

DISERTASI



**PERBEDAAN RESPON IMUN DAN EKSPRESI m RNA GEN
TLR4, KADAR CD4 DAN CD8 SERUM PADA INFEKSI MTB, MDR TB
PADA TIKUS NON DM DAN DM**

**DIFFERENCES OF IMMUNE RESPONSE AND mRNA EXPRESSION OF
TLR4 GENE, SERUM CD4 AND CD8 LEVELS IN MTB INFECTION, MDR
TB IN NON DM AND DM RATS**

**Heidy Agustin
C013171019**

**PROGRAM DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
SEKOLAH PASCA SARJANA UNIVERSITAS HASANUDIN**

2021

DISERTASI

**PERBEDAAN RESPON IMUN DAN EKSPRESI m RNA GEN TLR4,
KADAR CD4 DAN CD8 SERUM PADA INFEKSI MTB,
MDR TB PADA TIKUS NON DM DAN DM**

Disusun dan diajukan oleh

Heidy Agustin

C013171019

*Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal, 04 Agustus 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

Menyetujui

Promotor,

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK

Nip. 19670910199603 1 001

Co. Promotor

Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)

Nip. 19680910 199703 1 001

Co. Promotor

Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, M.Kes

Nip. 19580128198903 1 002

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,

dr. Agusssalim Bahari, M. Med, Ph.D, Sp.GK (K)
Nip. 19700821 199303 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,

Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
Nip. 19661213 199503 1 009

ABSTRACT

HEIDY AGUSTIN. *The Telomerase Protein Expression in Non Small Cell Lung Cancer Patients in Persahabatan Hospital* (Supervised by **Muh. Nasrum Massi, Irawaty Djaharuddin, and Ilhamjaya Patellongi**)

The aim of this study to examine the grade telomerase protein expression and its relation with prognosis. Telomerase is the ribonucleoprotein complex that adds telomeric repeats to the ends of chromosomes. Activation of a telomere maintenance mechanism seems to be indispensable for the immortalization of human cells.

A retrospective study had performed and the populations of study were NSLSC undergo surgery and samples were paraffin block tissues that had inclusion criteria. The study had done in Department of Respiratory Medicine Persahabatan Hospital, Jakarta, Indonesia and Cancer Center Dharmas Hospital Immunohistochemistry analysis was used to detected telomerase protein expression in paraffin block from 1997 to 2007, from 53 NSCLC patient were operated but only 33 specimen were analyzed. The possibility that telomerase expression correlated with survival was investigated with the log rank test and Kaplan Meyer.

Patients characteristic are male 23/33 (60%), female 10/33 (40%), mean age 56.15 ± 6.84 y.o. Number of smoker 73% Telomerase protein expression in all specimens in adjacent normal respiratory epithelium, telomerase is expressed in cytoplasm. Based on histological types, telomerase protein expression is found in 100% of 20 adenocarcinoma samples and also in 100% of 13 squamous cell carcinoma samples. Adenocarcinoma sample have shown telomerase expression with grade +3 in -17/20 (85%) and squamous cell carcinoma have shown 13/13 (100%). Regarding with prognosis there is not correlation between expressions of telomerase protein with survival.

Keywords: Telomerase, NSLSC, immunohistochemistry analysis, 1 year survival



ABSTRAK

HEIDY AGUSTIN. *Ekspresi Protein Telomerase pada Pasien Kanker Paru Nonkecil di Rumah Sakit Persahabatan* (dibimbing oleh Muh. Nasrum Massi, Irawaty Djaharudin, dan Ilhamjaya Patellongi).

Penelitian ini bertujuan mengetahui tingkat ekspresi protein telomerase dan hubungannya dengan prognosis.

Penelitian ini menggunakan metode retrospektif. Populasi adalah NSLSC yang menjalani pembedahan. Sampel adalah jaringan blok parafin yang memiliki kriteria inklusi. Penelitian dilakukan di Bagian Pengobatan Pernafasan RS Persahabatan Jakarta dan RS Pusat Kanker Dharmais. Analisis imunohistokimia digunakan untuk mendeteksi ekspresi protein telomerase pada blok parafin mulai tahun 1997 – 2007 dari 53 pasien NSCLC yang dioperasi. Akan tetapi, hanya 33 spesimen yang dianalisis. Kemungkinan ekspresi telomerase berkorelasi dengan kelangsungan hidup diselidiki dengan *the log-rank test and Kaplan Meyer*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa karakteristik pasien adalah laki-laki 23/33 (60%), perempuan 10/33 (40%), usia rata-rata $56,15 \pm 6,84$ y.o. Jumlah perokok 73% ekspresi protein telomerase pada semua spesimen epitel pernafasan normal yang berdekatan, telomerase tereksresi dalam sitoplasma. Berdasarkan jenis histologi, ekspresi protein telomerase ditemukan pada 100% dari 20 sampel adenokarsinoma dan juga pada 100% dari 13 sampel karsinoma sel skuamosa. Sampel adenokarsinoma menunjukkan ekspresi telomerase dengan grade +3 pada 17/20 (85%) dan karsinoma sel skuamosa menunjukkan 13/13 (100%). Mengenai prognosis tidak ada hubungan antara ekspresi protein telomerase dan kelangsungan hidup.

Kata kunci: telomerase, NSLSC, analisis imunohistokimia, kelangsungan hidup satu tahun





KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Heidy Agustin
NIM : C013171019
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

Analisis Ekspresi NRAMP-1 Setelah Pemberian Ekstrak Daun Miana pada Mencit yang terinfeksi *Klebsiella Pneumoniae*.

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 04 Agustus 2021

Yang menyatakan,



Heidy Agustin

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	5
DAFTAR SINGKATAN	10
DAFTAR GAMBAR	12
DAFTAR TABEL	14
BAB I PENDAHULUAN.....	16
1. 1 Latar belakang masalah	16
1. 2 Rumusan masalah penelitian	22
1. 3 Tujuan penelitian	23
1. 4 Manfaat penelitian	24
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	26
2. 1 Tuberkulosis	26
2. 1. 1 Patogenesis tuberkulosis paru.....	26
2. 2 TB dan Diabetes Melitus	33
2. 2. 1 Perubahan sistem imun pada diabetes melitus	37
2. 2. 2 PATOGENESIS TUBERKULOSIS PADA DIABETES MELITUS	43
2. 2. 3 DIAGNOSIS.....	52
2. 3 TB MDR.....	53
2. 3. 1 DEFINISI TB MDR.....	54
2. 3. 2 ETIOLOGI.....	55
2. 3. 3 Faktor penyebab MDR TB	57
2. 3. 4 DIAGNOSIS TB MDR	58
2. 3. 5 STRATEGI TATALAKSANA	62
2. 3. 6 PRINSIP DASAR DISAIN REGIMEN TERAPI MDR TB.....	63

2. 3. 7 Penilaian risiko kegagalan terapi MDR TB.....	75
2. 3. 8 Pengendalian penularan infeksi.....	76
2. 3. 9 DOTS (Directly Observed Therapy Short Course)	
PLUS	77
BAB III KERANGKA TEORI DAN KONSEP	110
3. 1 KERANGKA TEORI	110
3. 2 KERANGKA KONSEP.....	111
3. 3 ALUR PENELITIAN.....	111
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	112
4. 1 Pendekatan Penelitian	112
4. 2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	112
4. 3 Alat dan bahan Penelitian	112
4. 4 Protokol Penelitian	113
4. 5 Analisa statistik	115
4. 6 Cara Pemeriksaan	115
1. Pemeriksaan dengan Metode ELISA.....	115
2. Pengukuran CD4, CD8,.....	117
ALUR PENELITIAN.....	119
Analisis Data	139
BAB V HASIL PENELITIAN	142
5. 1 Perbedaan respon m RNA gen TLR4, CD4, dan CD8 serum antara DM dan Non-DM yang tidak terinfeksi.....	142
5. 2 Perbedaan korelasi GD, TLR4, CD4 dan CD8 antara kondisi DM dan Non-DM.....	144
5. 3 Perbedaan pertumbuhan kuman (BL) TB antara pada kondisi DM dan Non-DM dan antara MTB dan MDR TB	146

5. 4 Perbedaan TLR4, CD4, dan CD8 serum a yang terinfeksi MTB atau MDR TB antara kondisi DM dan non-DM, maupun perbedaannya antara MTB dan MDR TB pada masing-masing kondisi.	147
5. 5 Perbedaan korelasi KG, TLR4, CD4 dan CD 8 serum antara infeksi MTB atau MDR TB pada kondisi DM atau non-DM.	152
5. 6 Perbedaan korelasi TLR4, CD4 dan CD8 serum antara infeksi MTB atau MDR TB pada kondisi DM atau no-DM.	156
5. 7 Korelasi perbedaaan korelasi TLR4, CD4 dan CD8 serum dengan BL antara infeksi MTB atau MDR TB pada kondisi DM atau no-DM.	159
BAB VI PEMBAHASAN	163
6. 1 Perbandingan kadar glukosa darah, ekspresi mRNA TLR4, kadar CD4 dan CD8 serum antara Tikus terinfeksi MTB dan MDR TB pada Kondisi Non DM dan DM	164
6. 2 Korelasi antara kadar Glukosa dengan TLR4, CD4 dan CD6 serum pada Kondisi Non DM dan DM	168
6. 3 Perbedaan pertumbuhan kuman (Bacterial load) TB antara pada kondisi DM dan Non-DM dan antara MTB dan MDR TB. ..	170
6. 4 Perbedaan TLR4, CD4, dan CD8 serum yang terinfeksi MTB atau MDR TB antara kondisi DM dan non-DM, maupun perbedaannya antara MTB dan MDR TB pada masing-masing kondisi.	172
6. 5 Perbedaan korelasi Kadar Gula darah dengan TLR4, CD4 dan CD 8 serum antara infeksi MTB atau MDR TB pada kondisi DM atau non-DM?	Error! Bookmark not defined.

6. 6	Perbedaan korelasi TLR4, CD4 dan CD8 serum antara infeksi MTB atau MDR TB pada kondisi DM atau no-DM.	Error!
	Bookmark not defined.	
6. 7	Korelasi perbedaan korelasi TLR4, CD4 dan CD8 serum dengan Bakterial Load antara infeksi MTB atau MDR TB pada kondisi DM atau no-DM	175
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN		181
7. 1	KESIMPULAN	181
7. 2	SARAN	182
DAFTAR PUSTAKA.....		184

DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
Ag	: <i>Antigen</i>
Ab	: <i>Antibodi</i>
BCG	: <i>Bacille Calmette-Guérin</i>
BTA	: Basil Tahan Asam
CD4	: Cluster of differentiation 4
CD8	: Cluster of differentiation 8
CMI	: <i>Celluler mediated immunity (imunitas selulse spesifik)</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
DTP	: <i>Diphthery Pertusis Tetanus</i>
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPV	: <i>Human Papiloma Virus</i>
IDAI	: Ikatan Dokter Anak Indonesia
IFN	: <i>Interferon</i>
Ig	: <i>Imunoglobulin</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
KDT	: Kombinasi Dosis Tetap
MDR	: Multi Drug Resisten
MHC	: Mayor Histocompatibily Complek
MMR	: <i>Mump Morbili Rubella</i>
NGT	: <i>Naso Gastric Tube</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
OAT	: Obat anti Tuberkulosis
TB	: Tuberkulosis
Th	: T helper
TNF	: Tumor necrosis Faktor
Treg	: T regulator
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction.</i>
RT PCR	: <i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>

RNA :: *ribonucleic acid*

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Kronologi perjalanan infeksi tuberkulosis	29
Gambar 2. infeksi tuberkulosis.....	30
Gambar. 3 Perjalanan infeksi tuberkulosis.....	31
Gambar 4. Proporsi pasien TB dengan atau tanpa.....	48
DM yang mencapai target kadar terapeutik	48
Gambar 5. <i>Scatter plot</i> yang menggambarkan	50
hubungan AUC_{0-6h} dengan berat badan.	50
Gambar 6. Profil farmakokinetik rifampisin pada individu sehat, TB dan TB-DM pascakonsumsi obat kombinasi dosis tetap (KDT).....	51
Gambar 7. Struktur Sistem Immunologi Mukosa.....	89
Gambar 8. Susunan sel CD4	97
Gambar 9 Struktur molekul TLR	104
Gambar 10. Perbedaan TLR dalam berbagai macam mikroba.....	105
Gambar 11. Peran TLR pada Imunitas innate	106
Gambar. Mesin ELISA microplate reader	116

DAFTAR TABEL

Tabel Mutasi gen	56
Tabel 1 Kategori terapi TB	63
Tabel 2. Pilihan obat terapi MDR TB dibagi menjadi 5 kelompok berdasarkan potensi, bukti efikasi, pengalaman dan klasifikasi obat:.....	66
Tabel 3. Resistensi silang OAT	67
Tabel 4 Obat Pada Panduan Standar Jangka Pendek	72
Tabel 5. Dosis OAT Berdasarkan Berat Badan	72
Table 6 Variable penelitian, definisi operasional	124
Table 6. Variable penelitian, definisi operasional (lanjutan)	134
Table 6 Variable penelitian, definisi operasional (lanjutan)	136
Tabel 1. Perbandingan kadar glukosa darah, ekspresi mRNA TLR4, kadar CD4 dan CD8 serum antara Tikus terinfeksi MTB dan MDR TB pada Kondisi Non DM dan DM.....	142
Grafik 1. Perbedaan TLR4, CD4 dan CD8 serum antara DM dan non-DM pada Tikus yang tidak terinfeksi TB.	143
Tabel 2. Korelasi antara kadar Glukosa dengan TLR4, CD4 dan CD6 serumpada Kondisi Non DM dan DM	144
Tabel 3. Perbandingan <i>Bacterial load</i> antara Tikus yng terinfeksi MTB dan MDR TB pada Kondisi Non DM dan DM.....	146
Tabel 4. Perbandingan ekspresi mRNA gen TLR4, SD4, dan CD8 antara Tikus yng terinfeksi MTB dan MDR TB pada Kondisi Non DM dan DM	148

Tabel 5. Korelasi kadar glukosa darah dengan TLR4, CD4 dan CD8 serum pada tikus yang terinfeksi MTB, MDR TB pada berbagai kondisi tikus coba.....	152
Tabel 6. Korelasi TLR4, CD4 dan CD8 serum pada tikus yang terinfeksi MTB, MDR TB pada berbagai kondisi tikus coba	156
Tabel 7. Korelasi <i>Bacterial load</i> dengan TLR4, CD4 dan CD8 serum pada tikus yang terinfeksi MTB, MDR TB pada berbagai kondisi tikus coba	159

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang masalah

Tuberkulosis merupakan salah satu dari sepuluh penyebab kematian akibat infeksi terbanyak di seluruh dunia. Tuberkulosis disebabkan oleh bakteri tahan asam *Mycobacterium tuberculosis* (MTb) dan merupakan penyebab kematian utama akibat infeksi, melampaui HIV/AIDS. Pada tahun 2019 terdapat sekitar 10 juta orang yang terinfeksi TB dengan 1,2 juta kematian terdapat pada kelompok HIV-negatif dan 208.000 kematian terdapat pada kelompok HIV-positif. Seluruh kelompok usia dan jenis kelamin memiliki peluang yang sama untuk terinfeksi TB. Beban tertinggi kasus TB terdapat pada laki-laki dewasa dengan persentase 56%, sementara perempuan dewasa dan anak-anak berturut-turut adalah 32% dan 12% dari total kasus.

