: Multidrug and toxin extrusion protein 1/2
SLC47A1	: Solute Carrier Family 47 Member 1
SLC47A2	: Solute Carrier Family 47 Member 2
eGFR	: Estimated glomerular filtration rate
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
MRDM	: Malnutrition Related Diabetes Mellitus
KEP	: kekurangan energi protein
CMI	: Cell-Mediated Immunity
HDT	: host-directed therapy
MDR	: multi drugs resistensi
mRNA	: messenger ribonucleic acid
PKC	: protein kinase c

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 LATAR BELAKANG MASALAH

Diabetes Melitus (DM) merupakan kelainan metabolisme yang ditandai dengan adanya hiperglikemia akibat defek pada sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya.¹ Penuaan, perubahan gaya hidup, faktor sosial ekonomi dan pertumbuhan penduduk menyebabkan peningkatan prevalensi DM, khususnya DM tipe 2 (DMT2).⁶ Pada tahun 2019, Organisasi *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan pasien DM di dunia sekitar 463 juta jiwa dengan rentang usia 20-79 tahun. Di Indonesia, prevalensi DM sekitar 10,7 juta dan menempati posisi ke-7 jumlah pasien DM terbanyak di dunia.⁷

Pada tahun 2012, terdapat sekitar 1,04 juta orang atau 15% populasi DM dengan Tuberkulosis (TB) paru. TB paru merupakan penyebab utama kematian di dunia yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb). Pada tahun 2016, diperkirakan 10,4 juta kasus baru TB paru di seluruh dunia.^{8,13} Dalam 10-15 tahun terakhir dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa DM sebagai salah satu faktor risiko penularan TB yang meningkat 2-3 kali terutama pasien TB yang mempunyai basil tahan asam (BTA) positif.^{4,6,8}

Patomekanisme DM sebagai faktor risiko TB yaitu hiperglikemia kronik menyebabkan depresi sistem imun seluler, disfungsi makrofag alveolar, rendahnya kadar interferon gamma (IFN- γ), mikroangiopati paru dan defisiensi mikronutrien.⁶

Pada pasien DM dan TB, prioritas pengobatannya adalah untuk mengobati TB sementara pada saat yang sama menjaga kadar glukosa darah tetap terkontrol.¹⁴ Dilaporkan bahwa metformin merupakan obat oral anti diabetik dan juga kandidat ideal sebagai *host-directed therapy* (HDT) yang efeknya sebagai augmentasi efektor makrofag, mengurangi peradangan dan mencegah kerusakan paru.^{15,20} Terapi metformin dipertimbangkan sebagai terapi DM dengan TB karena dapat meningkatkan efikasi obat anti TB dengan cara mengontrol sekresi IL-10 dan mempengaruhi sensitivitas insulin.^{16,17} Metformin juga menghambat fungsi *NADH dehydrogenase-like complex type-1* atau NDH-1 sebagai kandidat potensial antibiotik terhadap TB.^{18,19} Selain itu, metformin berperan sebagai aktivator AMPK dalam memodulasi sistem imun dan membatasi pertumbuhan mikobakteri dengan menginduksi produksi mROS.^{20,21}

Pada penelitian oleh Ye-Jin Lee dkk (2018) dan Novita dkk (2018) mendapatkan bahwa kelompok OAD kombinasi metformin mempunyai angka konversi smear sputum BTA lebih tinggi dibandingkan kelompok kombinasi non metformin^{23,24} Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk meneliti tentang “pengaruh regimen OAD kombinasi dengan metformin dibandingkan tanpa metformin terhadap konversi smear sputum BTA pada pasien TB paru kasus baru dengan DMT2”.

I.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang diatas, maka diajukan rumusan masalah sebagai berikut : Apakah ada Pengaruh Regimen OAD Kombinasi Metformin Dan Tanpa

Metformin terhadap konversi smear sputum BTA Pada Pasien TB Paru Kasus Baru Dengan DMT2.

I.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui Pengaruh Regimen OAD Kombinasi Metformin Dibandingkan Tanpa Metformin terhadap konversi smear sputum BTA Pada Pasien TB Paru Kasus Baru Dengan DMT2.

1.3.2 Tujuan Khusus

Untuk menilai hubungan Pengaruh Regimen OAD Kombinasi Metformin Dibandingkan Tanpa Metformin terhadap konversi smear sputum BTA Pada Pasien TB Paru Kasus Baru Dengan DMT2.

I.4. MANFAAT PENELITIAN

I.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai Pengaruh Regimen OAD Kombinasi Dengan Metformin Dibandingkan Tanpa Metformin terhadap konversi smear sputum BTA.

I.4.2 Manfaat Klinis

Dengan mengetahui Pengaruh Regimen OAD Kombinasi Metformin Dibandingkan Tanpa Metformin terhadap konversi smear sputum BTA maka dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut dan dapat dipakai sebagai pedoman terapi TB Paru dan DMT2.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 DABETES MELITUS

Diabetes melitus (DM) merupakan kelainan metabolisme yang ditandai dengan adanya hiperglikemia akibat kelainan pada sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya.¹ Hiperglikemia kronis pada DM dikaitkan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan organ yang berbeda, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah.^{1,2,5}

II.1.1 Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2

Beberapa proses patogenesis terlibat dalam perkembangan DM. Mulai dari kerusakan autoimun sel- β pankreas dengan konsekuensi defisiensi insulin hingga kelainan yang mengakibatkan resistensi terhadap kerja insulin.¹⁴ Resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2.¹³ Organ lain yang juga terlibat pada DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa) dan otak (resistensi insulin). Semua organ ini ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa.^{3,26}

II.1.2 Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara

enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glukometer.. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik DM yaitu poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain berupa lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.^{1,2,5,26}

Tabel II.1. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus.¹

- Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl, atau

- Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2-jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram, atau

- Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik, atau

- Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$

II.1.3 Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersamaan dengan pengaturan makanan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan.^{2,26,27}

II.1.3.1 Obat Anti Diabetik Oral (OAD)

Berdasarkan cara kerjanya, OAD dibagi menjadi 5 golongan yaitu :

a. Pemacu Sekresi Insulin (Insulin Secretagogue)

- **Sulfonilurea.** Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan

peningkatan berat badan. Hati-hati menggunakan sulfonilurea pada pasien dengan resiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan faal hati dan ginjal). Yang termasuk golongan obat sulfonilurea adalah glibenclamid, glipizid, gliclazid, glikuidon, glimepirid.^{2,26,27}

- **Glinid.** Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea yaitu dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin pada fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu repaglinid (derivat asam benzoat) dan nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorpsi cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia.^{2,26,27}

b. Peningkat Sensivitas Terhadap Insulin

- **Biguanide.** Golongan obat ini adalah metformin. Metformin mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis) dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM tipe 2. Dosis metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (eGFR 30-60 ml/menit/1,73m²). Metformin tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti eGFR <30 ml/menit/1,73m², adanya gangguan hati berat serta pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebrovaskuler, sepsis, renjatan, PPOK, gagal jantung (NYHA/ACC III-IV)). Efek samping yang mungkin terjadi berupa gangguan saluran pencernaan seperti halnya gejala dispepsia dan asidosis laktat.^{2,26,27}

- **Tiazolidindion (TZD).** Tiazolidindion merupakan agonis dari *peroxisome proliferator activated receptor gamma* (PPAR-gamma), suatu reseptor inti yang terdapat antara lain di sel otot, lemak, dan hati. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Tiazolidindion meningkatkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung (NYHAFC III-IV) karena dapat memperberat edema/retensi cairan. Hati-hati pada gangguan faal hati dan bila diberikan perlu pemantauan faal hati secara berkala. Obat yang masuk dalam golongan ini adalah piaglitazon.^{2,26,27}

c. Penghambat Absorpsi Glukosa Di Saluran Pencernaan. Penghambat alfa glukosidase. Obat ini bekerja dengan memperlambat absorpsi glukosa dalam usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Penghambat alfa glukosidase tidak digunakan pada keadaan eGFR <30 ml/menit/1,73m², gangguan faal hati berat, iritabel bowel sindrom. Efek samping yang mungkin terjadi berupa *bloating* (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Guna mengurangi efek samping pada awalnya diberikan dengan dosis kecil. Contoh obat golongan ini adalah acarbose.^{2,26,27}

d. Penghambat Dipeptidyl Peptidase-IV (DPP-IV)

Obat ini menghambat kerja enzim DPP-IV sehingga GLP-1 (glukose like peptide-1) tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif. Aktivitas GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon bergantung

kadar glukosa darah. Contoh obat golongan ini adalah sitagliptin dan linagliptin.

2,26,27

e. Penghambat SGLT-2 (Sodium Glucose Co-Transporter 2)

Obat golongan SGLT-2 merupakan obat anti diabetes oral jenis baru yang menghambat absorpsi kembali glukosa di tubulus distal ginjal dengan cara menghambat kinerja SGLT-2. Obat yang termasuk golongan ini antara lain : canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, ipragliflozin. Dapagliflozin telah mendapat *approvable letter* dari badan POM RI pada bulan mei 2015. ^{2,26,27}

II.1.4.2 Obat Anti Diabetik Suntik

a. Insulin. Insulin digunakan pada kondisi yaitu HbA1c > 9% dengan kondisi dekompensasi metabolik, penurunan berat badan yang cepat, hiperglikemia berat yang disertai ketosis, krisis hiperglikemia, gagal dengan kombinasi obat anti diabetik oral dosis optimal, stress berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke), kehamilan dengan DM gestasional yang tidak terkontrol dengan perencanaan makan, gangguan fungsi hati berat dan ginjal, kontraindikasi dan atau alergi terhadap OAD oral, kondisi perioperatif sesuai dengan indikasi. Efek samping utama terapi insulin adalah terjadinya hipoglikemia. Efek samping yang lain berupa reaksi alergi terhadap insulin. ^{2,26,27}

b. Agonis Glukagon Like Peptide-1 (GLP-1)/Incretin Mimetic. Pengobatan dengan dasar peningkatan GLP-1 merupakan pendekatan baru untuk pengobatan DM. Agonis GLP-1 dapat bekerja pada sel beta sehingga terjadi peningkatan pelepasan insulin, mempunyai efek menurunkan berat badan, menghambat pelepasan glukagon dan menghambat nafsu makan. Efek penurunan berat badan

aganosi GLP-1 juga digunakan untuk indikasi menurunkan berat badan pada pasien DM dengan obesitas. Pada percobaan binatang, obat ini terbukti memperbaiki cadangan sel beta pankreas. Efek samping yang timbul pada pemberian obat ini antara lain rasa sebah dan muntah. Obat yang termasuk golongan ini adalah liraglutide, exenatide, albiglutide dan lixisenatide.^{2,26,27}

II.2 DIABETES MELITUS SEBAGAI FAKTOR RISIKO TUBERKULOSIS

Patomekanisme DM sebagai faktor risiko TB terjadi sebagai akibat dari hiperglikemia kronik yang menyebabkan depresi sistem imun seluler, disfungsi makrofag alveolar, rendahnya kadar interferon gamma (IFN- γ), mikroangiopati paru dan defisiensi mikronutrien.^{6,20}

II.2.1 Depresi Sistem Imun Seluler, Disfungsi Makrofag Alveolar dan Rendahnya Kadar Interferon Gamma (IFN- γ).

Risiko infeksi TB bergantung pada beberapa faktor yaitu sumber infeksi, kedekatan dan lama kontak, jumlah basil yang dihirup dan status kekebalan tubuh. Transmisi dari manusia ke manusia melalui jalan napas. Infeksi dimulai dengan menghirup droplet nuklei dari pasien TB aktif saat batuk dengan diameter partikel droplet 1–5 μm yang mengandung kuman M.tb yang dapat bertahan di udara selama beberapa menit hingga beberapa jam dan dapat melewati pertahanan bronkus karena ukurannya sangat kecil kemudian menembus ke dalam alveoli terminal dan di fagosit oleh sel imun fagositik yaitu makrofag alveolar dan sel dendritik.²⁸

Makrofag alveolar menghasilkan sitokin pro-inflamasi (TNF- α , IL1- β , IL-6, IL-10, IL-12, dan IL-15) dan kemokin (IL-8, monocyte chemoattractant protein-1/MCP-1, macrophage inflammatory protein-1 alpha/MIP-1 α) yang berfungsi

sebagai sinyal infeksi sehingga monosit, neutrofil, dan limfosit dapat bermigrasi ke fokus infeksi, tetapi tidak dapat membunuh bakteri secara efisien. Basil melawan mekanisme bakterisidal dari makrofag (fagolisosom) dengan mencegah fusi fagosom-lisosom dan berkembang biak di fagosom menyebabkan nekrosis makrofag dan melepaskan basilus kemudian berkembang biak secara ekstraseluler dan difagositosis lagi oleh makrofag lain tetapi gagal mengendalikan pertumbuhan *M.tb.*^{10,19}