Secara geografis sebaran kasus TB terbanyak terdapat pada Asia Tenggara (44%), Afrika (25%) dan Pasifik Barat (18%). Indonesia menempati urutan kedua dari delapan negara dengan kasus TB tertinggi secara global (8,5%), mengalahkan Cina (8,4%), Filipina (6,0%), Pakistan (5,7%), Nigeria (4,4%), Banglades (3,6%) dan Afrika Selatan (3,6%). Sebagian kecil kasus TB juga terdapat pada Mediteranian Timur (8,2%), Amerika (2,9%) dan Eropa (2,5%). Sebagian besar peningkatan kasus TB sejak 2013 diakibatkan oleh tren yang terjadi di India dan di Indonesia. Di India, terdapat peningkatan kasus TB baru dari yang sebelumnya 1,2 juta kasus pada tahun 2013 menjadi 2,2 juta kasus pada tahun 2019. Di Indonesia, terdapat peningkatan kasus TB baru sebesar 69% pada tahun 2019 dibandingkan tahun 2013. Penurunan insidensi kasus serta kematian akibat TB merupakan salah satu target yang ditetapkan dalam *Sustainable Development Goals* (SDGs) dan *End TB Strategy* oleh *World Health Organization* (WHO)

Berdasarkan data *Global TB Report* tahun 2018, jumlah insiden kasus TB-MDR sebanyak 23.000 kasus atau setara 8,8 kasus per 100.000 penduduk. Kasus TB MDR yang baru sebanyak 2,8% sedangkan TB MDR berdasarkan kasus pengobatan ulang sebanyak 16%. Angka kematian yang disebabkan kasus TB dengan status HIV negatif sebesar 107 kasus per 264.000 populasi, sedangkan pada kasus TB dengan status HIV positif sebesar 9,4 kasus per 264.000 populasi. (World Health Organization. Global tuberculosis report 2018.) Pada tahun 2019 secara global sekitar 10 juta orang terinfeksi TB dan 1,4 juta orang meninggal dunia. Diperkirakan 3,3% dari pasien TB baru dan 17,7% dari pasien TB yang pernah diobati merupakan pasien TB Resisten Obat (TB RO). Terdapat 206.030 orang dengan TB *Multi Drug Resistant/Rifampicin Resistant* (MDR/RR) terdeteksi dan ternotifikasi, namun hanya 177.099 (86% dari estimasi) orang dilakukan persiapan pengobatan dengan angka keberhasilan pengobatan sebesar 57%. Di Indonesia, estimasi TB RO didapatkan 2,4% dari seluruh pasien baru dan 13% dari pasien TB yang pernah diobati dengan total perkiraan insidens kasus TB RO sebesar 24.000 atau 8,8/100.000 penduduk. Pada tahun 2019, sekitar 11.500 pasien TB RR ditemukan dan dilaporkan dan sekitar 48% pasien memulai pengobatan TB lini kedua. Pada tahun 2020, didapatkan 7.450 pasien TB RR/MDR yang terkonfirmasi dan hanya 54% yang dilakukan persiapan pengobatan. (World Health Organization. Global tuberculosis report 2019)

Angka kejadian TB RO di RSUP Persahabatan pada tahun 2005-2007 sebesar 14,9% dari 3.727 pasien TB paru. Pasien yang diduga TB RO pada tahun 2009-2016 sekitar 10.478 dan sebanyak 1.509 kasus diantaranya didiagnosis sebagai TB RO Subdit TB Kemenkes RI. Laporan kasus tb mdr RSUP Persahabatan 2009-2016. e TB manager. 2018)

Diagnosis TB resisten obat (TB RO) ditegakkan berdasarkan pemeriksaan uji kepekaan obat dengan metode standar yang tersedia di Indonesia. Uji kepekaan obat ini bertujuan untuk menentukan ada atau tidaknya resistensi *M. tuberculosis* terhadap obat antituberkulosis (OAT). TB MDR (TB *multidrug resistant*) adalah kasus TB yang resisten terhadap

INH dan rifampisin. Kejadian TB MDR semakin meningkat seiring dengan makin banyaknya kejadian TB pada pasien TB dengan sistem imun yang menurun. TB MDR dapat disebabkan akibat paparan kuman TB MDR maupun pengobatan pada kasus TB biasa yang tidak lengkap (akibat panduan pengobatan TB sebelumnya yang tidak tepat, dosis dan waktu pengobatan tidak adekuat, ketidakpatuhan pasien dalam mengonsumsi obat, dan persediaan obat-obatan yang kurang). (Sotgiu G et al, 2017). Belum ada banyak penelitian yang menjelaskan tentang ekspresi biomolekuler yang mempengaruhi keberhasilan pengobatan TB pada pasien dengan MDR TB dihubungkan dengan penurunan daya tahan tubuh atau imun sistem yang pada penelitian ini diwakilkan oleh TB pada Diabetes.

Diperkirakan sepertiga penduduk dunia terinfeksi TB laten namun sebagian besar memiliki kekebalan imun yang protektif jangka panjang, yang mengontrol dan mengandung Mtb dengan cara yang bergantung pada sel. Perkembangan penyakit TB diakibatkan oleh interaksi antara lingkungan, hospes, dan kuman, dan faktor risiko seperti koinfeksi HIV, imunodefisiensi, diabetes mellitus, kepadatan penduduk, kurang gizi, dan keadaan sosio ekonomi yang rendah. (WHO 2011) Mycobacterium tuberculosis, kuman penyebab TB, ditularkan melalui droplet aerosol di udara dalam waktu lama. (Mc Nerney R, et al 2012) Dari beberapa penelitian, hanya 3-10% pasien imunokompeten yang terinfeksi akan menjadi penyakit TB selama masa hidup. (Zumia a et al 2011) dan lebih dari 90% pasien yang terinfeksi mengalami infeksi tanpa gejala yang dikenal sebagai infeksi TB laten (LTBI) dengan kuman tetap dalam keadaan diam. (Mc Nerney R et al 2012) Beberapa keadaan penting yang berpengaruh terhadap reaktivasi kuman TB adalah sistem kekebalan tubuh seperti pada penyakit kronis seperti diabetes, penyakit hati, pengguna alkohol, koinfeksi HIV dan pada pasien dengan penggunaan obat steroid. (Whithworth HS et al, 2012)

TB masih merupakan permasalahan semua negara di dunia sampai saat ini. Indonesia menduduki peringkat kedua kasus TB terbanyak di

dunia. Berbagai upaya dilakukan oleh pemerintah Indonesia untuk menurunkan angka kejadian, angka kesakitan dan kematian akibat TB. TB masih merupakan masalah utama kesehatan masyarakat Indonesia, data menunjukkan bahwa Indonesia termasuk salah satu dari 22 negara di dunia dengan beban TB terbesar. Diperkirakan jumlah pasien TB di Indonesia sekitar 5,8% (Global Report Tahun 2011) dari total jumlah pasien TB di dunia. Angka insidens TB di Indonesia adalah 189 kasus per 100.000 penduduk dengan angka kematian 27 per 100.000 penduduk. (WHO 2011) Kondisi ini diperparah oleh kejadian HIV yang semakin meningkat dan bertambahnya jumlah kasus kekebalan ganda kuman TB terhadap OAT atau *Multidrug Resistance* TB (MDR) bahkan XDR (*Extensively* atau *Extremely Drug Resistance*). Keadaan ini akan memicu epidemi TB yang sulit dan terus menjadi masalah kesehatan masyarakat yang utama. Tuberkulosis Multi Drug resistan (TB-MDR) didefinisikan sebagai tuberkulosis (TB) yang resistan terhadap sekurang-kurangnya dua obat anti tuberkulosis (OAT) yang paling utama yaitu isoniazid dan rifampisin dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lain. (Mc Nerney et al, 2012) Berdasarkan laporan WHO tahun 2015, apabila semua pasien tuberkulosis yang dilaporkan pada tahun 2014 dilakukan pemeriksaan resistansi maka diperkirakan akan ditemukan 300.000 kasus TB-MDR dengan lebih dari setengahnya (54%) terjadi di India, China, dan Federasi Rusia. (Mc Nerney et al, 2012) Indonesia termasuk dalam sepuluh besar negara dengan beban TB terbesar di dunia dan menghadapi tantangan yang sama dengan negara lain dalam menghadapi kejadian resistansi terhadap OAT yang semakin meningkat. Secara global, diperkirakan 3,3% dari kasus baru tuberkulosis dan 20% dari pasien yang sudah diobati sebelumnya menderita TB-MDR. Indonesia sendiri diperkirakan memiliki 1,9% TB-MDR dari kasus TB yang baru didiagnosis dan lebih tinggi pada kasus TB yang pernah diobati yaitu sebesar 12%. Perkiraan beban TB-MDR di Indonesia pada tahun 2014 adalah sebesar 1100 orang pada pasien yang sudah pernah diobati diantara seluruh kasus TB paru yang dilaporkan. (Zumia A et al 2011)

Kondisi TB-MDR menjadi halangan besar dalam pencegahan dan pemberantasan TB. (Mc Nerney et al, 2012) Penanganan TB-MDR menjadi lebih rumit diantaranya karena pilihan terapi menggunakan paduan obat dengan risiko efek samping yang lebih berat serta memerlukan biaya dan masa terapi yang jauh lebih panjang yaitu 2 tahun. (WHO 2011) Angka keberhasilan terapi (*treatment success rate*) pada pasien TB-MDR juga lebih rendah dibandingkan penderita TB yang sensitif OAT. Secara global, hanya 50% dari pasien TB-MDR yang berhasil diobati, di Indonesia angkanya lebih tinggi yaitu sebesar 60%.

Upaya penanggulangan TB di Indonesia telah dijalankan mulai dari tahun 1969 dan sejak tahun 1995 telah memakai strategi *Directly Observed Treatment, Shortcourse chemotherapy* (DOTS). (Zumia A et al,2011) Meskipun demikian segala upaya tersebut sampai saat ini belum menunjukkan keberhasilan yang diharapkan. Kejadian TB MDR semakin meningkat seiring dengan makin banyaknya kejadian TB pada pasien TB dengan sistem imun yang menurun. Belum ada banyak penelitian yang menjelaskan tentang ekspresi biomolekuler yang mempengaruhi keberhasilan pengobatan TB pada pasien dengan MDR TB dihubungkan dengan penurunan daya tahan tubuh atau imun sistem yang pada penelitian ini diwakilkan oleh TB dengan Diabetes

Tanda tuberkulosis aktif bila terjadi ekspresi berlebihan *gen interferon-inducible* yang terdiri dari interferon tipe I dan tipe II, gen myeloid, dan gen inflamasi. Terjadi juga penurunan ekspresi gen yang mengkode fungsi B dan T-cell. Profil hematologi pasien dengan TB dihubungkan dengan gambaran radiologi dihubungkan dengan hasil pengobatan yang efektif merupakan strategi baru untuk mendukung tes diagnostik dan pemantauan pengobatan. Sel T CD4+ T adalah sel darah putih yang merupakan bagian penting dari sistem kekebalan manusia. Sel-sel CD4+ juga disebut T-limfosit, T-sel, atau sel *T-helper* yang berfungsi mengirim sinyal ke sel-sel kekebalan, termasuk sel-sel T CD8+ sitotoksik, yang kemudian menghancurkan bakteri yang ada didalam tubuh yang tertular kuman M TB. Jika sel T CD4+ menurun, misalnya pada pasien dengan diabetes Melitus

yang tidak terkontrol maka tubuh menjadi rentan terhadap berbagai macam infeksi yang seharusnya dapat dilawan. Tes CD4+ adalah tes darah untuk menentukan seberapa baik sistem kekebalan tubuh bekerja pada seseorang. Tingkat CD4+ rendah biasanya menunjukkan sistem kekebalan tubuh yang lemah dan berisiko lebih tinggi terkena infeksi oportunistik. Pada orang dengan sistem kekebalan yang baik, nilai CD4+ berkisar antara 1400-1500. Sedangkan pada orang dengan sistem kekebalan yang terganggu misalnya pada pasien dengan Diabetes Melitus maka nilai CD 4 semakin lama akan semakin menurun, bahkan pada beberapa kasus bisa sampai nol.

Sel T CD8+ atau sel T sitotoksik atau *T-Killer cell, cytolytic T cell*, CD8+ T cell, adalah limfosit yang mempunyai kapasitas untuk menginduksi kerusakan pada sel yang terinfeksi atau sel tumor. Sel T-8 (CD8+) adalah sel 'penekan', yang mengakhiri tanggapan kekebalan. Sel CD8+ juga disebut sebagai sel 'pembunuh', karena sel tersebut membunuh sel kanker atau sel yang terinfeksi virus dan bakteri

CD4 bersamaan CD8 berperan dalam pembentukan granulomatous untuk melakukan isolasi bakteri, peningkatan CD4 dan CD8 berhubungan dengan kondisi infeksi aktif. Infeksi akut pada hewan coba tikus dengan TB dan MDR TB akan mendorong nilai CD4 dan CD8 yang signifikan lebih tinggi untuk membunuh bakteri MTB. kondisi akut diabetes akan memicu inflamasi yang lebih berat dan membuat nilai CD4 dan CD8 semakin tinggi pada kondisi MTB dan MDR TB. efek perubahan akut dalam metabolisme glukosa yang timbul dari diabetes melitus akan memperlihatkan proporsi sel CD4 + T meningkat.

TLR merupakan protein homologous pada membrane sel APC yang berfungsi sebagai reseptor fungsional yang mengaktifkan leukosit untuk menimbulkan mentrigger respons imun innate atau respons inflamatori dalam melawan patogen. Aktivasi ligan TLR akan mengaktifasi fagositosis patogen dan respons inflamasi terhadap kandungan fagosom. Beberapa TLR, yaitu TLR2 dan TLR4, mampu membantu penempatan fagosom, yang merupakan kontak paling dini sistem imun terhadap antigen

mikroba yang berpotensi merusak bakteri tersebut.

Ekspresi CD4 dan CD 8 yang terkait dengan fungsinya pembentukan jaringan granulomatososa dalam pengisolasian kuman tuberkulosis dan kondisi diabetes melitus akan memicu peningkatan jumlah kuman tuberkulosis mendorong peneliti untuk melakukan penelitian ini. Penelitian ini membantu klinisi dalam rekomendasi penegakan diagnosis dan parameter prognosis penyakit TB MDR dengan melihat nilai ekspresi CD4+, CD8+ dan ekspresi gen TLR4

Peran imunitas adaptif pada pencegahan dan perjalanan penyakit TB dan tB MDR belum banyak dipahami. Kadar sel – sel imun adaptif pada penderita TB dan TB MDR belum banyak diteliti. Faktor – faktor seperti penyakit yang mempengaruhi fungsi imunitas tubuh seperti diabetes melitus dikaitkan dengan banyaknya jumlah kuman, pentingnya pengobatan yang benar dengan kemampuan respon imun adaptif penderita TB dan TB MDR perlu diteliti lebih lanjut.

1.2 Rumusan masalah penelitian

Berdasarkan uraian pada Latar Belakang bahwa infeksi MTB dan MDR TB lebih berat pada pasien DM dibandingkan non DM, dan terjadi peningkatan faktor risiko untuk terjadinya MDR TB pada pasien DM, maka perlu dilakukan penelitian hal ini di dasari oleh perbedaan respon imun yg melibatkan TLR4, CD4 dan CD8 mengingat keterlibatannya dg kualitas makrofag yg menentukan proses eliminasi kuman TB, apalagi belum ketelibatan ketiga faktor tersebut belum pernah dilaporkan hingga saat ini.

Pertanyaan penelitian :

1. Apakah ada perbedaan respon m RNA gen TLR4, CD4, dan CD8 serum antara DM dan Non-DM yang tidak terinfeksi?
2. Apakah ada perbedaan korelasi GD, TLR4, CD4 dan CD8 antara kondisi DM dan Non-DM?
3. Apakah ada perbedaan pertumbuhan kuman (BL) TB antara pada kondisi DM dan Non-DM dan antara MTB dan MDR TB?
4. Apakah ada perbedaan TLR4, CD4, dan CD8 serum a yang terinfeksi MTB atau MDR TB antara kondisi DM dan non-DM, maupun perbedaannya antara MTB dan MDR TB pada masing-masing kondisi?
5. Apakah ada perbedaan korelasi kadar glukosa dengan TLR4, CD4 dan CD8 serum antara infeksi MTB atau MDR TB pada kondisi DM atau non-DM?
6. Apakah ada perbedaan korelasi TLR4, CD4 dan CD8 serum antara infeksi MTB atau MDR TB pada kondisi DM atau non-DM?
7. Apakah ada korelasi perbedaaan korelasi TLR4, CD4 dan CD8 serum dengan BL antara infeksi MTB atau MDR TB pada kondisi DM atau no-DM?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum:

Mengetahui perbedaan respon imun TLR4, CD4 dan CD8 antara DM dan Non-DM yang terinfeksi MTB dan TB MDR

1.3.2 Tujuan khusus:

1. Mengatahui perbedaan respon imun TLR4, CD4 dan CD8 antara DM dan Non-DM.
2. Mengetahui perbedaan korelasi GD, TLR4, CD4 dan CD8 antara kondisi DM dan Non-DM?
3. Mengetahui perbedaan pertumbuhan kuman (BL) TB antara pada kondisi DM dan Non-DM dan antara MTB dan MDR TB.

4. Mengetahui perbedaan TLR4, CD4, dan CD8 serum a yang terinfeksi MTB atau MDR TB antara kondisi DM dan non-DM, maupun perbedaannya antara MTB dan MDR TB pada masing-masing kondisi.
5. Mengetahui perbedaan korelasi kadar glukosa dengan TLR4, CD4 dan CD8 serum antara infeksi MTB atau MDR TB pada kondisi DM atau non-DM.
6. Mengetahui perbedaan korelasi TLR4, CD4 dan CD8 serum antara infeksi MTB atau MDR TB pada kondisi DM atau non-DM.
7. Mengetahui korelasi korelasi TLR4, CD4 dan CD8 serum dengan BL antara infeksi MTB atau MDR TB pada kondisi DM atau no-DM.

1.4 Manfaat penelitian

1. Secara klinis memberikan informasi tentang imunologi TB pasien dengan MDR dan TB MDR dengan Diabetes Melitus.
2. Memberikan gambaran tentang hubungan imunologi dengan banyaknya kuman (Bakterial load) , kesembuhan/ konversi M. TB MDR dan TB MDR dengan Diabetes Melitus.
3. Untuk kepentingan pelayanan dapat memberikan gambaran biomarker TLR 4, CD4 dan CD8 pada pasien TB MDR dan TB MDR dengan Diabetes Melitus.
4. Untuk kepentingan pelayanan sebagai informasi pentingnya menjaga kadar gula darah tetap dalam batas normal untuk menghindari terjadinya infeksi TB yang MDR, tingginya bacterial load atau menderita TB yang lebih berat dan kecenderungan lebih mudah terjadinya MDR TB
5. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dipakai acuan oleh para klinisi dalam memberikan edukasi kepada penderita tuberkulosis paru dengan DM maupun tanpa DM agar dapat menjaga kualitas hidupnya dengan jalan mengontrol kadar gula darah sehingga memperlambat terjadinya kerusakan paru yang berlebih akibat dari gangguan respon imun seluler khususnya proses fagositosis.
6. Bagi Institusi pendidikan dapat memberikan gambaran dan pengetahuan tentang pentingnya biomarker TLR 4, CD4 dan CD8 pada TB MDR dan TB MDR dengan Diabetes Melitus

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis

2.1.1 Patogenesis tuberkulosis paru

Tuberkulosis paru pada manusia terutama disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (M. tb) yang biasanya ditularkan oleh *droplet nuclei* berukuran 1-5 μm . Fase primer TB paru dimulai dengan inhalasi basil tuberkel yang akan menempel pada saluran napas atau jaringan paru. Sebagian besar basil terjebak pada bagian atas saluran napas dimana terdapat sel goblet yang mensekresi mukus. Mukus akan menangkap substansi asing dan silia pada permukaan sel yang secara konstan menyapu mukus dan partikel yang terjebak di dalamnya terdorong ke atas untuk dikeluarkan. Sistem ini merupakan pertahanan fisik awal untuk mencegah infeksi pada seseorang yang terpapar TB. (Knechel NA et al, 2009)

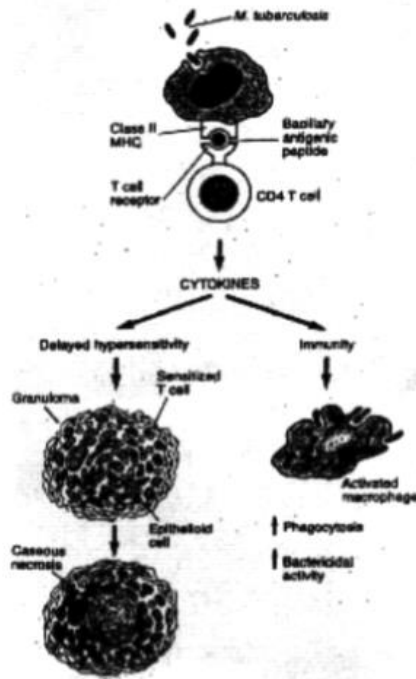
Bakteri pada droplet yang dapat melewati sistem mukosiliar dan mencapai alveoli dengan cepat akan dikelilingi dan ditelan makrofag alveolar. Makrofag sebagai pertahanan lini berikutnya adalah bagian sistem imun *innate* dan membuat tubuh dapat merusak mikobakterium dan mencegah infeksi. Makrofag adalah sel fagositik yang selalu tersedia dan dapat melawan banyak patogen tanpa memerlukan pajanan sebelumnya terhadap patogen tersebut. Sesudah ingesti oleh makrofag, mikobakteria membelah diri secara lambat, dengan pembelahan sel setiap 25-32 jam. Proses awal ini melibatkan enzim proteolitik dan sitokin oleh makrofag sebagai usaha degradasi bakteri. Pelepasan sitokin menarik limfosit T ke tempat infeksi, sel tersebut merupakan *cell-mediated immunity* (CMI). Makrofag kemudian mempresentasikan antigen mikobakterium ke sel T *helper* 1 (Th 1) melalui *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II. Sel T adalah

mediator utama pertahanan imun melawan *M. tb*. Sel T terdiri dari limfosit T *helper*, disebut juga *cluster of differentiation 4* (CD4) karena mempunyai molekul CD4⁺ pada permukaannya, jumlahnya 65% dari limfosit T darah tepi. Sebagian lainnya (35%) berupa limfosit T supresor atau sitotoksik yang mempunyai molekul CD8⁺ pada permukaannya dan sering disebut CD8. Sel T *helper* (CD4) berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel T helper 1 (Th1) dan sel T *helper* 2 (Th2). Subset sel T tidak dapat dibedakan secara morfologik tetapi dapat dibedakan dari sitokin yang diproduksinya (Van Crevel 2002).

Sel Th1 akan mensekresi sitokin tipe 1 meliputi interleukin 2 (IL-2), IL-12 dan interferon-gamma (IFN- γ) yang akan mengaktifkan makrofag sehingga dapat menghancurkan bakteri yang telah difagosit. Jika bakteri tetap hidup dan melepas antigennya ke dalam sitoplasma maka akan merangsang sel CD8 yang bersifat sitolitik dan melisiskan makrofag. Sitokin IFN- γ juga merangsang sekresi TNF- α oleh sel makrofag. Sel Th2 memproduksi sitokin tipe 2 antara lain IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 dan IL-10 yang akan menghambat proliferasi sel Th1, sebaliknya sitokin tipe 1 menghambat produksi dan pembebasan sitokin tipe 2. Lipoarabinomannan (LAM) sebagai substansi aktif pada dinding sel bakteri merangsang makrofag memproduksi TNF- α . Respon *delayed-typed hypersensitivity* (DTH) ditandai dengan peningkatan sensitivitas makrofag tidak teraktivasi yang merupakan tempat tumbuh bakteri yang baik terhadap efek toksik TNF- α sehingga perlu dihancurkan untuk menghambat proliferasi bakteri lebih lanjut (Ramanurti T et al 1999) Proses imun awal berlanjut untuk 2 sampai 12 minggu, mikobakterium terus berkembang sampai mencapai jumlah yang cukup untuk mendapatkan respons CMI yang akan terdeteksi oleh tes kulit. (Knechel et al 2009)

Interaksi sel T dan makrofag adalah penting. Sel T tersensitisasi oleh makrofag melalui monokin. Sel T melalui limfokin berinteraksi dengan makrofag melalui 2 cara (Ramanurti et al, 1999) (Gambar 1)

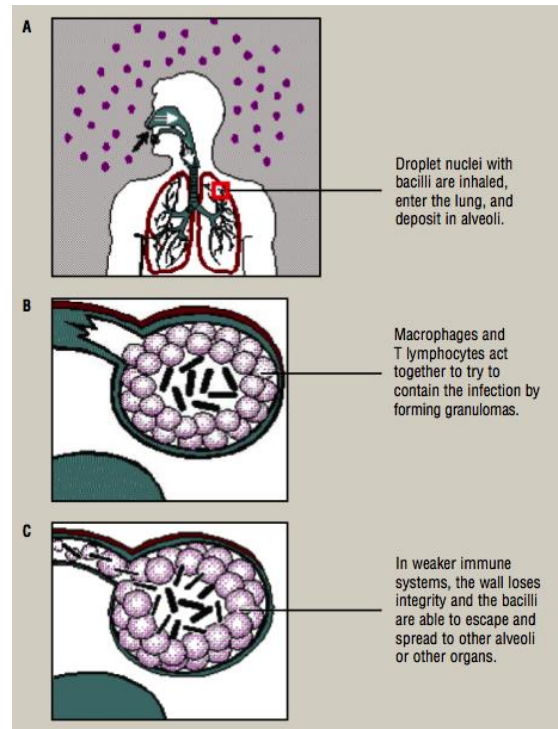
1. Sel T *helper* CD4 mensekresi IFN- γ yang akan mengaktivasi makrofag dan makrofag yang teraktivasi berkembang fungsi bakterial melalui perantara nitrogen reaktif yang membunuh mikobakterium intraseluler. Hal ini berkaitan dengan pembentukan granuloma sel epiteloid dan pembersihan mikobakterium.
2. Sel T supresor CD8 memusnahkan makrofag yang terinfeksi oleh basil menghasilkan pembentukan granuloma kaseosa. Hipersensitivitas tipe lambat (tipe IV) menjelaskan kerusakan yang
3. disebabkan organisme pada jaringan dan juga timbulnya resistensi terhadap organisme



Gambar 1 Kronologi perjalanan infeksi tuberkulosis

Dikutip dari Ramanurti et al 1999

Untuk seseorang yang CMI nya utuh, langkah pertahanan berikutnya adalah pembentukan granuloma di sekeliling M. Tb. (Gambar 2) Lesi nodular yang terbentuk dari akumulasi limfosit T dan makrofag membuat lingkungan mikro yang membatasi replikasi dan penyebaran mikobakteri. Lingkungan ini merusak makrofag dan memproduksi nekrosis solid awal pada pusat lesi. Selama 2-3 minggu lingkungan nekrotik menyerupai perkijuan yang sering mengarah ke nekrosis kaseosa yang ditandai oleh kadar oksigen yang rendah, pH rendah dan nutrisi terbatas. Kondisi ini membatasi pertumbuhan lebih lanjut dan menjadi laten. Lesi pada seseorang dengan sistem imun adekuat biasanya akan menjadi fibrosis dan kalsifikasi yang berhasil mengontrol infeksi. (Schluger NW, et al 1998)



Gambar 2. infeksi tuberkulosis

Dikutip dari (Knechel NA et al 2009)

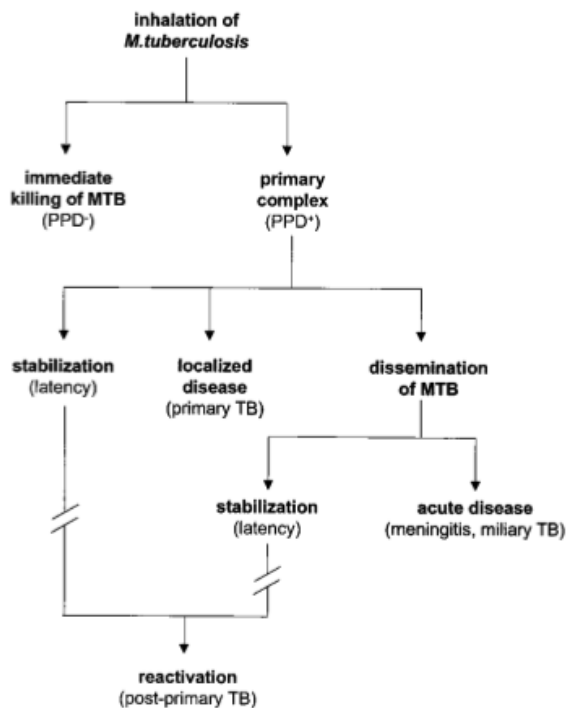
Bila mikobakteri menetap di parenkim paru akan membentuk sarang pneumonia kecil dan disebut sarang primer atau afek primer yang dapat terjadi di semua bagian paru. Dari sarang primer akan terjadi peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal). Peradangan tersebut diikuti oleh pembesaran kelenjar getah bening di hilus (limfadenitis regional). (Knechel NA et al 2009)

Sarang primer bersama dengan limfangitis regional disebut kompleks primer yang akan menjadi :

1. Sembuh tanpa bekas
2. Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas, sebagian kecil (10%) dapat terjadi reaktivasi karena bakteri yang dormant.
3. Menyebar dengan cara perkontinuitatum, bronkogen dan limfogen

Perkembangan infeksi tergantung kemampuan makrofag mengendalikan proliferasi dan penyebaran bakteri TB. Pada sebagian

besar subyek yang terinfeksi basil tuberkel, lesi primer dalam paru akan membaik karena pengaruh pertahanan seluler atau CMI. Pada beberapa subyek akan menjadi progresif karena kemampuan respon imun yang lemah sehingga tidak mampu mengendalikan penyebaran bakteri TB. Mereka akan menderita TB beberapa minggu sampai bulan sesudah infeksi primer yang ditandai oleh granulomatosa atau kavitas. Tuberkulosis pasca primer disebabkan oleh reaktivasi penyakit, dapat diakibatkan oleh penekanan imun oleh berbagai penyebab termasuk malnutrisi, alkoholisme, keganasan, silikosis, AIDS dan diabetes melitus.^{7,9} Tuberkulosis pasca primer dimulai dengan sarang dini pada segmen apikal lobus superior maupun inferior yang akan diresorpsi kembali dan sembuh tanpa bekas, meluas dan segera menyembuh atau meluas dan membentuk jaringan keju dan kavitas. Lesi ini dapat meluas dan menyebar ke organ tubuh lain seperti pada tuberkulosis primer (gambar 3). (Knechel NA et al 2009



Gambar. 3 Perjalanan infeksi tuberkulosis

Dikutip dari (Schluger NW et al 1998)

Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. Berdasarkan Riskesdas 2018, prevalensi pasien DM di Indonesia pada penduduk berusia ≥ 15 tahun mengalami peningkatan dari 1,5% pada tahun 2013 menjadi 2% pada tahun 2018. Di propinsi DKI Jakarta, khususnya, memiliki prevalensi penderita DM tertinggi sebesar 3,4%. Terdapat dua mekanisme yang dianggap dapat menjelaskan terjadinya diabetes. Pertama adalah jalur poliol. Berdasarkan teori ini, glukosa diubah menjadi sorbitol oleh enzim *aldose reductase* yang dianggap sebagai racun dan menjadi akar dari semua komplikasi yang terjadi. Jalur kedua adalah pembentukan produk akhir dari glikosilasi (*advanced glycosylation end-products*, AGEs). Teori kedua ini menunjukkan bahwa glukosa berikatan dengan protein, lipid, dan asam nukleat, meningkatkan AGEs dan mengubah fungsinya. Selanjutnya, ikatan antara glukosa dengan hemoglobin, kolagen, atau albumin tersebut dapat menyebabkan komplikasi tersendiri pada masing-masing organ tergantung pada organ mana AGEs terdeposit, misalnya pada ginjal, sistem saraf, sistem vaskular, atau retina. Diagnosis DM harus didasarkan pada hasil 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 menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes. Tujuan penatalaksanaan meliputi: 1. Tujuan jangka pendek: menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut; 2. Tujuan jangka panjang: mencegah dan menghambat progresivitas

penyulit mikroangiopati dan makroangiopati; 3. Tujuan akhir pengelolaan adalah turunya morbiditas dan mortalitas DM.