Sementara itu, sel dendritik dengan basil matur bermigrasi ke kelenjar getah bening regional dan sel T (baik CD4+ dan CD8+) untuk melawan antigen mikobakteri. Terutama Sel T CD4+ yang memproduksi IFN- γ untuk menginduksi ekspresi nitrit oksida yang mempunyai peran protektif terhadap makrofag yang terinfeksi *M.tb.* TNF- α yang diproduksi oleh makrofag, sel dendritik dan sel T memiliki peran protektif utama terhadap infeksi *M.tb.* TNF- α juga terlibat dalam respon imun dan imunomodulator serta bekerja sinergis dengan IFN- γ dalam meningkatkan ekspresi iNOS dan aktivitas anti mikobakteri makrofag.^{10,19}

Respon imun spesifik menghasilkan sel T yang bermigrasi kembali ke fokus infeksi dengan panduan kemokin yang diproduksi oleh sel yang terinfeksi kuman *M.tb.* Akumulasi makrofag, sel T dan sel inang lainnya (sel dendritik, fibroblas, sel endotel dan sel stroma) membentuk granuloma di tempat infeksi. Granuloma terdiri dari makrofag, sel epitel, neutrofil, sel imun lain seperti sel T, sel B, sel dendritik dan sel natural killer (NK) yang dikelilingi oleh fibroblas dengan nekrotik pada daerah sentral berupa kaseosa, makrofag yang mati dan hipoksia dengan *M.tb.* yang berada di dalam makrofag di pusat hipoksia. Pembentukan dinding granuloma

berasal dari sisa jaringan paru untuk membatasi penyebaran bakteri dan menyediakan lingkungan mikro untuk interaksi antara makrofag dan sel lain dari sistem imun dan sitokin yang diproduksi sehingga dapat menghambat perkembangan *M.tb*, namun ada beberapa basil yang mampu bertahan dalam kondisi stres dalam bentuk dorman dan bertahan dengan menghindari eliminasi oleh sistem imun. Bila, ada defek pada imunitas seluler maka dapat menyebabkan reaktivasi basil yang tidak aktif/dorman menjadi aktif (TB reaktivasi).^{10,28-30} Pada pasien DM terjadi immunosupresi sistem imun seluler sehingga mudah terkena terinfeksi atau menyebabkan TB laten teraktivasi menjadi TB aktif oleh karena terjadi penurunan sekresi sitokin pro-inflamasi dan gangguan kemampuan fagositik makrofag alveolar. Sitokin proinflamasi IL-6 dan IL-17 yang berkorelasi dengan peningkatan stres oksidatif meningkat secara signifikan. DM juga menyebabkan produksi sitokin Th1, IL-12, TNF- α and IL-1- β dan IFN- γ berkurang serta menghambat induksi ekspresi nitrat oksida sintase. Sebagai akibatnya, IL-12 tidak berfungsi secara normal dalam mengaktifkan sel Natural Killer (NK), sel T CD4⁺ tidak aktif menjadi sel Th17 yang berfungsi untuk melawan *M.tb* intraseluler dan juga didapatkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang meningkat dalam plasma dan monosit.³¹⁻³³

Selain itu, kadar MIP-2 sebagai mediator perekrutan neutrofil paru menurun secara signifikan sehingga kapasitas netrofil berkurang dalam mefagositosis mikobakteri. Netrofil sangat penting pada sistem imun bawaan tetapi pada pasien DM terjadi supresi respon imun sehingga sistem imun tidak efektif dalam fagositosis dan membunuh *M.tb* serta diperberat oleh proses imunologi untuk

melawan infeksi M.tb misalnya, asam mikolat pada dinding sel M.tb yang dapat menghambat ekspresi IL-12, protein kemotaktik monosit-1 (MCP-1) dan TNF- α dalam *toll-like receptor-2* (TLR-2) yang bergantung pada makrofag. Kuman M.tb juga diketahui mengganggu pengenalan antigen oleh molekul major histocompatibility complex (MHC) kelas II sebagai dasar dari sel T CD4⁺. Jadi, pada dasarnya DM mengganggu respons sel-T CD4⁺. Oleh karena itu, DM2 mempengaruhi kualitas respon sel CD4⁺ sehingga respon sel T CD4⁺ berkurang menyebabkan kerentanan pasien DM terhadap infeksi TB.³¹⁻³³

II.2.2 Peningkatan Stres Oksidatif pada Diabetik Vaskuler

Hiperglikemia merupakan penyebab utama penyakit mikro-vaskular. Beberapa teori menjelaskan bagaimana hiperglikemia kronis atau postprandial hiperglikemia menyebabkan gangguan mikro dan makro-vaskular yaitu peningkatan fluks jalur poliol, peningkatan pembentukan produk akhir glikasi lanjutan (*advanced glycation end products/AGEP*), aktivasi protein kinase C (cPKC) dan peningkatan stress oksidatif, dimana stress oksidatif sebagai mediator utama dari kelainan biokimia ini. Di antara banyak kemungkinan sumber stress oksidatif, laporan terbaru menunjukkan bahwa aktivasi NAD(P)H oksidase yang bergantung pada PKC sebagai sumber utama peningkatan stress oksidatif pada jaringan vaskular diabetes dan keadaan resisten insulin.

Beberapa penelitian mendapatkan peningkatan produksi reaktif oksigen spesies (ROS) sebagai penanda spesifik stress oksidatif. Mekanisme meningkatnya stress oksidatif terjadi dalam proses respirasi di mitokondria, ada beberapa persentase oksigen yang dikonsumsi diubah menjadi superoksida. Hiperglikemia

meningkatkan produksi superoksida mitokondria dalam sel endotel vaskular. Kadar glukosa yang tinggi juga dapat meningkatkan produksi ROS melalui auto-oksidasi glukosa, peningkatan glikasi non-enzimatik dari protein dan aktivasi xantin oksidase. Di antara kemungkinan dari berbagai sumber ROS, semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa NAD(P)H oksidase merupakan sumber terpenting produksi ROS pada jaringan vaskuler diabetes. Hiperglikemia merangsang produksi ROS dalam kultur sel vascular melalui aktivasi NAD(P)H oksidase yang bergantung pada PKC.³⁴