Pilar tatalaksana DM dimulai dengan pendekatan non-farmakologis, yaitu pembertian edukasi, perencanaan makan/ terapi nutrisi medik, kegiatan jasmani dan penurunan berat badan apabila terdapat berat badan berlebih atau obesitas. Bila langkah-langkah pendekatan non-farmakologis tersebut belum mampu mencapai sasaran pengendalian DM, maka dilanjutkan dengan penambahan terapi medikamentosa

2.2 TB dan Diabetes Melitus

Tuberkulosis (TB) sama tuanya dengan kehidupan manusia dan sejarah TB terus berjalan seiring peradaban manusia. Sejak berabad lalu prevalensi TB masih menjadi ancaman kesehatan yang terus berlangsung. Hubungan TB dengan diabetes melitus (DM) telah dilaporkan sejak berabad lalu oleh Avicenna (Ibnu Sina 980-1037) yang menyatakan bahwa diabetes sering disertai *phthisis*. Pada era sebelum insulin, kematian pasien DM yang bukan disebabkan koma diabetik sering diakibatkan oleh TB. (Ramanurti et al, 1999)

Diabetes melitus adalah suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah (hiperglikemia) akibat defek sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemia merupakan kondisi berupa peningkatan kadar gula darah di atas normal. Hiperglikemia dapat ditemukan pada berbagai kondisi termasuk pada penyakit diabetes melitus (DM). Hiperglikemia dan diabetes yang dibahas pada tulisan ini adalah yang terkait dengan DM tipe 2 karena tipe ini merupakan bentuk DM yang paling sering terjadi. Saat ini terdapat kecenderungan peningkatan insidensi DM tipe 2 di berbagai negara Saat ini terdapat kecenderungan peningkatan insidensi DM tipe 2 di berbagai negara. Di Indonesia, WHO memperkirakan kenaikan kasus DM tipe 2 dari 8,4 juta di tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta di tahun 2030. *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi kenaikan jumlah kasus DM di Indonesia dari 9,1 juta di

tahun 2014 menjadi 14,1 juta di tahun 2035. Hiperglikemia kronik berhubungan dengan kerusakan, disfungsi dan gangguan berbagai organ khususnya mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah. Saat ini terdapat kecenderungan peningkatan insidensi DM tipe 2 di berbagai negara. Di Indonesia, WHO memperkirakan kenaikan kasus DM tipe 2 dari 8,4 juta di tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta di tahun 2030. *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi kenaikan jumlah kasus DM di Indonesia dari 9,1 juta di tahun 2014 menjadi 14,1 juta di tahun 2035. Diabetes melitus baik yang tergantung insulin maupun tidak tergantung insulin meningkat di negara berkembang khususnya di Asia dimana TB menjadi endemik dan dihubungkan dengan berbagai komplikasi. (Prasad CE, et al 1999) Peningkatan kasus DM di dunia merupakan tantangan dalam pengendalian TB. Pasien dengan DM berisiko tiga kali lipat untuk terinfeksi TB. Diabetes tidak terkontrol berhubungan sangat kuat dengan penyakit kardiovaskular, penyakit retina dan peningkatan risiko infeksi lain. Penderita diabetes khususnya yang tergantung insulin dan yang tidak terkontrol dipertimbangkan sebagai suatu kondisi imun yang terganggu atau *immunocompromised*, walaupun tidak mudah menggolongkan secara jelas sebagai defisiensi imunologik. (Prasad CE, et al ,1999)

Diabetes melitus merupakan penyakit yang memiliki dampak serius bagi sistem kesehatan. Diabetes melitus ditandai dengan kadar gula darah yang tinggi akibat ketidakmampuan sel beta pankreas untuk memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup atau ketidakmampuan penggunaan insulin oleh sel tubuh. Diabetes melitus terbagi menjadi 3 tipe yaitu DM tipe 1, DM tipe 2 dan diabetes gestasional. Sekitar 90% dari seluruh kasus DM merupakan DM tipe 2. Peningkatan total kasus DM tipe 2 di berbagai negara telah menjadi perhatian khusus di seluruh dunia. Perkembangan sektor ekonomi serta urbanisasi turut berkontribusi terhadap peningkatan kasus DM. Cina, India dan Amerika merupakan tiga negara dengan jumlah kasus terbesar di dunia. Pada tahun 2017 terdapat sekitar 462 juta orang atau 6,28% dari populasi dunia yang menderita DM tipe 2 dengan jumlah kematian mencapai satu juta jiwa. Hal ini membuat DM menjadi penyebab

kematian nomor sembilan di dunia setelah sebelumnya menempati urutan ke-18 pada tahun 1990. Diabetes melitus tipe 2 merupakan faktor risiko untuk terjadinya TB. Pada keadaan normal, tubuh memiliki mekanisme tersendiri sebagai pertahanan terhadap invasi patogen seperti sawar alamiah (kulit dan mukosa) atau melalui produksi *reactive oxygen species* (ROS), sitokin dan kemokin. Pada DM terjadi gangguan pada respon imun pejamu. Selain kerusakan sawar alami akibat neuropati, DM tipe 2 juga dapat memengaruhi imunitas selular melalui defisiensi insulin dan hiperglikemia. Beberapa mekanisme yang melatarbelakangi hal ini antara lain adalah penurunan produksi sitokin, gangguan pada proses fagositosis, disfungsi berbagai sel imun serta kegagalan dalam eliminasi mikroba (Berbudi et al 2019). Respon imunologik yang menurun pada seseorang memudahkan berkembangnya penyakit infeksi termasuk *Mycobacterium tuberculosis*. Hiperglikemia menyebabkan gangguan fungsi netrofil dan monosit sehingga kemotaktik, fagositosis dan daya bunuh bakteri menurun. Kemungkinan penyebab meningkatnya insiden tuberkulosis paru pada pengidap diabetes akibat defek fungsi sel imun dan mekanisme pertahanan pejamu. Mekanisme yang mendasari terjadinya hal tersebut masih belum dapat dipahami hingga saat ini, meskipun telah terdapat hipotesis mengenai peran sitokin sebagai suatu molekul yang penting dalam mekanisme pertahanan manusia terhadap TB. Selain itu, ditentukan juga oleh aktivitas bakterisid leukosit yang berkurang pada pasien DM, terutama bagi mereka yang mempunyai kontrol gula darah yang buruk. Diabetes dapat meningkatkan risiko berkembangnya TB melalui mekanisme langsung yang berkaitan dengan hiperglikemia dan insulinopenia selular, maupun mekanisme tidak langsung pada fungsi makrofag dan limfosit. Orang dengan DM memiliki risiko 3x lipat lebih tinggi berkembangnya TB aktif dibandingkan orang tanpa diabetes⁸ dan TB paru merupakan komplikasi tersering ke-9 pada DM.

Defek intrinsik pada sel mononuklear dan monosit pada individu dengan DM mengakibatkan sekresi interleukin 1 (IL-1) dan IL-6 yang lebih sedikit dibandingkan individu tanpa DM. Peningkatan proses glikasi dapat

menghambat produksi IL-10 oleh sel mieloid, *interferon gamma* (IFN- γ) dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) oleh sel T, serta menurunkan ekspresi *major histocompatibility complex class I* (MHC-I) pada permukaan sel mieloid. Proses glikasi pada imunoglobulin terjadi pada pasien DM dengan hemoglobin terglikasi (HbA1C) yang tinggi. Beberapa studi menunjukkan bahwa tidak terjadi gangguan fungsi proliferasi serta respon dari limfosit CD4 ketika HbA1C <8.0% (Alves et al 2012). Kadar insulin yang tinggi berhubungan dengan penurunan rasio T helper 1 (Th1) terhadap Th2 dan penurunan rasio IFN- γ terhadap IL-4, sedangkan kadar IFN- γ diketahui berkorelasi negatif terhadap kadar HbA1C (Al-Rifai 2017). Diabetes melitus tipe 2 berhubungan dengan respon pengobatan TB yang lebih lama serta mortalitas yang lebih tinggi. Salah satu teori yang dikemukakan berhubungan dengan perubahan farmakokinetik obat antituberkulosis (OAT) akibat perubahan metabolisme yang terjadi pada DM tipe 2. Obat antituberkulosis tertentu memiliki konsentrasi plasma yang lebih rendah pada pasien DM tipe 2 dibandingkan pasien tanpa DM sehingga pasien dengan DM tipe 2 lebih berisiko untuk mengalami kegagalan pengobatan, kekambuhan hingga resistansi. Di sisi lain, disglukemia dapat terjadi pada pasien TB akibat terjadinya perubahan pada sistem endokrin, metabolik dan imunitas pejamu. Beberapa penelitian menyatakan diabetes menjadi faktor risiko TB dan menyebabkan mortalitas tinggi. Frekuensi TB pada penderita DM dilaporkan 3 kali sampai 10 kali lebih tinggi dibandingkan non diabetik. Sebagian besar penderita DM mengalami peningkatan reaktivasi lesi TB karena itu memerlukan insulin dosis lebih tinggi. Peningkatan risiko yang lebih tinggi terdapat pada dewasa muda dan populasi dengan insidens TB tinggi. Jika diabetes menjadi faktor risiko TB hal ini menjadi konsekuensi penting kontrol TB dan perawatan pasien sebagaimana komorbiditas diabetes dihubungkan dengan meningkatnya TB (Jeon CY et al 2008).

Faktor komorbid seperti diabetes melitus tipe 2 akan lebih mudah menyebabkan pasien terinfeksi tuberkulosis terutama MDR-TB. Hal ini disebabkan karena menurunnya imunitas selular pasien yang mengakibatkan reaktivasi infeksi TB primer dan kejadian resisten terhadap

obat-obatan antituberkulosis. Diabetes melitus akan meningkatkan risiko terjadinya tuberkulosis 3 kali lipat. Suatu studi prospektif pada usia tua menunjukkan bahwa terjadi peningkatan risiko pasien diabetes melitus yang tidak terkontrol dengan kadar HbA1c > 7%. (Crofton et al, 1997) Pengobatan tuberkulosis harus diimbangi dengan kontrol gula darah yang baik (Dye et al 1999).

2.2.1 Perubahan sistem imun pada diabetes melitus

Penurunan sistem imun yang terjadi pada DM menyebabkan peningkatan virulensi dari mikroorganisme patogen. Disfungsi sistem imun pada DM berhubungan dengan kadar gula darah puasa >120 mg/dl atau HbA1C >6,5%(Al-Rifai RH, et al 2017) Resistansi insulin pada DM tipe 2 berhubungan dengan obesitas, kurangnya aktivitas fisis dan penuaan. Resistansi insulin kronik dapat menyebabkan berbagai komplikasi makrovaskular seperti aterosklerosis atau komplikasi mikrovaskular seperti nefropati, neuropati dan retinopati. Diabetes juga dapat meningkatkan risiko infeksi pada saluran pernapasan bawah, saluran kemih, kulit dan jaringan lunak. Sekitar 70-80% kasus TB merupakan TB paru. Penurunan sistem imun turut membantu penyebaran MTb secara hematogen sehingga risiko terjadinya TB ekstraparu meningkat. Pada individu dengan DM terjadi gangguan respon imun berupa penurunan kemotaksis, fagositosis dan presentasi antigen Mtb yang memengaruhi proliferasi serta fungsi dari sel T (Alves C et al 2012). Kejadian infeksi pada DM meningkatkan beban ekonomi akibat tingginya biaya perawatan serta komplikasi yang dapat terjadi. Defek intrinsik pada sel mononuklear dan monosit pada individu dengan DM mengakibatkan sekresi interleukin 1 (IL-1) dan IL-6 yang lebih sedikit dibandingkan individu tanpa DM. Peningkatan proses glikasi dapat menghambat produksi IL-10 oleh sel mieloid, *interferon gamma* (IFN- γ) dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) oleh sel T, serta menurunkan ekspresi *major histocompatibility complex class I* (MHC-I) pada permukaan sel mieloid. Proses glikasi pada imunoglobulin terjadi pada

pasien DM dengan hemoglobin terglikasi (HbA1C) yang tinggi. Beberapa studi menunjukkan bahwa tidak terjadi gangguan fungsi proliferasi serta respon dari limfosit CD4 ketika HbA1C <8. 0%(Alves C et al 2012). Pada sebuah studi *in vitro*, sel mononuklear darah perifer atau *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) yang terpajan kadar gula yang tinggi menunjukkan penurunan produksi IL-2, IL-10 dan IL-6 yang berfungsi dalam respon imun adaptif dengan cara menginduksi produksi antibodi dan perkembangan sel T efektor. Biakan PBMC pada subjek DM menunjukkan kadar IL-12 dan IFN- γ yang lebih rendah dibandingkan subjek sehat pascainfeksi *Burkholderia pseudomallei*. Pada dasarnya, IL-12 dan IFN- γ membantu dalam penurunan konsentrasi bakteri pada PBMC sehingga penurunan produksi sitokin ini pada diabetes dapat mengganggu respon imun terhadap pengendalian pertumbuhan bakteri selama infeksi berlangsung. Dengan demikian, hiperglikemia pada diabetes merupakan salah satu faktor yang dapat menurunkan aktivitas makrofag dan leukosit dalam mengeliminasi patogen (Barbudi A et al 2019). Obesitas dan DM tipe 2 memiliki kemiripan terkait berbagai perubahan yang terjadi pada sel T sehingga berpengaruh terhadap gangguan metabolik. Berbagai perubahan ini antara lain adalah peningkatan jumlah sel T CD45+, pergeseran leukosit ke arah fenotip proinflamasi dan penurunan jumlah sel T regulatorik (Treg). Pasien dengan DM tipe 2 dan obesitas mengalami disregulasi pada homeostatik sel T, polarisasi makrofag yang abnormal serta disfungsi pada sel *natural killer* (sel NK) sehingga lebih rentan untuk mengalami infeksi. Pada kondisi hiperglikemia, terjadi penurunan mobilisasi leukosit *polymorphonuclear* (PMN), kemotaksis dan aktivitas fagositik. Kondisi hiperglikemia menurunkan fungsi antimikroba dengan cara menghambat *glucose-6-phosphate dehydrogenase* (G6PD), peningkatan apoptosis leukosit PMN dan menurunkan migrasi leukosit PMN melalui endotelium (Alves et al 2012) Gangguan metabolik yang terjadi pada pasien DM tipe 2 dapat mengganggu fungsi dan diferensiasi berbagai komponen yang ada pada imunitas bawaan dan imunitas adaptif. Fagositosis yang efisien

dan presentasi antigen kepada sel imun adaptif merupakan dua kejadian penting yang berperan dalam aktivasi respon imun yang dapat menghambat pertumbuhan MTb pada tahap awal. Monosit pada individu normal dengan DM memiliki keterikatan dengan MTb yang lebih rendah jika dibandingkan dengan individu tanpa DM. Gangguan ini disebabkan oleh perubahan pada monosit dan serum opsonin pada Mtb, terutama komplemen C3 yang berperan pada proses opsonisasi dan induksi lisis mikroorganisme serta menjadi perantara untuk terjadinya fagositosis oleh makrofag dan neutrofil. Aktivasi sistem komplemen juga berperan sebagai sinyal sekunder saat terjadinya maturasi limfosit B dan produksi antibodi. (Alves et al 2012) Hasil studi *in vitro* pada manusia ini juga ditemukan pada mencit dengan DM kronik sehingga didapatkan penurunan ambilan Mtb oleh makrofag alveolar pada dua bulan pertama periode infeksi. Penurunan respon imun terhadap Mtb ini berkontribusi terhadap peningkatan risiko TB pada pasien DM (Restrepo B et al 2016)

Kadar insulin yang tinggi berhubungan dengan penurunan rasio T helper 1 (Th1) terhadap Th2 dan penurunan rasio IFN-gama terhadap IL-4, sedangkan kadar IFN- γ diketahui berkorelasi negatif terhadap kadar HbA1C(Al-Rifai RH et al 2017).