Beberapa penelitian tentang hubungan sitokin proinflamasi dengan konversi smear sputum BTA seperti Nurdin dkk (2015) yang mendapatkan antioksidan dapat meningkatkan konversi sputum BTA pada bulan ke-1 dan ke-2 terapi TB dan juga mendapatkan kadar IFN- γ yang meningkat dengan menggunakan imunomodulator pada pasien TB Paru BTA positif yang juga dapat meningkatkan konversi sputum BTA pada akhir minggu kedua fase intensif.^{35,36,37} Xu dkk (2016) mendapatkan kadar plasma IL-17 meningkat pada TB paru sputum BTA positif tetapi secara substansial menurun setelah pengobatan TB dan pada kelompok yang mengalami konversi sputum BTA. Hal ini menunjukkan bahwa sekresi IL-17 dapat ditekan oleh sel T regulatoris (Treg) dan IL-10 selama pengobatan TB. Selain itu, tingkat IL-17 berkorelasi positif dengan PKC dan laju sedimentasi eritrosit. Oleh karena itu, IL-17 dapat merusak sel epitel alveolar yang infeksi M.tb.³⁸

II.2.3 Mikroangiopati Paru

Mikroangiopati terutama retinopati, nefropati, dan neuropati merupakan komplikasi yang paling banyak dikenal pada DM dan yang kurang dikenal tetapi

signifikan adalah pengaruh metabolisme glukosa yang abnormal pada fungsi sistem pernapasan (mikroangiopati paru). Hiperglikemia kronis menyebabkan inflamasi dan stres oksidatif yang berperan penting dalam perkembangan komplikasi DM..⁴²

Hiperglikemia berkelanjutan menginduksi biokimia yang merugikan dan perubahan metabolisme di semua jaringan tubuh. Pada endotel pembuluh darah terjadi glikasi protein non-enzimatik dan autoksidasi glukosa menyebabkan produksi spesies oksigen reaktif - anion superoksida (O_2^- / stres oksidatif) yang memprovokasi perubahan molekuler dalam sel termasuk aktivasi sitokin proinflamasi (IL-1b, IL-6, IL-8, TNF- α serta PKC. Stres oksidatif menginduksi perubahan fungsional pada epitel. Epitel yang dirangsang mengeluarkan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), yang bertanggung jawab terhadap neovaskularisasi yang khas pada DM. Aktivitas prokoagulasi epitel yang meningkat secara bersamaan dengan disregulasi tonus vaskuler menyebabkan gangguan aliran darah di kapiler. Faktor proinflamasi yang terus-menerus diaktifkan menyebabkan pembentukan dan konsolidasi 'memori metabolik'. Aliran darah dalam mikrosirkulasi terganggu karena penumpukan neutrofil polimorfonuklear (PMN) akibat dari kondisi hiperglikemia sehingga terjadi penurunan mobilisasi leukosit polimorfonuklear (PMN), kemotaksis, dan aktivitas fagositik menyebabkan peningkatan apoptosis PMN dan penurunan transmigrasi endotel sehingga dianggap memainkan peran penting dalam perkembangan mikroangiopati DM melalui fenomena *leucoembolisms*. Hiperglikemia menyebabkan sel PMN kehilangan kemampuan alami untuk mengubah bentuknya, yang mana dapat menyebabkan penyumbatan pembuluh darah kecil dengan diameter di bawah 10

µm. Inflamasi kronis yang berhubungan dengan kelainan DM menyebabkan kerusakan vaskular beberapa organ termasuk paru.^{33,42,45}

II.2.4 Defisiensi Mikronutrien

Malnutrisi Terkait Diabetes Melitus atau *Malnutrition Related Diabetes Mellitus* (MRDM) adalah jenis diabetes yang jarang terjadi dan dikaitkan dengan malnutrisi kronis oleh karena kurang gizi kronis dan obesitas. Bila terjadi defisiensi insulin, intoleransi glukosa dan resistensi insulin maka dapat terjadi MRDM terutama kekurangan energi protein (KEP).^{78,79} Selain itu, insiden tinggi gizi kurang pada pasien DM dapat disebabkan oleh beberapa hal seperti kebiasaan makanan buruk, ketidaktahuan mengenai asupan makanan bergizi dan seimbang, dan latar belakang pendidikan yang rendah. Selain itu, hiperglikemia pada DM menyebabkan kondisi katabolik yang akan berakibat penurunan berat badan dan memperlihatkan gejala kekurangan vitamin dan mineral. Beberapa faktor lain seperti asupan makanan yang berkurang karena hilangnya nafsu makan, mual dan sakit perut, kehilangan unsur hara karena muntah dan diare dan perubahan metabolik pada DM memperberat malnutrisi (makro/mikronutrien). Suatu penelitian di Uganda menemukan bahwa terjadi penurunan sejumlah nutrisi, terdiri dari makronutrisi (karbohidrat, protein, lemak) dan dan mikronutrien (vitamin : A,C, E, D dan mineral : kalsium, zink, seng, zat besi, selenium, asam folat) pada pasien DM - TB.

73,81-84

Malnutrisi mengakibatkan penurunan fungsi sel makrofag dan limfosit yang berdampak pada penurunan sistem imun mengakibatkan tubuh rentan terkena infeksi. Defisiensi mikronutrien telah terbukti menurunkan sistem imun dengan

mempengaruhi semua parameter *Cell-Mediated Immunity* (CMI) yaitu TNF- α , IL-1 β , IL18, IL 6, TGF β , IL10, IFN γ , IL17, IL22 yang merupakan kunci utama dalam melawan M.tb. Selain itu, terjadi imunosupresi pada pasien DM menyebabkan penurunan produksi IFN- γ dan sitokin proinflamasi lainnya sehingga mengurangi imunitas sel T dan mengurangi kemotaksis neutrofil yang berperan dalam peningkatan perkembangan TB laten menjadi TB aktif pada pasien DM.^{73,81-84}

Beberapa penelitian tentang pengaruh mikronutrien terhadap konversi smear sputum BTA telah dilakukan seperti penelitian oleh Machmud dkk (2020) yang mendapatkan intervensi mikronutrien selama pengobatan TB memiliki efek positif terhadap konversi sputum BTA dimana zinc dan retinol mempengaruhi konversi sedangkan vitamin D tidak.⁴⁶

II.3 METFORMIN

II.3.1 Mekanisme Kerja

Mekanisme molekuler yang mendasari kerja metformin sangat kompleks dan masih menjadi topik yang diperdebatkan. Namun, metformin dapat menghasilkan fosforilasi dan mengaktifasi protein kinase melalui aktivasi AMPK di hati, yang pada gilirannya dapat menyebabkan beragam efek farmakologis berupa reduksi produksi glukosa hati (glukoneogenesis) dan sintesis lipid. AMPK adalah pengatur metabolisme seluler utama lipid dan glukosa. AMPK yang aktif akan memfosforilasi dan menonaktifkan HMG-CoA reduktase (dikodekan oleh gen HMGCR), mTOR (target rapamycin), ACC-2 (dikodekan oleh gen ACACB), ACC (dikodekan oleh gen ACACA), gliserol-3-fosfat acyltransferase (dikodekan oleh gen GPAM), dan pengikatan elemen respon karbohidrat-protein.^{29,55}

Metformin menurunkan basal dan post prandial glukosa dengan cara menekan produksi glukosa hati yang berlebihan melalui reduksi glukoneogenesis. Efek potensial lainnya dari metformin termasuk peningkatan pengambilan glukosa, peningkatan pensinyalan insulin, penurunan sintesis asam lemak, trigliserida dan peningkatan asam lemak β -oksidasi. Metformin juga dapat meningkatkan pemanfaatan glukosa di jaringan perifer, mengurangi asupan makanan dan penyerapan glukosa di usus. Metformin tidak merangsang sekresi insulin endogen sehingga tidak menyebabkan hipoglikemia atau hiperinsulinemia. Metformin juga secara spesifik menghambat kompleks I pada rantai respiratori mitokondria.^{29,55}

II.3.2 Metabolisme & Ekskresi Metformin.

Metformin memiliki waktu paruh 1,5–3 jam, tidak terikat pada plasma protein, tidak dimetabolisme di hati dan diekskresikan oleh ginjal sebagai senyawa aktif. Sebagai konsekuensinya metformin memblokir glukoneogenesis dan mengganggu metabolisme asam laktat di hati. Pada pasien dengan insufisiensi ginjal, metformin dapat terakumulasi sehingga dapat meningkatkan risiko asidosis laktat. Metformin aman digunakan pada pasien dengan perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR) antara 60 dan 45 mL / menit per 1,73 m², digunakan hati-hati pada pasien dengan eGFR antara 45 dan 30 mL / menit per 1,73 m² dan kontraindikasi jika eGFR kurang dari 30 mL / menit per 1,73 m².^{29,55}

Penyerapan metformin di usus terutama dimediasi oleh membran plasma transporter monoamine (PMAT, dikodekan oleh gen SLC29A4), yang diekspresikan pada sisi luminal dari enterosit dan OCT3 (gen SLC22A3) juga diekspresikan pada batas dasar dari enterosit dan berkontribusi pada penyerapan

metformin. Selain itu, OCT1 (gen SLC22A1) yang diekspresikan pada membran basolateral dan sitoplasma enterosit dapat memfasilitasi transfer metformin ke dalam cairan interstitial. Penyerapan metformin ke hati dimediasi terutama oleh OCT1 (SLC22A1) dan OCT3 (SLC22A3). Kedua transporter diekspresikan pada membran basolateral hepatosit.²⁹

Penyerapan metformin dari sirkulasi ke sel epitel ginjal terutama difasilitasi oleh OCT2 (gen SLC22A2) yang diekspresikan terutama pada membran basolateral tubulus ginjal. Ekskresi metformin oleh ginjal dari sel tubulus ke lumen dimediasi melalui MATE1 (SLC47A1) dan MATE2-K (SLC47A2). MATE1 dan MATE2-K diekspresikan dalam membran sel apikal tubulus proksimal ginjal dan berkontribusi pada ekskresi metformin di ginjal. OCT1 juga diekspresikan pada sisi domain apikal dan subapikal dari tubulus proksimal dan distal ginjal yang memainkan peran penting dalam reabsorpsi metformin di tubulus ginjal. PMAT yang diekspresikan pada membran apikal sel epitel ginjal berperan juga dalam reabsorpsi metformin di ginjal.²⁹

II.3.3 Penggunaan Klinis Metformin

Metformin direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk DM tipe 2. Karena metformin adalah *insulin-sparing agent* dan tidak menambah berat badan atau memicu hipoglikemia sehingga menjadi keuntungan tersendiri dibandingkan dengan insulin atau sulfonilurea. *The UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) melaporkan, terapi metformin juga menurunkan risiko makrovaskular sama seperti penyakit mikrovaskular. Metformin juga digunakan sebagai kombinasi dengan

insulin secretagogues atau thiazolidinediones pada pasien DM tipe 2 yang tidak berhasil pada pengobatan monoterapi oral.²⁹

Dosis maksimal yang dianjurkan adalah 2,55 g setiap hari, dimulai pada dosis 500 mg dengan makan dan ditingkatkan secara bertahap dalam dosis terbagi yaitu 500 mg sekali atau dua kali sehari ditingkatkan menjadi 1000 mg dua kali sehari atau 850 mg tiga kali sehari. Studi epidemiologi menunjukkan penggunaan metformin dapat mengurangi risiko beberapa jenis kanker. Data ini masih pendahuluan dan mekanisme kerja spekulatifnya adalah penurunan kadar insulin (yang juga berfungsi sebagai faktor pertumbuhan) dan efek seluler langsung yang dimediasi oleh AMPK. Studi lain mendapatkan penurunan angka kematian kardiovaskular pada manusia dan peningkatan umur panjang pada tikus.²⁹

II.3.4 Toksisitas Metformin

Efek toksik yang paling umum dari metformin adalah gastrointestinal (anoreksia, mual, muntah, ketidaknyamanan perut dan diare) yang terjadi hingga 20% pasien. Hal ini berhubungan dengan dosis, cenderung terjadi pada permulaan terapi dan seringkali bersifat sementara. Namun, metformin harus dihentikan pada 3-5% pasien karena diare yang berkepanjangan. Metformin mengganggu penyerapan kalsium yang bergantung pada vitamin B12 (kompleks faktor intrinsik di ileum terminal) dan defisiensi vitamin B12 dapat terjadi setelah bertahun-tahun penggunaan metformin. Dipertimbangkan skrining berkala harus dilakukan untuk mengetahui kekurangan vitamin B12 terutama pada pasien dengan neuropati perifer atau anemia makrositik. Peningkatan asupan kalsium dapat mencegah malabsorpsi B12 yang diinduksi metformin.²⁹