Pada keadaan normal, tubuh memiliki mekanisme tersendiri sebagai pertahanan terhadap invasi patogen seperti sawar alamiah (kulit dan mukosa) atau melalui produksi *reactive oxygen species* (ROS), sitokin dan kemokin. Pada DM terjadi gangguan pada respon imun pejamu. Selain kerusakan sawar alami akibat neuropati, DM tipe 2 juga dapat memengaruhi imunitas selular melalui defisiensi insulin dan hiperglikemia. Beberapa mekanisme yang melatarbelakangi hal ini antara lain adalah penurunan produksi sitokin, gangguan pada proses fagositosis, disfungsi berbagai sel imun serta kegagalan dalam eliminasi mikroba. Hiperglikemia kronik yang disebabkan oleh defisiensi insulin absolut atau relatif mengganggu metabolisme pada penderita DM yang menyebabkan timbulnya gejala dan tanda klinis yang khas. Insulin adalah pengatur proses anabolik yang sangat penting. Berat dan durasi

hiperglikemia berhubungan erat dengan derajat beratnya komplikasi mikrovaskular dan neurologik. Komplikasi ini akan menambah risiko infeksi termasuk infeksi paru. Predisposisi infeksi paru didasarkan atas kondisi yang terlibat dengan mekanisme pembersihan normal dan gangguan fungsi sel imun paru (Ijubic S et al, 2004).

Fungsi netrofil dan makrofag pada sistim imun penderita DM seperti kemotaksis, perlekatan (adherence), fagositosis dan kemampuan membunuh mikroorganisme yang terfagositosis mengalami gangguan. Penurunan pemusnahan mikroba intrasel oleh radikal bebas, superoksida dan hidrogen peroksida “respiratory burst” juga terganggu. Timbulnya radikal bebas tergantung pada *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH). Jika lebih banyak glukosa yang memasuki sel, glukosa akan dimetabolisme oleh jalur polyol. Enzim aldose-reductase yang terlibat di jalur polyol pada metabolisme glukosa juga memerlukan NADPH. Karena kompetisi untuk NADPH ini, produksi radikal bebas dan pemusnahan intrasel akan berkurang (Ijubic S et al, 2004). Kadar komplemen serum dan limfosit T-4 juga berkurang pada diabetes. Perubahan pada subset limfosit T termasuk penurunan relatif pada limfosit T-*helper* dapat terganggu dengan pertahanan imun melawan infeksi. Sebagai respons terhadap infeksi dan pelepasan sitokin, terjadi resistensi insulin pada jaringan perifer yang menyebabkan peningkatan gula darah (Restrepo B, et al 2016).

Dampak tuberkulosis terhadap hiperglikemia

Pada individu dengan DM, pengendalian kadar gula darah dapat diperburuk oleh kondisi infeksi. Kadar gula darah yang tidak terkendali dapat meningkatkan risiko infeksi dan infeksi dapat memperburuk kendali kadar gula darah. Lingkungan hiperglikemik pada kondisi DM dapat meningkatkan virulensi patogen, menurunkan produksi interleukin, menyebabkan terjadinya disfungsi kemotaksis, disfungsi aktivitas fagositik, kerusakan fungsi neutrofil, glikosuria dan dismotilitas gastrointestinal dan saluran kemih. Dengan demikian, kadar gula darah

yang tinggi harus segera dikendalikan dan pengobatan seperti semula dapat diberikan setelah infeksi teratasi. (Seoelistijo SA et al 2015.)

Kondisi hiperglikemia pada pasien TB disebabkan oleh kondisi stres akut akibat perubahan pada sistem endokrin, metabolik dan imunitas pejamu. Infeksi TB atau non-TB dapat menyebabkan kondisi hiperglikemia stres melalui pelepasan hormon stres dan sitokin proinflamasi yang dapat meningkatkan produksi glukosa hepar dan resistansi insulin perifer. Namun, pada TB terjadi respon imun dan respon endokrin yang lebih lama akibat kondisi inflamasi yang terjadi sejak tahapan TB subklinis, TB simptomatis, selama mengonsumsi OAT hingga pascapengobatan. Seberapa jauh sakit TB dapat meningkatkan risiko terjadinya DM masih menjadi perdebatan hingga saat ini. Perkembangan status glikemik dari normal hingga menjadi DM memiliki beberapa tahapan. Pada beberapa individu, TB dapat mempercepat progresivitas normoglikemia untuk menjadi pre-DM atau DM. (Seoelistijo SA et al 2015). Hiperglikemia mengganggu fungsi netrofil dan monosit (makrofag). Hal ini penting pada pembatasan invasi oleh bakteri piogenik atau bakteri lain. Proses perlekatan dan fagositosis tergantung pada pengenalan molekul spesifik pada permukaan bakteri termasuk glikoprotein seperti komplemen dan IgG yang dihasilkan sebagai respon imun terhadap infeksi. Pergerakan sel fagositik ke tempat infeksi secara umum terganggu pada diabetik tetapi akan membaik dengan kontrol gula darah. (Prasad CE et al, 1999)

Hiperglikemia stres (*stress hyperglycemia*) merupakan keadaan disglukemia yang diakibatkan oleh berbagai penyebab akut seperti infeksi, trauma, pembedahan dan infark miokard. Hiperglikemia stres bersifat temporer dan umumnya mengalami perbaikan pascaresolusi dari keadaan akut yang mendasari. Hiperglikemia stres terjadi akibat rangsangan beberapa jalur sinyal pada tubuh termasuk sinyal yang mengatur pelepasan hormon kontraregulatorik seperti glukagon, hormon pertumbuhan, katekolamin, kortisol serta berbagai sitokin seperti TNF- α , IL-1 dan IL-6 (Magee MJ et al 2019)

Terdapatnya mikrosirkulasi yang sehat berperan penting terhadap infeksi. Perubahan fungsi endotel kapiler, kekakuan dari korpuskel sel darah merah dan perubahan kurva disosiasi oksigen yang terjadi sebagai hasil hiperglikemia kronik adalah beberapa faktor yang mempengaruhi kemampuan pejamu untuk melawan infeksi. Pada penderita DM lama, risiko mendapatkan infeksi lebih banyak dari non diabetik atau diabetik tanpa komplikasi. Asupan oksigen yang berkurang ke jaringan sebagai akibat perubahan mikrovaskular menjadi predisposisi infeksi oleh mikroorganisme anaerobik yang akan berkembang paling baik pada kondisi tersebut. (Ljubic S, et al 2004)

Cell mediated immunity sangat penting bagi imunitas pejamu. Sitokin adalah produk limfosit dan sel mononuklear yang memperlihatkan status aktif sel. Produksi interleukin-1, TNF dan IF-6 lebih rendah secara bermakna pada penderita DM dengan TB dibandingkan TB saja. Terdapat hubungan terbalik antara TNF dan *glycosylated haemoglobin* pada penderita DM dengan TB (Prasad CE et al,1999)

Defek intrinsik pada sel mononuklear dan monosit pada individu dengan DM mengakibatkan sekresi interleukin 1 (IL-1) dan IL-6 yang lebih sedikit dibandingkan individu tanpa DM. Peningkatan proses glikasi dapat menghambat produksi IL-10 oleh sel mieloid, *interferon gamma* (IFN- γ) dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) oleh sel T, serta menurunkan ekspresi *major histocompatibility complex class I* (MHC-I) pada permukaan sel mieloid. Proses glikasi pada imunoglobulin terjadi pada pasien DM dengan hemoglobin terglykasi (HbA1C) yang tinggi. Beberapa studi menunjukkan bahwa tidak terjadi gangguan fungsi proliferasi serta respon dari limfosit CD4 ketika HbA1C <8. 0% (Alves C 2012) Kadar insulin yang tinggi berhubungan dengan penurunan rasio T helper 1 (Th1) terhadap Th2 dan penurunan rasio IFN-c terhadap IL-4, sedangkan kadar IFN-c diketahui berkorelasi negatif terhadap kadar HbA1C(Al-Rifai RH et al 2017)

Selama infeksi TB dan sakit TB, makrofag akan menghasilkan *nitric oxide* (NO), ROS, mengaktivasi sel T dan sel NK serta terjadi pelepasan

sitokin proinflamasi dan antiinflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-10, IFN- γ dan TNF- α . Pelepasan sitokin inflamasi dapat mengaktivasi aksis hipotalamus-pituitari, meningkatkan pelepasan hormon pertumbuhan, tiroid, kortisol, prolaktin, katekolamin, estradiol, dopamin, epinefrin, norepinefrin yang menyebabkan peningkatan glukoneogenesis dan glikogenolisis di hati dan ginjal serta resistansi insulin di jaringan perifer sehingga memicu terjadinya hiperglikemia. Pelepasan sitokin proinflamasi juga dapat menurunkan produksi dehidroepiandrosteron dan testosteron yang berhubungan dengan resistansi insulin. Dalam konteks DM dan obesitas, peningkatan sitokin proinflamasi, ROS dan NO dapat mengaktifkan kaskade inflamasi yang menyebabkan resistansi insulin di jaringan perifer sehingga memicu terjadinya hiperglikemia. Mekanisme serupa juga dikatakan terjadi pada TB karena respon pejamu terhadap Mtb meningkatkan pelepasan sitokin proinflamasi, ROS dan NO. Mekanisme yang menjelaskan bagaimana TB dapat menyebabkan terjadinya DM pascapengobatan TB adalah melalui mekanisme hiperglikemia stres dan kadar gula darah yang tinggi secara persisten selama pengobatan TB berlangsung. Respon inflamasi berupa hiperglikemia stres yang kronik selama sakit TB dapat mempercepat terjadinya DM selama pengobatan atau pascapengobatan TB. Mekanisme lain yaitu perubahan epigenetik yang terjadi pada sel dan jaringan vaskular yang memengaruhi ekspresi gen proaterogenik bahkan pada kondisi normoglikemik sekalipun. (Seoelistijo SA et al 2015.)

2.2.2 PATOGENESIS TUBERKULOSIS PADA DIABETES MELITUS

Tuberkulosis paru sering menjadi komorbid pada diabetes dan menjadi penyebab resistensi insulin. Hal yang hampir sama, insidens diabetes diantara pasien TB paru lebih tinggi dibandingkan populasi normal. Saat penderita DM tidak memberikan respons terhadap terapi yang diberikan, harus dipikirkan kemungkinan tuberkulosis. Lemah,

berkeringat dan kehilangan berat badan sering ditemukan baik pada TB paru atau diabetes. Anoreksia pada diabetik dapat mencurigai adanya TB. Kemungkinan alasan tingginya kejadian TB pada DM adalah : (Jabbar A et al, 2006)

- a. Hiperglikemia memudahkan pertumbuhan, viabilitas dan penyebaran basil tuberkel,
- b. Gangguan keseimbangan elektrolit dan asidosis jaringan lokal yang memudahkan infeksi,
- c. Gangguan fagositosis dan imunitas selular pada penderita DM memudahkan penyebaran penyakit melebihi netralisasi antibodi pada sekresi bronkial
- d. Resistensi rendah yang diakibatkan kerusakan vaskular jaringan paru
- e. Gangguan keseimbangan nutrisi.

Dari penelitian yang dilakukan diketahui terdapatnya beberapa petunjuk penting TB pada diabetes diantaranya (Jabbar et al 1999):

- a. Kejadian TB paru lebih sering ditemukan pada diabetik dibanding populasi
- b. umum dan sebagian besar berusia 40 – 70 tahun,
- c. Durasi diabetes tidak mempunyai efek pada prevalensi TB paru,
- d. Insidens TB paru meningkat pada diabetik tidak terkontrol dan pada pasien dengan diabetes berat yang memerlukan insulin,
- e. Masalah diabetik dengan TB paru termasuk bentuk yang berat dan lebih agresif, tendensi lebih tinggi untuk kerusakan dan kavitas serta lebih sering resistens terhadap antituberkulosis (khususnya pasien dengan kontrol glikemik yang buruk). Gambaran foto torak tidak khas diantaranya keterlibatan lobus bawah dan bilateral atau multi lobus, insidens kavitas dan efusi pleura lebih tinggi pada penderita DM dibandingkan non DM. Malnutrisi berperan pada penurunan aktivitas metabolik makrofag dan produksi interleukin-1. Disfungsi hepatic dengan deplesi glikogen dan hipovitaminosis kemungkinan berperan

penting pada penyebab tuberkulosis pada penderita diabetik (Ramadurti, et al 1999)

Abnormalitas fungsi paru pada penderita DM berkontribusi pada klirens yang terlambat dan penyebaran infeksi pada pejamu. Infeksi basil tuberkel membawa perubahan lebih jauh pada sitokin, monosit-makrofag dan populasi sel T CD4/CD8. Keseimbangan limfosit T subset CD4 dan CD8 memainkan peran penting pada modulasi pertahanan pejamu melawan mikobakteri dan berpengaruh pada regresi TB aktif (Guptan A, et al 2000) Makrofag alveolar berperan penting pada eliminasi infeksi mikobakterial dalam kolaborasinya dengan limfosit. Pada pasien DM dengan TB, makrofag alveolar nya kurang teraktivasi. Pada penelitian 64 pasien DM dengan TB, depresi imunitas seluler dibuktikan dengan sedikitnya limfosit T dan kapasitas yang menurun untuk transformasi sel blast dibandingkan penderita TB saja. Produksi IFN oleh CD4 menurun pada pasien DM tidak terkontrol yang komorbid dengan TB dan akan kembali normal seiring terkontrolnya gula darah (Schluger NW et al 1998).