Asidosis laktat terkadang dapat terjadi pada terapi metformin dan lebih mudah terjadi pada kondisi seperti hipoksia jaringan dimana adanya peningkatan produksi asam laktat dan gagal ginjal akibat penurunan klirens metformin. Kontra indikasi penggunaan metformin pada kondisi gagal ginjal dengan eGFR dibawah 30 mL/menit per 1,73 m², sirosis hepatis atau insufisiensi kardiorespirasi dan alkoholisme. Gagal ginjal akut dapat terjadi tapi jarang terutama pada pasien tertentu yang menerima agen radiokontras oleh karena itu terapi metformin harus dihentikan sementara pada satu hari sebelum administrasi radiokontras dan dimulai kembali satu atau dua hari kemudian setelah konfirmasi bahwa fungsi ginjal tidak memburuk. Fungsi ginjal harus diperiksa setidaknya setiap tahun pada pasien yang mendapat terapi metformin dan dosis yang lebih rendah harus digunakan pada orang tua oleh karena memiliki cadangan ginjal yang terbatas dan pada orang dengan eGFR antara 30 dan 45 mL / menit per 1,73 m².²⁹

II.4 EFEK METFORMIN PADA TUBERKULOSIS PARU.

Sistem imun alami ataupun adaptif berperan penting sebagai antimicrobial dalam mengontrol kuman M.tb dengan cara memproduksi reaktif oksigen spesies (ROS) dan reaktif nitrogen spesies (RNS) yang mempunyai kemampuan menghancurkan patogen intraselular dengan mekanisme fagosomal atau jalur autofagi. Autofagi diperlukan untuk kontrol efektif patogen intraseluler yang diatur oleh target mamalia *rapamycin* (mTOR) *complex 1*, *serine / treonine kinase* dan AMPK. Gangguan jaringan autofagi dan signal AMPK dikaitkan dengan virulensi M.tb.^{20,24} Singhal dkk (2014) melakukan penelitian berbagai aktivator autofagi independen mTOR dan modulator AMPK dalam mengontrol pertumbuhan

mikobakteri intraseluler. Penelitian ini menemukan bahwa metformin (MET; 1,1-dimethylbiguanide) sebagai obat anti diabetik yang dapat mengaktifkan AMPK sehingga menghambat pertumbuhan intraseluler M.Tb, retriksi imunopatologi penyakit dan meningkatkan efikasi obat anti TB konvensional.²⁰ Berikut ini efek metformin terhadap infeksi kuman M.tb yaitu :

II.4.1. Metformin membatasi pertumbuhan mikobakteri dengan menginduksi produksi mitokondria *Reactive Oxygen Species* (mROS).

Pada penelitian perintis yang dilakukan oleh Singhal dkk (2014) dengan memakai 13 obat autofagi dan pengaktif AMPK untuk diuji kemampuannya dalam mengontrol pertumbuhan intraseluler M. bovis bacillus Calmette-Guérin (BCG) pada hewan coba mencit. Secara khusus dilakukan evaluasi terhadap potensi terapeutik dari pengaktif AMPK oleh metformin yang dapat menghambat pertumbuhan BCG intraseluler serta strain H37Rv dari M.tb. Efek metformin dalam menghambat pertumbuhan mikobakteri dengan cara inaktivasi AMPK secara genetik atau menginhibisi secara kimiawi, retriksi replikasi intraseluler strain MDR M.tb dan menginduksi fosforilasi AMPK.²⁰

Metformin berkontribusi penting pada sinyal AMPK yang akan meningkatkan mROS di makrofag. ROS dapat membunuh kuman TB intraseluler secara langsung dengan merusak DNA, protein dan lipid atau secara tidak langsung melalui oksidasi pada bagian nukleotida dengan memanfaatkan reaksi Fenton dan siklus asam trikarboksilat.²⁰

Dalam penelitian lanjutan yang dilakukan oleh Lachmandas dkk (2019) mendapatkan bahwa metformin menunjukkan serangkaian efek menguntungkan

pada metabolisme sel, fungsi imun dan transkripsi gen dalam respons imun bawaan terhadap M.tb. Infeksi TB dapat menyebabkan downregulasi yang signifikan dari gen yang berhubungan dengan jalur oksidatif fosforilasi, sinyal mTOR dan respons interferon tipe 1 tetapi efek metformin dapat meningkatkan regulasi gen yang terlibat dalam fagositosis dan produksi ROS. Metformin juga mengaktifkan AMPK sehingga dapat menginduksi autofagi secara khusus pada TB laten. Autofagi terbukti membaik dengan penggunaan metformin sebagai tambahan terapi standar pada pasien DM dengan TB dimana autofagi dapat mengontrol beban patogen dan respon inflamasi pada host.⁵⁶

11.4.2 Metformin Meningkatkan Efikasi Obat Anti-TB Konvensional.

Untuk melihat efikasi metformin pada penelitian oleh Singhal dkk (2014) melakukan perlakuan pada hewan coba mencit dengan diberikan metformin atau isoniazid (INH)+ metformin mulai hari ke 42 setelah infeksi M.tb yang menunjukkan penurunan jumlah basil di paru dibandingkan dengan mencit yang tidak diobati atau diberi INH saja. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa metformin dapat menjadi obat tambahan potensial dengan cara meningkatkan *clearance* M.tb pada pengolahan konvensional.²⁰

Pada penelitian oleh Novita dkk (2017) yang mendapatkan bahwa metformin dapat meningkatkan efikasi INH karena adanya aktivitas superoksida dismutase (SOD). INH merupakan pro-obat, aktivasinya memerlukan interaksi dengan Kat-G yang dihasilkan oleh M.tb. Aktivasi Kat-G menghasilkan ROS dimana ROS akan dinetralkan oleh antioksidan superoksida dismutase (SOD) yang berkontribusi pada efek bakterisidal yang diinduksi oleh INH dan mencegah resistensi obat INH.

Selain itu, metformin tidak dimetabolisme oleh enzim P450, sehingga tidak berinteraksi dengan rifampisin yang dapat menurunkan efikasi terapi. Namun, interaksi metformin dan rifampisin meningkatkan ekspresi transporter kation organik (OCT1) yang berperan dalam menghambat transkripsi *M.tb.*²⁴

II.4.3 Metformin Menurunkan Patologi Jaringan Paru Yang Diinduksi TB dan Meningkatkan Respon Imun.