Beberapa penelitian menunjukkan defisiensi leukosit pada penderita DM. Ketoasidosis diabetik yang dikoreksi menghasilkan migrasi fagosit yang lebih baik. Defek fungsional fagosit tidak hanya pada ketoasidosis tetapi juga pada diabetik yang tidak terkontrol. Gula darah yang terkontrol baik akan mengembalikan defek fagosit. (Prasad CE et al,1999) meneliti fungsi leukosit diantara anggota keluarga penderita DM dan menyimpulkan bahwa *serum factor* berperan penting pada fungsi fagosit penderita DM. *Serum factor* tertentu secara kompetitif mengikat reseptor netrofil yang akan mencegah *complement mediated* fagositosis. Sheldon dan Bauer menjelaskan bahwa penyebaran infeksi yang luas, pembentukan granuloma dan reaksi serta reaktivasi fokus lama disebabkan oleh fase granulositik dari inflamasi yang tertinggal dan hilang (Prasad CE et al,1999).

Mekanisme nonimunologik yang berperan walaupun kecil adalah kerusakan kolagen dan elastin paru yang disebabkan glikosilasi dari hiperglikemia kronik. Hilangnya rekoil elastik pada DM tergantung insulin sesuai peningkatan usia dan dihubungkan dengan glikosilasi kolagen dan angiopati paru. Penurunan rekoil elastik membuat kolaps dinamik saluran napas. Pemeriksaan post mortem pada diabetik memperlihatkan penipisan epitel alveolar dan membran basal kapiler, emfisema sentrilobar dan mikroangiopati. Perubahan ini akan mempengaruhi mekanisme pertahanan paru. (Prasad CE et al,1999)

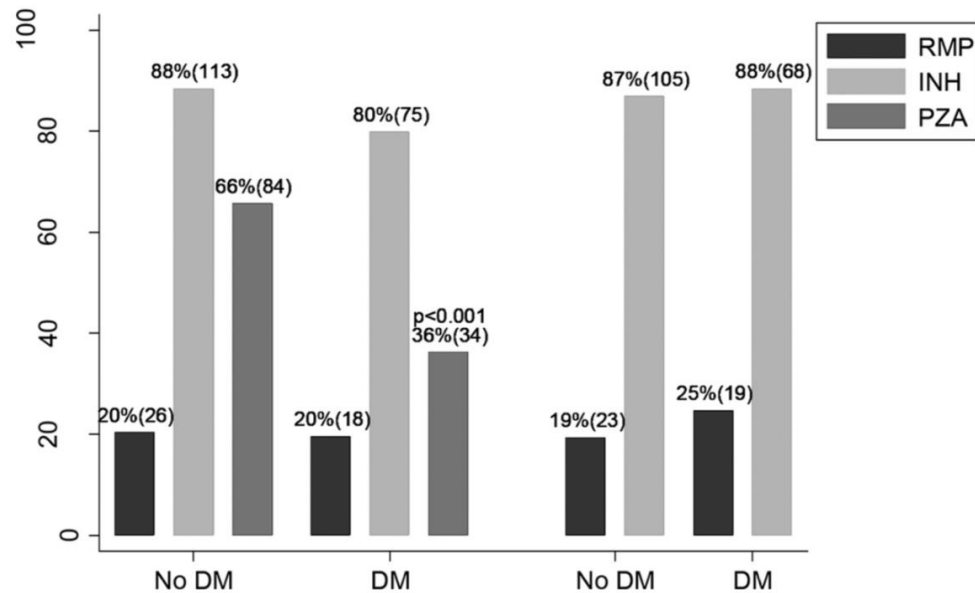
Efek diabetes terhadap farmakokinetik obat antituberkulosis

Terdapat beberapa studi yang menilai konsentrasi rifampisin pada pasien DM tipe 2, salah satunya adalah studi yang dilakukan Fonseca dkk. Pada studi ini didapatkan bahwa konsentrasi rifampisin pada plasma tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan kadar gula darah dan HbA1C pada pasien TB-DM. Pada kelompok TB-DM, median konsentrasi plasma rifampisin pada jam ke-2 berada di bawah kadar terapeutik yaitu $<8 \mu\text{g/mL}$. Namun, rendahnya konsentrasi plasma ini tidak berhubungan dengan luaran pengobatan karena seluruh pasien mengalami konversi sputum setelah 180 hari pengobatan (Fonseca AAD et al 2020)

Dalam menilai parameter farmakokinetik digunakan nilai konsentrasi maksimum/*maximum concentration* (C_{max}) untuk menghindari bias akibat tertundanya absorpsi OAT pada pasien DM (farmaDMTB). Kadar puncak atau C_{max} merupakan kadar tertinggi obat yang terukur di dalam darah, serum atau plasma. Area di bawah kurva atau *area under the curve* (AUC) adalah area yang menggambarkan fluktuasi kadar plasma sebagai fungsi waktu. Area di bawah kurva ini dapat digunakan untuk membandingkan kadar masing-masing plasma obat jika penentuan kecepatan eliminasinya tidak mengalami perubahan. (Alfarisi O et al 2018). Pada individu dengan atau tanpa DM, tidak ditemukan perbedaan

bermakna pada nilai C_{max} rifampisin. Hal serupa juga berlaku untuk HbA1C karena tidak ditemukan perbedaan bermakna pada nilai C_{max} untuk seluruh kategori HbA1C (<5,6% ; 5,7-6,5% ; >6,5%). Pada isoniazid didapatkan nilai C_{max} yang lebih rendah pada pasien TB-DM selama fase intensif, tetapi perbedaan ini tidak bermakna jika dilakukan penyesuaian terhadap usia, jenis kelamin dan berat badan. Pada isoniazid juga didapatkan peningkatan waktu yang dibutuhkan untuk mencapai C_{max} pada individu DM dibandingkan tanpa DM (OR=2. 10, $p=0,002$). Nilai C_{max} pada pirazinamid didapatkan lebih rendah pada individu dengan DM dibandingkan tanpa DM meskipun telah dilakukan penyesuaian terhadap usia, berat badan dan jenis kelamin. Pada model analisis multivariat, konsentrasi rifampisin dan isoniazid yang lebih tinggi memiliki korelasi positif terhadap waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya konversi biakan sementara pada pirazinamid terjadi hal sebaliknya (Alfarisi O et al 2018). Pada umumnya, target kadar terapeutik rifampisin, isoniazid dan pirazinamid dalam darah berturut-turut adalah 8 $\mu\text{g/mL}$, 3 $\mu\text{g/mL}$ dan 35 $\mu\text{g/mL}$. Namun, pada kondisi DM nilai C_{max} seluruh OAT berada di bawah target. Penelitian oleh Alfarisi dkk. mendapatkan bahwa pada kelompok dengan atau tanpa DM terdapat sekitar 79,3% subjek penelitian yang memiliki nilai C_{max} rifampisin di bawah target kadar terapeutik dan nilai ini tidak dipengaruhi oleh kadar HbA1C (Alfarisi O et al 2018). Pada studi lain di Indonesia didapatkan bahwa TB-DM memiliki konsentrasi plasma rifampisin yang secara bermakna lebih rendah dibandingkan TB tanpa DM. Pada analisis univariat, hal ini tidak dipengaruhi oleh usia atau jenis kelamin sementara berat badan berkorelasi negatif terhadap pajanan rifampisin baik di kelompok TB-DM maupun TB tanpa DM (Nijland HMJ et al 2006). Nilai C_{max} isoniazid yang berada di bawah target kadar terapeutik pada kelompok dengan atau tanpa DM terdapat pada sekitar 15% subjek penelitian. Selama fase intensif, nilai C_{max} isoniazid yang berada di bawah target kadar terapeutik terdapat pada 20,2% subjek TB-DM dan 11,7% subjek TB tanpa DM. Pada analisis multivariat didapatkan bahwa terjadi korelasi positif antara

konsentrasi rifampisin (HR 1,05 ; $p < 0,001$) dan isoniazid (HR 1,08 ; $p < 0,001$) terhadap waktu konversi biakan sputum pasien TB-DM. Diagram pada gambar 2 menjelaskan lebih detail mengenai target kadar terapeutik pada subjek TB-DM maupun tanpa DM. (Alfarisi O et al 2018)



Gambar 4. Proporsi pasien TB dengan atau tanpa DM yang mencapai target kadar terapeutik

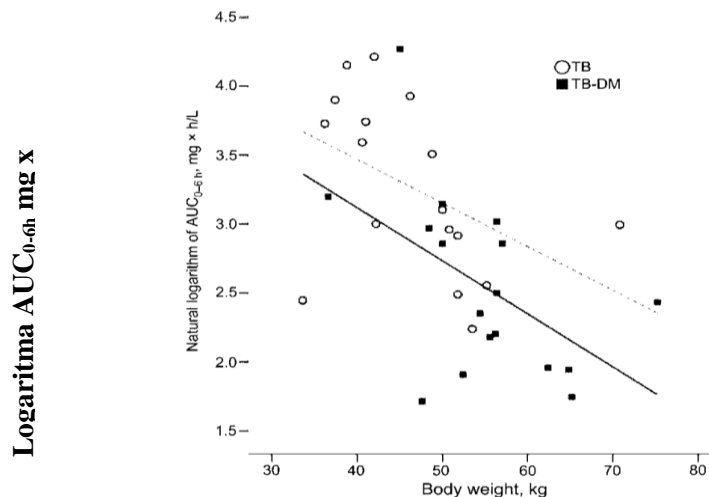
Dikutip dari (Alfarisi O et al 2018)

Farmakodinamik pirazinamid terdampak paling besar pada TB-DM. Terdapat sekitar 67% subjek TB tanpa DM dan 36% subjek TB dengan DM yang dapat mencapai target C_{max} pirazinamid. Konsentrasi pirazinamid juga mengalami penurunan seiring peningkatan nilai HbA1C. Temuan ini serupa dengan hasil penelitian lain yang mendapatkan nilai C_{max} pirazinamid dan isoniazid yang rendah pada TB-DM meskipun telah dilakukan penyesuaian terhadap berbagai perancu. (Kumar AKH et al 2017) Namun, pada analisis multivariat didapatkan bahwa C_{max} pirazinamid yang berada di atas target kadar terapeutik berhubungan dengan peningkatan waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya konversi pada biakan sputum (HR 0,96 ; $p < 0,001$). Hipotesis yang dikemukakan

terkait hal ini adalah bahwa pada kondisi TB-DM pirazinamid memiliki efek inhibisi terhadap protein PARP1 yang terlibat dalam aktivasi monosit dan sel T dalam berbagai respon inflamasi. (Alfarisi O et al 2018)

Sebuah penelitian yang dilakukan di Indonesia terhadap farmakokinetik rifampisin pada 17 pasien TB-DM mendapatkan bahwa pasien TB-DM memiliki C_{max} rifampisin yang secara bermakna lebih rendah dibandingkan pasien tanpa DM (3,49 mg/L vs 6,74 mg/L, $p=0,004$). Pajanan rifampisin dalam rerata geometrik dinyatakan dalam *area under the curve* yang dihitung sejak jam ke-0 hingga jam ke-6 pascakonsumsi obat (AUC_{0-6h}). Pada penelitian ini, rerata pajanan terhadap rifampisin (AUC_{0-6h}) pada pasien dengan TB-DM lebih rendah 53% dibandingkan pada pasien TB tanpa DM (Nijland HMJ et al 2006).

Persentase pasien yang mencapai konsentrasi rifampisin yang sesuai dengan nilai rujukan ($>8\text{mg/L}$) yaitu 5,9% pada pasien TB-DM dan 47% pada pasien TB tanpa DM. Pada penelitian ini sebesar 71% pasien TB-DM menggunakan obat hipoglikemik oral (OHO) pada saat pengukuran kadar rifampisin dalam plasma. Glibenklamid merupakan obat yang paling sering digunakan sedangkan insulin dan metformin merupakan obat yang paling jarang digunakan. Faktor yang tidak berpengaruh secara bermakna pada farmakokinetik rifampisin diantaranya adalah jenis kelamin dan usia. Berat badan memiliki korelasi negatif terhadap pajanan rifampisin ($r=-0,462$) dan hal ini sekaligus menegaskan bahwa rifampisin seharusnya diberikan sesuai dengan berat badan (gambar 3). Pada analisis regresi didapatkan bahwa perbedaan rerata gula darah puasa sebesar 4 mmol/L memberikan perbedaan pajanan terhadap rifampisin sebesar 61% pada pasien TB tanpa DM dibandingkan pasien TB-DM. (Nijland HMJ et al 2006).



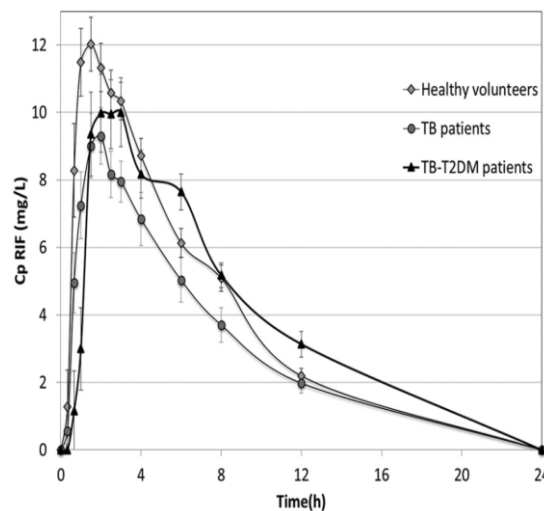
Gambar 5. Scatter plot yang menggambarkan hubungan AUC_{0-6h} dengan berat badan.

Dikutip dari (Nijland HMJ et al 2006).

Rendahnya konsentrasi rifampisin pada plasma dapat mengakibatkan kegagalan pengobatan serta meningkatkan risiko terjadinya resistansi obat. Kondisi DM dapat memengaruhi farmakokinetik OAT sehingga dibutuhkan penyesuaian dosis OAT baik pada pasien TB-DM atau pasien TB dengan berat badan yang tinggi. Penjelasan dibalik fenomena ini berkaitan dengan berbagai gangguan yang dapat terjadi pada pasien DM seperti gangguan pada proses absorpsi, distribusi, metabolisme hingga ekskresi obat (Nijland HMJ et al 2006). Gangguan absorpsi pada TB-DM dijelaskan oleh beberapa studi yang menunjukkan bahwa pasien TB-DM memiliki motilitas usus yang lebih rendah sehingga berpengaruh terhadap pengosongan lambung dan tingkat keasamannya (Medellín-Garibay SE et al 2015). Namun, hal ini tidak memengaruhi konsentrasi plasma pirazinamid dan etambutol karena tidak ditemukan perbedaan konsentrasi pada pasien TB-DM maupun TB tanpa DM (expo3). Di sisi lain, pasien TB-DM dengan berat

badan yang tinggi memiliki korelasi negatif terhadap konsentrasi plasma rifampisin ($r=-0,30$; $p=0,012$) dan isoniazid ($r=-0,33$; $p=0,005$) akibat peningkatan volume distribusi. (Babalik A et al 2013)

Jeda waktu saat pemberian obat dengan munculnya kadar senyawa bioaktif di sirkulasi sistemik disebut dengan *lag time* (T_{lag}). Peningkatan T_{lag} pada pasien TB-DM memiliki pengaruh yang cukup besar terhadap bioavailabilitas obat. Bioavailabilitas menggambarkan kecepatan dan jumlah obat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik sehingga bioavailabilitas obat berpengaruh terhadap efek terapeutik, aktivitas klinik dan aktivitas toksik obat. Pada penelitian di Meksiko oleh Garibay dkk. didapatkan bahwa waktu yang dibutuhkan rifampisin untuk masuk ke dalam darah adalah sebesar 30 menit pada pasien TB tanpa DM sedangkan pasien TB-DM memiliki durasi T_{lag} yang lebih panjang yaitu 40 menit ($p=0,04$). Rerata konsentrasi rifampisin pada plasma terhadap waktu dapat dilihat pada gambar 4 (Medellín Garibay SE et al 2015)



Gambar 6. Profil farmakokinetik rifampisin pada individu sehat, TB dan TB-DM pascakonsumsi obat kombinasi dosis tetap (KDT)

Dikutip dari (Medellín Garibay SE et al 2015)

Pada studi ini juga didapatkan bahwa kadar HbA1C npa yang lebih tinggi berhubungan dengan peningkatan T_{lag} sedangkan kadar gula darah puasa yang tinggi berhubungan dengan penurunan C_{max} . Kontrol

gula darah yang buruk dapat menyebabkan penurunan ikatan obat dengan albumin dan glikoprotein α -1 akibat glikosilasi plasma dan lepasnya obat dari asam lemak bebas karena kurangnya protein yang mengatur metabolisme. Pada TB dengan atau taDM didapatkan kadar limfosit CD8 dan sel *natural killer* (NK) yang rendah serta peningkatan konsentrasi TNF- α dan penurunan kadar IL-17 (Medellín Garibay SE et al 2015).