Pada penelitian oleh Singhal dkk (2014) dimana hewan coba mencit diberikan metformin pada hari ke-35 setelah terinfeksi *M.tb.* Seperti yang diharapkan, tikus yang diobati dengan obat anti-TB konvensional INH atau ethionamide (ETH) menunjukkan penurunan lesi jaringan paru dan terapi kombinasi metformin dengan INH atau ETH dapat mengurangi patologi jaringan paru lebih lanjut. Pada evaluasi histopatologi paru dari mencit yang diberikan metformin didapatkan penurunan jumlah BTA dan peningkatan infiltrasi limfosit pada jaringan yang terinfeksi. Mencit yang diobati dengan INH saja memiliki sedikit sisa lesi paru dengan area yang terdapat sel yang meningkat. Tidak ada granuloma dengan beberapa area paru tampak normal sepenuhnya yang diamati pada paru mencit yang diberi INH dan metformin. Analisis morfometri pada bagian histologis menunjukkan persentase total area jaringan paru yang terlibat dalam patologi TB pada 35 hari setelah infeksi *M.tb* berkurang pada mencit yang diobati dengan metformin dibandingkan dengan hewan kontrol dan terapi kombinasi metformin dengan INH lebih jauh mengurangi area kerusakan jaringan paru dibandingkan dengan pengobatan dengan INH saja.²⁰

Efek metformin terhadap respon imun sel Th1 di jaringan paru karena sel imun Th1 berpartisipasi dalam mengendalikan infeksi M.tb. Terapi metformin pada mencit yang terinfeksi M.tb menunjukkan kecenderungan yang lebih besar jumlah CD4+ dan sel T CD8+ di paru dibandingkan dengan mencit kontrol. Pada mencit yang terinfeksi M.tb, terapi metformin berhubungan dengan peningkatan persentase dan jumlah *mycobacteria-spesifik interferon-gamma* (IFN- γ) yang disekresi sel T CD8+ dibandingkan dengan mencit kontrol. Jumlah IFN- γ yang disekresi oleh sel T CD4+ juga menunjukkan tren peningkatan di paru mencit yang terinfeksi M.tb setelah terapi metformin. Data ini menunjukkan bahwa pengobatan metformin mempromosikan akumulasi sel T CD8+ dan sel T CD4+ di paru secara independent dan bahwa efek ini juga dapat berkontribusi pada pengendalian infeksi M.tb.²⁰

II.4.4 Metformin Menurunkan Respons Inflamasi.

Oleh karena terapi metformin dapat mengurangi patologi jaringan dan meningkatkan respons imun pada mencit yang terinfeksi M.tb, maka Singhal dkk (2014) selanjutnya mengevaluasi kemungkinan efek menguntungkan metformin pada peradangan kronis yang terkait dengan penyakit TB. Analisis transkripsi seluruh genom menggunakan total RNA yang diisolasi dari paru mencit yang terinfeksi M.tb baik yang diobati atau tidak diobati dengan metformin. Pada 35 hari setelah infeksi M.tb, didapatkan sebanyak 1580 gen diekspresikan secara berbeda dalam respon terhadap infeksi M.tb. Pengobatan pada mencit yang terinfeksi dengan metformin mempengaruhi ekspresi 353 gen dibandingkan dengan tanpa metformin. Di antara gen-gen ini, 97% (343 dari 353) tumpang tindih dengan ekspresi gen yang dipengaruhi oleh infeksi M.tb. Metformin mengembalikan pola

ekspresi sebagian besar gen ini (331 dari 343). *Ingenuity pathway analysis* (IPA) dari masing-masing set gen menunjukkan bahwa *upregulasi* gen sel inang diatur oleh infeksi dan *downregulasi* diatur oleh metformin dimana mediator respon inflamasi termasuk pensinyalan interferon yang ditemukan meningkat pada pasien TB dan dinormalisasi dengan terapi anti-TB. Untuk lebih jauh mengklarifikasi efek terapi metformin pada fungsi sel inang selama infeksi, Singhal dkk (2014) melakukan *parametric analysis of gene set enrichment* (PAGE) pada gen yang diekspresikan secara berbeda. Singhal dkk (2014) menemukan bahwa 45 dari 48 jalur yang dimodulasi oleh infeksi M.tb cenderung menuju normalisasi setelah terapi metformin. Banyak dari jalur ini yang berhubungan dengan respon inflamasi seperti aktivasi reseptor X di hati, reseptor pengenalan patogen dan faktor regulasi interferon. Konsisten dengan data ini, data terapi metformin mengurangi ekspresi gen terkait inflamasi seperti IL-1b, TNF-a, IL-6, MCP-1, CXCL5, dan CXCL10 di paru mencit. Kesimpulan dari observasi efek metformin yang menguntungkan pada patologi infeksi M.tb pada hewan coba menunjukkan keterkaitan dengan atenuasi obat terhadap mikobakteria yang menginduksi inflamasi.²⁰

II.4.5 Terapi Metformin Dikaitkan Dengan Penurunan Severitas TB dan Perbaikan Outcome Klinis Pasien.

Singhal dkk (2014) selanjutnya menilai efek potent anti-TB dari terapi metformin yang diamati dalam uji *in vitro* dan *in vivo* yang kemungkinan juga terkait dengan efek positif pada manusia yang menderita TB. Karena metformin adalah obat antidiabetik yang disetujui dalam penggunaan klinis rutin, Singhal dkk (2014) mengevaluasi efek pengobatan metformin pada studi retrospektif dari data

yang dikumpulkan dari semua pasien TB dengan DM sebagai komorbiditas yang terlihat di Unit Pengendalian TB Singapura. Dari total 1695 pasien TB, terdapat 296 pasien menderita DM dengan TB. Dimana, terdapat 109 pasien TB dengan DM yang sedang diterapi metformin dan 164 dengan OAD lain seperti sulfonilurea atau baru didiagnosis DM ("Non-metformin"). Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok menurut jenis kelamin, etnis, indeks massa tubuh, riwayat merokok, tipe OAD dan sputum BTA awal. Pasien yang menjalani terapi metformin lebih mungkin berusia lebih tua (usia > 60 tahun) dibandingkan dengan non-metformin. Pada pasien TB dengan DM, pada kelompok metformin memiliki lebih sedikit kavitas paru dibandingkan kelompok non-metformin berdasarkan penilaian rontgen dada dimana proporsinya lebih rendah pada kelompok metformin dibandingkan kelompok non-metformin. Berdasarkan peningkatan risiko kematian, pada kelompok metformin angka kematian sebesar 3% dibandingkan kelompok non metformin sebesar 10% dan pada analisis multivariasi kelompok metformin lebih kecil risiko kematian dibandingkan kelompok non-metformin.²⁰

II.4.6 Terapi Metformin Dikaitkan Dengan Penurunan Kejadian Infeksi Tuberkulosis Laten (ITBL).