2.2.3 DIAGNOSIS

Gejala TB dan hasil uji tuberkulin pada penderita DM dibandingkan dengan populasi umum tidak ada perbedaan. Gambaran lesi TB penderita DM pada foto toraks tidak khas. Penelitian terdahulu menyimpulkan bahwa lesi TB pada penderita DM cenderung terjadi pada lobus tengah dan bawah berkisar antara 12 sampai 25 %. (Perez-Guzman C, et al, 2001) Yurteri dkk⁵⁰ mendapatkan hanya 3,5% pasien DM dengan komorbid TB yang mempunyai lesi di lapangan bawah paru yang kemungkinan merupakan hasil perforasi transbronkial dari nodus hilus dengan penyebaran ke lobus di dekatnya. (Yurteri G, et al 2001) Bacakoglu dkk menyimpulkan bahwa diabetes berhubungan dengan lesi di lapangan bawah paru hanya pada pasien usia lanjut. Perez-Guzman dkk mendapatkan hasil serupa, lesi paru bawah dan kavitas didapatkan pada penderita DM semua usia dan meningkat sesuai usia. Gambaran atipikal foto toraks TB paru pada penderita DM usia lanjut ini disebabkan karena abnormalitas imun. Diabetes menyebabkan penurunan aktivitas limfosit, jumlah monosit dan makrofag dengan abnormalitas aktivitas kemotaktik dan fagositik. Diabetes juga menyebabkan disfungsi leukosit polimorfonuklear dengan reduksi pada aktivitas bakterisidal. (Perez Gusman et al 2001) Ljubic dkk mendapatkan hasil yang berbeda, walaupun penelitian terdahulu menyimpulkan bahwa lesi TB pada penderita DM berada di lobus bawah, gambaran ini sudah tidak terbukti lagi. Keterlibatan multipel

lobus dapat terjadi pada penderita DM dan non DM, hanya saja pada penderita DM lebih sering terjadi kavitas dengan distribusi non segmental. (Ljubic S, et al 2004)

Perez-Guzman dkk memberikan penjelasan alternatif penyebab lesi TB di lobus bawah paru berdasarkan konsep multiplikasi *M. tb* yang lebih suka pada tekanan oksigen yang tinggi. Hal ini didukung dengan penemuan reaktivasi tuberkulosis lebih sering melibatkan lobus atas paru dimana PAO₂ paling tinggi. Penuaan meningkatkan ventilasi alveolar dan menurunkan perfusi sehingga VA/Q *mismatch* meningkat dan PAO₂ juga meningkat. Perubahan ini mempengaruhi lobus bawah lebih sering dibandingkan lobus atas karena pada lobus atas rasio VA/Q paling tinggi dan PAO₂ paling tinggi. Perubahan yang diinduksi usia mendukung multiplikasi *M. tb* pada zona bawah paru. Pada penderita diabetes, lesi paru bawah sering ditemukan meningkat seiring usia, hal ini mendukung fakta bahwa diabetes dan penuaan menjadi predisposisi perubahan radiologis pada pasien dengan TB. Penelitian lain menunjukkan DM menyebabkan abnormalitas histologis dan fungsional yang sering ditemukan pada usia lanjut. (Perez Gusman et al 2001)

2.3 TB MDR

Tuberkulosis (TB) merupakan penyebab terbesar penyakit dan kematian di dunia khususnya Asia dan Afrika. Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2006 terjadi 9,2 juta kasus TB (139 per 100.000 populasi), termasuk 4,1 juta kasus sputum basil tahan asam (BTA) positif dengan 1,7 juta kematian, diantaranya 0,7 juta kasus *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) positif dengan 0,2 juta kematian. Terdapat peningkatan dibandingkan tahun 2005 yang hanya 9,1 juta kasus TB, hal ini disebabkan pertumbuhan populasi di India, Cina, Indonesia, Afrika Selatan dan Nigeria. Prevalensi kasus TB tahun 2006 sekitar 14,4 juta kasus, *multidrug resistant* TB (MDR TB) 0,5 juta kasus, MDR TB kasus baru 23.353. Jumlah total kasus MDR TB baru yang diterapi tahun 2007 dan 2008 sekitar 50.000 (WHO 2008)

Hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) Indonesia tahun 2004 menunjukkan bahwa TB merupakan penyebab kematian nomor 3 setelah penyakit kardiovaskuler dan saluran pernapasan semua golongan umur dan nomor 1 golongan infeksi (Riskerdas 2004) Indonesia tahun 2006 prevalensi TB adalah 253/100.000 penduduk, angka kematian 38/100.000 penduduk, kasus TB baru didapatkan MDR TB 2% dan kasus TB yang telah diterapi didapatkan MDR TB 19% (WHO 2008) Penelitian di Jawa Tengah (Aditama TY et al 2008) menunjukkan kasus TB baru didapatkan MDR TB 1,71% dan TB yang telah diterapi didapatkan kasus MDR TB 14,29%.

Timbulnya resistensi obat dalam terapi TB khususnya MDR TB merupakan masalah besar kesehatan masyarakat di berbagai negara dan fenomena MDR menjadi salah satu batu sandungan pengendalian program TB. Pengobatan pasien MDR TB lebih sulit, mahal, banyak efek samping dan angka kesembuhannya relatif rendah (Aditama TY et al 2008). Penyebaran resistensi obat di berbagai negara tidak diketahui dan tatalaksana pasien MDR TB masih tidak adekuat. Suatu negara yang teridentifikasi resistensi obat TB, program pengendalian TB harus mengambil penilaian khusus ditujukan pada masalah tatalaksana pasien dengan mengadopsi strategi untuk mencegah penyebaran resistensi obat TB termasuk MDR TB. (WHO 2006)

2.3.1 DEFINISI TB MDR

Multidrug resistant TB (MDR TB) didefinisikan sebagai TB yang disebabkan *Mycobacterium Tuberculosis* (M. Tb) resisten *in vitro* terhadap isoniazid (INH) dan rifampisin (RIF) dengan atau tanpa resisten obat lainnya. Resistensi sesuai dengan kriteria laboratorium khusus. Terdapat 2 jenis kasus resistensi obat yaitu kasus baru dan kasus sudah diterapi sebelumnya. Kasus baru resisten obat TB yaitu terdapatnya strain M. Tb resisten pada pasien baru didiagnosis TB dan sebelumnya tidak pernah diterapi obat anti tuberkulosis (OAT) atau durasi terapi kurang 1 bulan. Pasien ini terinfeksi strain M. Tb yang telah resisten obat (resistensi primer). Kasus resisten obat TB yang telah

diobati sebelumnya yaitu terdapatnya strain M. Tb resisten pada pasien selama mendapatkan terapi TB sedikitnya 1 bulan. Kasus ini awalnya terinfeksi strain M Tb yang masih sensitif obat tetapi selama perjalanan terapi OAT timbul resistensi obat (resistensi sekunder / *acquired*) (Crofton SJ, et al, 1996).

Tanpa isolasi molekuler *finger printing* sulit membedakan apakah pasien yang telah diterapi sebelumnya terinfeksi strain M. Tb resisten obat yang terjadi karena reinfeksi dengan strain M. Tb yang telah resisten obat (resisten primer) atau strain M. Tb terjadi perubahan jadi resisten setelah pengobatan sebelumnya (resisten sekunder). Sehingga terminologi saat ini adalah resisten obat kasus baru dan kasus yang telah diterapi (Francis J et al,2004)

2.3.2 ETIOLOGI

Berdasarkan evolusi dan genetik

Sudut pandang mikrobiologi resistensi disebabkan mutasi genetik dan hal ini membuat obat tidak efektif melawan basil mutan. Mutasi terjadi secara spontan dan berdiri sendiri menghasilkan resistensi OAT. Sewaktu terapi OAT diberikan strain M. Tb tipe *wild* tidak terpajan. Diantara populasi M. Tb tipe *wild* ditemukan sebagian kecil mutasi resisten OAT. Dalam populasi strain tipe *wild* terdapat $3,5 \times 10^6$ resisten INH, $1,2 \times 10^8$ resisten RIF, $3,1 \times 10^5$ resisten etambutol (EMB) dan $3,8 \times 10^6$ resisten streptomisin (SM). Terdapat mutasi strain M. Tb resisten INH, RIF, PZA, SM, EMB dan fluoroquinolon (tabel 1). Resistensi lebih 1 OAT jarang disebabkan oleh genetik dan biasanya merupakan hasil penggunaan obat yang tidak adekuat. Sebelum penggunaan OAT sebaiknya dipastikan M. Tb sensitif terhadap OAT yang akan diberikan. Sewaktu penggunaan OAT sebelumnya individu telah terinfeksi dalam jumlah besar populasi M. Tb berisi organisme resisten obat. (Iseman MD, 1999)

Populasi strain M. Tb resisten mutan dalam jumlah kecil dapat dengan mudah diterapi regimen MDR TB. Terapi TB yang tidak adekuat menyebabkan proliferasi dan meningkatkan populasi strain resisten obat. Kemoterapi jangka pendek pasien resistensi obat menyebabkan strain lebih resisten terhadap obat yang digunakan atau sebagai efek penguat resistensi. Penularan strain resisten obat pada populasi juga merupakan sumber kasus resistensi obat baru. Meningkatnya ko-infeksi TB HIV menyebabkan progresi awal infeksi MDR TB menjadi penyakit dan peningkatan penularan MDR TB (Munsiff SS et al, 2002)

Tabel Mutasi gen

OAT	Mutasi		
	Gen	% Mutasi	Produk Gen
Isoniazid	katG	40 – 60 %	Katalase peroksidase
Isoniazid	– inhA	14 – 43 %	(aktivasi INH)
ethionamide	ahpC	10 %	Analog reduktase
Isoniazid	kasA	Tidak	(sintesis asam mycolic)
Isoniazid	rpoB	diketahui	Hidroperoksidase
Rifampin	pncA	> 96 %	reduktase
Pirazinamid	embB	72 – 97 %	Sintesa protein carrier
Etambutol	rpsL	47 – 65 %	Subunit RNA polimerase
Streptomisin	rrs	70 %	Pirazinamidase
Streptomisin	gyrA	70 %	Arabinosil transferase
Fluorokuinolon		75 – 94 %	Ribosomal protein S12 165 rRNA Subunit DNA gyrase A

Dikutip dari (Francis J et al 2004)

2.3.3 Faktor penyebab MDR TB

Banyak faktor penyebab MDR TB, beberapa analisis difokuskan pada ketidak patuhan pasien. Ketidak patuhan lebih berhubungan dengan hambatan pengobatan seperti kurangnya pelayanan diagnostik, obat, transportasi, logistik dan biaya pengendalian program TB (Munsiff SS et al, 2002). Survei global resistensi OAT mendapatkan hubungan antara terjadinya MDR TB dengan kegagalan program TB nasional yang sesuai petunjuk program TB WHO. Terdapatnya MDR TB dalam suatu komunitas akan menyebar, kasus tidak diobati dapat menginfeksi lebih selusin penduduk setiap tahunnya dan akan terjadi epidemi khususnya di dalam suatu institusi tertutup padat seperti penjara, barak militer dan rumah sakit. Penting sekali ditekankan bahwa MDR TB merupakan ancaman baru dan hal ini merupakan *man-made phenomenon*. (The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 2004)

Pengendalian sistematis dan efektif pengobatan TB yang sensitif melalui DOTS merupakan senjata terbaik untuk melawan berkembangnya resistensi obat. Kasus MDR TB dapat terjadi melalui berbagai jalur yang berbeda disebut sebagai *open Spigots*. Kontribusi setiap *Spigots* suatu daerah berbeda beda. Setiap jalur terbuka merupakan ancaman langsung tidak hanya program pengendalian TB tetapi juga terhadap pasien yang masih sensitif, ekonomi dan seluruh sistem kesehatan. Terdapat 5 sumber utama resisten obat TB, kontribusi *Spigots* terhadap resistensi OAT adalah: (A DOTS-Plus Handbook Guide to the Community based Treatment of MDR TB, 2002)

1. Pengobatan tidak lengkap dan adekuat menyebabkan mutasi M. Tb resistensi obat.
2. Lamanya pasien menderita infeksi disebabkan oleh keterlambatan diagnosis MDR TB dan hilangnya efektivitas terapi sehingga terjadi penularan strain resisten obat terhadap kontak yang masih sensitif.

3. Pasien resisten obat TB dengan kemoterapi jangka pendek memiliki angka kesembuhan kecil dan hilangnya efek terapi epidemiologi penularan.
4. Pasien resisten obat TB dengan kemoterapi jangka pendek akan mendapatkan resistensi lanjut disebabkan ketidak hati hatian pemberian monoterapi (efek penguat).
5. Ko-infeksi HIV dapat memperpendek periode infeksi menjadi penyakit TB dan penyebab pendeknya masa infeksi.