Singhal dkk (2014) menganalisis setiap potensi efek metformin pada kejadian ITBL. Dari total 220 penderita DM, terdapat 62 penderita ITBL seperti yang ditentukan oleh metode T-SPOT pada uji TB. Pada analisis multivariat bertingkat, didapatkan konfirmasi tentang terapi metformin yang dikaitkan dengan penurunan reaktivitas T-SPOT 25,6% jika dibandingkan non-metformin dengan

reaktivitas T-SPOT 42,4% ($P < 0,05$) sehingga menunjukkan bahwa metformin dapat menurunkan kejadian ITBL. Pasien DM dengan ITBL yang diobati dengan metformin memiliki kadar sel T yang lebih besar dalam mensekresi IFN- γ spesifik untuk antigen M.tb CFP-10 dibandingkan non metformin. Pengobatan metformin dikaitkan juga dengan peningkatan respons imun sel T spesifik (CD4+ dan CD8+) terhadap infeksi M.tb sehingga dapat melindungi dari ITBL.²⁰

II.4.7 Metformin sebagai pengontrol sekresi *Interleukin* (IL)-10 sehingga mengubah respon imun host.

Interleukin (IL)-10 termasuk salah satu sitokin anti-inflamasi yang penting dimana dilaporkan dapat mempengaruhi banyak jenis sel, termasuk makrofag, monosit, sel dendritik, sel-T CD4⁺ dan sel-T CD8⁺.²⁶ Fungsi dominan IL-10 adalah mengatur regulasi respon imun dan membatasi kerusakan jaringan. IL-10 bekerja dengan cara menghambat respon sel-T CD4⁺ dengan menghambat fungsi APC sel yang terinfeksi mikrobakteri. IL-10 juga memainkan peran penting dalam gangguan metabolisme seperti diabetes karena pengaruhnya terhadap sensitivitas insulin. Dilaporkan bahwa IL-10 dapat terlibat dalam regulasi produksi IL-1 β oleh metformin sebagai respons terhadap *Lipopolysaccharide* (LPS). *Interleukin-1 β* (IL-1 β) merupakan sitokin pro-inflamasi yang menginduksi apoptosis dalam sel β pankreas. Metformin memiliki kemampuan untuk menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi yang diinduksi LPS pro-IL-1 β baik pada tingkat mRNA dan protein di makrofag pada monosit manusia. Dengan menghambat induksi pro IL-1 β maka terjadi umpan balik untuk meningkatkan induksi IL-10 sebagai sitokin anti-inflamasi,⁵⁷ akan tetapi perlu diperhatikan bahwa ekspresi berlebihan dari IL-10

selama fase infeksi kronis menunjukkan bukti terjadinya keadaan reaktivasi TB dengan peningkatan jumlah bakteri yang sangat signifikan di paru. Dimana keberlangsungan hidup mikrobakteria dalam host ini bekerja melalui hambatan sinyal target autofagi melalui IL-10 yang diaktifkan oleh *Suppressor Of Cytokine Signaling 3* (SOCS3) kemudian SOCS3 menghambat janus kinase-2 transduser dan jalur transkripsi dalam mengaktifkan autofagi makrofag. Selain itu, produksi berlebihan sitokin IL-10 ini juga secara langsung menghambat respon sel-T CD4⁺ yang dapat menyebabkan kegagalan pengendalian infeksi.⁵⁸

II.4.8 Metformin menghambat fungsi kompleks-I yang dimana juga dapat menghambat NDH-I sebagai kandidat potensial antibiotik terhadap Mtb.

Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) pathway and NDH-I (NADH) untuk sintesis ATP pada kuman TB. NDH-I kuman TB I ini mirip dengan kompleks mitokondria-I manusia. Metformin bekerja secara langsung menghambat kompleks-I (NADH: ubiquinone oxidoreductase) dari rantai transpor elektron mitokondria. Metformin adalah penghambat mitokondria kompleks-I dan karenanya juga bisa menghambat NDH-I kuman TB dan mencegah pembentukan fenotipe persisten sehingga mencegah resistensi. Metformin menghambat kompleks-I ini dalam hepatosit. Kompleks I adalah kompleks yang pertama dari empat kompleks yang terdiri dari rantai transpor elektron, yang terletak di membran mitokondria bagian dalam. Dalam serangkaian reaksi redoks, elektron ditransfer secara berurutan di sepanjang rantai transpor elektron ke akseptor elektron akhir berupa molekul oksigen. Energi yang dilepaskan oleh proses ini digunakan untuk memompa proton menghasilkan gradien elektrokimia yang melintasi membran

mitokondria bagian dalam. Hal ini menghasilkan kekuatan positif proton yang digunakan untuk mensintesis ATP melalui ATP sintase. Sifat yang menarik dari rantai transpor elektron adalah bahwa dapat mengalir secara terbalik dimana elektron yang masuk pada kompleks II (*succinate dehydrogenase*) dapat mengalir mundur ke kompleks I.^{57,59}

Metformin memiliki kemampuan untuk menghambat fungsi kompleks-I sehingga hal ini dipercayai bahwa metformin dapat juga menghambat NDH-1 dalam perkembangan kuman TB. Maka itu, metformin dipercayai sebagai kandidat potensial yang dapat menjadi inhibitor NDH-I pada kuman TB.¹⁹

II.4.9 Metformin sebagai aktifator *Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase* (AMPK) dalam memodulasi sistem imun.

Efek anti-inflamasi dari metformin dimediasi sebagian dengan mengaktifkan AMPK melalui inhibisi kompleks-I. AMPK mendeteksi *Adenosine Triphosphate* (ATP) intraseluler yang rendah dan memberikan signal untuk mengubah proses glikolisis ke fosforilasi oksidatif. Keadaan ini membantu mengurangi proliferasi sel-sel inflamasi dengan katabolisme glukosa untuk menghasilkan energi (Glikolisis) dan memberikan signal sel-sel non-inflamasi dengan membakar asam lemak sebagai gantinya (oksidasi asam lemak). Dengan demikian, metformin dapat menurunkan peradangan dengan memberikan signal pembentukan anti-inflamatori makrofag M2 (vs M1 pro-inflamasi) dan T-regulator dan Sel T memori CD8+ (proliferasi Th1, Th2, Th17, T-efektor, limfosit).^{20,57}