2.3.4 DIAGNOSIS TB MDR

- a. Langkah awal mendiagnosis resisten obat TB adalah mengenal pasien dalam risiko dan mempercepat dilakukannya diagnosis laboratorium TB. Deteksi awal MDR TB dan memulai sejak awal terapi merupakan faktor penting untuk mencapai keberhasilan terapi. Diagnosis MDR TB sering kali membutuhkan pemeriksaan sputum BTA, uji kultur M. Tb dan resistensi obat. Kemungkinan resistensi obat TB secara simultan dipertimbangkan dengan pemeriksaan sputum BTA sewaktu menjalani regimen terapi awal. Kegagalan terapi dapat dipertimbangkan sebagai kemungkinan resisten obat TB sampai ada hasil uji resistensi obat beberapa minggu kemudian yang menunjukkan terdapatnya regimen obat tidak adekuat. Identifikasi cepat pasien resistensi obat TB sangat penting dilakukan terutama pasien memiliki risiko tinggi karena program pengendalian TB lebih sering menggunakan regimen empiris, minimalisasi penularan, efek samping OAT, memberikan terapi terbaik dan mencegah resistensi obat lanjut. (WHO 2006)

Diagnosis TB Resistan Obat

Penemuan pasien terduga TB-RO

- **Terduga TB-RO**

Terduga TB-RO adalah pasien yang memiliki risiko tinggi resistan terhadap OAT, yaitu pasien yang mempunyai gejala TB yang memiliki riwayat satu atau lebih di bawah ini:

1. Pasien TB gagal pengobatan Kategori 2.
2. Pasien TB pengobatan kategori 2 yang tidak konversi setelah 3 bulan pengobatan.
3. Pasien TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB yang tidak standar serta menggunakan kuinolon dan obat injeksi lini kedua paling sedikit selama 1 bulan.
4. Pasien TB gagal pengobatan kategori 1.
5. Pasien TB pengobatan kategori 1 yang tidak konversi setelah 2 bulan pengobatan.
6. Pasien TB kasus kambuh (relaps), dengan pengobatan OAT kategori 1 dan kategori 2.
7. Pasien TB yang kembali setelah loss to follow-up (lalai berobat/default).
8. Terduga TB yang mempunyai riwayat kontak erat dengan pasien TB- RO, termasuk dalam hal ini warga binaan yang ada di Lapas/Rutan, hunian padat seperti asrama, barak, buruh pabrik.
9. Pasien ko-infeksi TB-HIV yang tidak respons secara bakteriologis maupun klinis terhadap pemberian OAT, (bila pada penegakan diagnosis awal tidak menggunakan TCM TB).

Kriteria terduga TB-MDR menurut program manajemen TB resistan obat di Indonesia

1. Pasien TB gagal pengobatan kategori 2

2. Pasien TB dengan hasil pemeriksaan dahak positif pada bulan ke-5 atau pada akhir pengobatan
3. Pasien TB pengobatan kategori 2 yang tidak konversi setelah 3 bulan pengobatan
4. Pasien TB dengan hasil pemeriksaan dahak positif setelah pengobatan tahap awal
5. Pasien TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB yang tidak standar serta menggunakan kuinolon dan obat injeksi lini kedua minimalis selama 1 bulan.
6. Pasien TB yang memiliki riwayat pengobatan TB tidak sesuai dengan paduan OAT standar, dan atau menggunakan kuinolon serta obat injeksi lini kedua paling sedikit selama 1 bulan
7. Pasien TB pengobatan kategori 1 yang gagal
8. Pasien TB dengan hasil pemeriksaan dahak positif pada bulan ke-5 atau pada akhir pengobatan.
9. Pasien TB pengobatan kategori 1 yang tetap positif setelah 3 bulan pengobatan (yang tidak konversi)
10. Pasien TB dengan hasil pemeriksaan dahak tetap positif setelah pengobatan tahap awal
11. Pasien TB kasus kambuh (relaps) kategori 1 dan 2
12. Pasien TB yang pernah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap dan saat ini diagnosis TB berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis
13. Pasien TB yang kembali setelah *loss to follow up* (lalai berobat/*default*)
14. Pasien TB yang pernah diobati dan dinyatakan putus berobat selama dua bulan berturut-turut atau lebih
15. Terduga TB yang mempunyai riwayat kontak erat dengan pasien TB-MDR
16. Terduga TB yang pernah memiliki riwayat atau masih kontak erat dengan pasien TB RO

17. Pasien ko-infeksi TB-HIV yang tidak respons secara klinis maupun bakteriologis terhadap pemberian OAT (bila penegakan diagnosis awal tidak menggunakan TCM)
18. Pasien ko-infeksi TB HIV dalam penggunaan OAT selama dua minggu tidak memperlihatkan perbaikan klinis

- **Pasien dengan risiko rendah TB RO**

Selain 9 kriteria di atas, kasus TB RO dapat juga dijumpai pada kasus TB baru, sehingga pada kasus ini perlu juga dilakukan penegakan diagnosis dengan TCM TB jika fasilitas memungkinkan. Pada kelompok ini, jika hasil pemeriksaan tes cepat memberikan hasil TB RR, maka pemeriksaan TCM TB perlu dilakukan sekali lagi untuk memastikan diagnosisnya.

Diagnosis TB-RO ditegakkan berdasarkan pemeriksaan uji kepekaan *M. Tuberculosis* menggunakan metode standar yang tersedia di Indonesia yaitu metode tes cepat molekuler TB dan metode konvensional. Saat ini metode tes cepat yang dapat digunakan adalah pemeriksaan molekuler dengan Tes cepat molekuler TB (TCM) dan *Line Probe Assay* (LPA). Sedangkan metode konvensional yang digunakan adalah *Lowenstein Jensen* (LJ) dan MGIT.

Prediksi seorang dalam risiko untuk melakukan uji resistensi obat adalah langkah awal deteksi resistensi obat. Prediktor terpenting resistensi obat adalah riwayat terapi TB sebelumnya, progresiviti klinis dan radiologi selama terapi TB, berasal dari daerah insidens tinggi resisten obat dan terpajan individu infeksi resisten obat TB. Setelah pasien dicurigai MDR TB harus dilakukan pemeriksaan uji kultur *M. Tb* dan resistensi obat. Laboratorium harus mengikuti protokol jaminan kualitas dan memiliki akreditasi nasional / internasional. Khususnya 2 sampel dengan hasil yang berbeda dari laboratorium dengan tingkat

yang berbeda direkomendasikan untuk diperiksa pada laboratorium yang lebih baik. Penting sekali laboratorium menekankan pemeriksaan uji resistensi obat yang cepat, adekuat, valid dan mudah dicapai oleh pasien dan layanan kesehatan. Mewujudkan laboratorium seperti ini disuatu daerah merupakan tantangan untuk program pengendalian TB (Parsons LM, et al 2004)

2.3.5 STRATEGI TATALAKSANA

Terdapat tiga strategi tatalaksana dalam memilih regimen terapi. Pilihan strategi untuk terapi MDR TB yaitu pendekatan regimen standar, empiris dan individual. Regimen individual yaitu berdasarkan hasil uji resistensi obat pasien. Regimen standar yaitu semua pasien mendapatkan regimen terapi sama berdasarkan pola sensitiviti komuniti di suatu daerah. Penundaan hasil uji resistensi obat, klinisi perlu memutuskan terapi berdasarkan kondisi klinis pasien dengan regimen empiris. Regimen standar memiliki keuntungan lebih murah, tidak memerlukan uji resistensi obat dan mudah diaplikasikan dalam skala besar tetapi pada berbagai situasi tidak seefektif regimen individual dan juga dapat meningkatkan resistensi. (American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis, 2003)

Idealnya dibentuk program strategi terapi regimen standar MDR TB di suatu daerah menggunakan data survei resistensi obat dan data ketersediaan penggunaan OAT. Sebelum memberikan strategi regimen standar MDR TB sebaiknya mengetahui prevalensi resistensi obat pasien baru dan kelompok kasus pengobatan ulang (gagal, kambuh, putus obat dan kasus lainnya). Penting sekali menentukan obat lini kedua yang telah digunakan dan frekuensi penggunaannya di suatu daerah. Beberapa obat lini kedua yang jarang digunakan kemungkinan masih efektif dan sebaliknya obat yang sering digunakan secara luas kemungkinan tidak efektif diberikan pada pasien strain M. Tb resisten.

Terapi TB menurut WHO dibagi dalam katagori (tabel 2), pasien yang didefinisikan sebagai kasus kronik atau TB resisten obat (sputum BTA tetap positif setelah terapi ulang, terbukti atau dicurigai MDR TB) masuk ke dalam kriteria diagnostik katagori IV dan memerlukan regimen terapi khusus. (Mitnick C, et al 2003)

Mulai katagori I atau II pada pasien risiko sedang MDR TB yaitu kasus baru pekerja migrasi dari lokasi insidens tinggi MDR TB, kasus baru petugas kesehatan dan kasus kambuh atau putus obat. Mulai regimen standar katagori IV pasien risiko tinggi MDR TB yaitu kasus kontak pasien MDR TB, kasus kemungkinan gagal terapi seperti sputum positif bulan ke 5 katagori I atau II, HIV positif dan perburukan klinis selama pemberian katagori I atau II dan riwayat terapi obat lini kedua (Gambar 1). (A DOTS-Plus Handbook Guide to the Community based Treatment of MDR TB,2002)

Tabel 1 Kategori terapi TB

LOKASI	LABORATORIUM	JENIS KASUS	KATAGORI	
Pulmoner	Sputum BTA positif	Baru	Katagori I	
		Riwayat terapi sebelumnya	Kambuh	Katagori II
			Putus obat	Katagori II
			Gagal terapi	Katagori IV
			Kronik / MDR TB	Katagori IV
Sputum BTA negatif	Katagori I			
Ekstra pulmoner			Katagori I	

Dikutip dari (Chronic Care for MDR TB Guidelines for Health Centre or Distric Hospital TB Clinic, 2008)

2.3.6 PRINSIP DASAR DISAIN REGIMEN TERAPI MDR TB

1. Regimen berdasarkan riwayat terapi pasien sebelumnya. Riwayat klinis mengindikasikan suatu obat efektif atau tidak. Kemungkinan resisten obat meningkat dengan panjangnya waktu terapi TB sebelumnya. Bukti klinis dan bakteriologi

gagal terapi (sputum BTA atau kultur M. Tb positif) selama periode reguler pemberian OAT kemungkinan besar terjadi resistensi obat. Riwayat OAT sebelumnya lebih 1 bulan dengan sputum BTA atau kultur M. Tb positif persisten memperlihatkan suatu obat tidak efektif, strain M. Tb dipertimbangkan *probability resistant*, obat ini tidak dapat dilanjutkan sebagai salah satu bagian regimen 4 obat inti walaupun strain M. Tb masih sensitif. (WHO 2006) *Data national jewish medical and research center* (Francis J et al 2004) didapatkan pasien yang memakai obat lebih 1 bulan sebelumnya memiliki efektifviti obat yang kecil meskipun secara *in vitro* uji resistensinya masih sensitif. Beberapa kasus resisten obat dapat berkembang kurang 1 bulan. Tetapi sebagian ahli merekomendasikan obat lini pertama yang masih sensitif dapat dimasukkan kedalam regimen terapi (Francis J et al 2004)

2. Hasil uji kultur M. Tb dan resistensi obat sebaiknya divalidasi pada sumber data lainnya untuk melihat efektiviti obat tertentu. Strain M. Tb resisten terhadap obat tetapi pasien tidak pernah menggunakan obat tersebut, resistensi ini jarang terjadi di masyarakat hal ini kemungkinan kasus kesalahan laboratorium atau hasil uji resistensi obat spesifik terbatas pada beberapa obat lini kedua (WHO 2003) Hambatan lainnya adalah menunggu hasil uji kultur M. Tb dan resistensi obat. Pasien telah mendapatkan regimen standar atau empiris beberapa bulan selama menunggu hasil uji kultur M. Tb dan resistensi obat dari laboratorium, kemungkinan terjadinya resistensi sekunder / *acquired* harus dipertimbangkan. Jika kemungkinan resistensi sekunder tinggi terhadap suatu obat setelah diambil spesimen uji kultur M. Tb dan resistensi obat, untuk sementara obat ini dapat dilanjutkan sebagai salah satu obat dari regimen inti. Regimen atau obat – obatan yang

sering dipakai di suatu daerah dan prevalensi resistensi obat lini pertama dan kedua harus dipertimbangkan sesuai data survei resistensi obat. (A DOTS-Plus Handbook Guide to the Community based Treatment of MDR TB, 2002)

Regimen berisi sedikitnya 4 obat dengan efektiviti pasti atau hampir pasti. Masukkan obat lini pertama yang masih sensitif. (WHO 2006) Bila bukti efektiviti suatu obat tidak jelas dapat dimasukkan ke dalam regimen tetapi keberhasilannya tidak pasti. Seringkali dimulai dengan lebih 4 obat jika pola sensitiviti tidak diketahui, efektiviti obat dipertanyakan dan terdapatnya penyakit luas kedua paru. (Francis et al 2004)

Pilihan OAT dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok I – lini pertama, II – agen injeksi, III – fluorokuinolon, IV – oral bakterostatik lini kedua dan V – alternatif / lini ketiga dengan efikasi tidak jelas (tabel 3). Pilihan OAT dimulai dengan obat lini pertama yang tersedia kemudian menambahkan agen injeksi dan fluorokuinolon. Tambahan obat oral lini kedua diperlukan untuk mencapai 4 sampai 6 obat yang tersedia. Pasien dengan resistensi tinggi alternatif obat lini kedua lainnya diperlukan, konsultasikan pada ahli MDR TB. (Francis et al 2004) Jika pirazinamid efektivitinya tinggi dapat digunakan pada keseluruhan terapi. Sebagian besar pasien MDR TB memiliki inflamasi paru kronik dan secara teori menghasilkan lingkungan asam dan hal ini sesuai aktifnya pirazinamid. Waspada terhadap resistensi silang yang ada diantara klasifikasi obat (tabel 4). (Francis et al 2004)

3. Sebelum memberikan terapi standar katagori IV perlu diketahui faktor yang mempengaruhi pengobatan dan kemungkinan terjadinya efek samping seperti kehamilan, gangguan fungsi hati, ginjal, jantung, diabetes melitus, HIV, riwayat kontak MDR TB dan penggunaan obat lini kedua

sebelumnya). (Chronic Care for MDR TB Guidelines for Health Centre or Distric Hospital TB Clinic, 2008.)

Jika terdapat kemungkinan tersebut perlu diberikan terapi individual sesuai dengan komorbidnya dan konsultasikan pada ahli MDR TB. Pemeriksaan awal dilakukan darah perifer lengkap, fungsi hati, ginjal, elektrolit, HIV dan untuk perempuan tes kehamilan. Monitor hasil pengobatan pemeriksaan sputum BTA dilakukan setiap bulan, uji kultur M. Tb setiap 3 bulan dan uji resistensi obat setiap 6 bulan. (Chronic Care for MDR TB Guidelines for Health Centre or Distric Hospital TB Clinic, 2008.)

Tabel 2. Pilihan obat terapi MDR TB dibagi menjadi 5 kelompok berdasarkan potensi, bukti efikasi, pengalaman dan klasifikasi obat:

Lini pertama	Lini kedua			
Isoniazid	Injeksi			
Rifampisin	Streptomisin	Quinolon	Lini kedua lainnya	Obat lainnya

Etambutol	Kanamisin	Ofloxacin	Ethionamide	Efikasi tidak jelas
Pirazinamid	Capreomysin	Ciprofloxacin	Cycloserine	
		Levofloxacin	Pas	
		Moxifloxacin		

Dikutip dari (Francis et al 2004)

Tabel 3. Resistensi silang OAT

OAT	Resistensi silang	Keterangan
Isoniazid	Ethionamide	Resistensi silang ethionamid terjadi bila terdapat resisten isoniazid dalam kadar rendah
Rifampin	Rifamycins	Resistensi silang diantara klasifikasi obat rifamycin sangat tipikal . Beberapa

Etambutol	Tidak ada	strain resisten rifampin, rifabutin secara <i>in vitro</i> dapat tetap sensitif
Pirazinamid	Tidak ada	
Streptomisin	Tidak ada	
Amikasin	Kanamisin	
Kanamisin	Amikasin	Kemungkinan resistensi silang tinggi berhubungan dengan mutasi yang sama
Capreomisin	Tidak ada	Kemungkinan resistensi silang tinggi berhubungan dengan mutasi yang sama
Fluorokuinolon	Fluorokuinolon lainnya	
Cycloserin		Secara <i>in vitro</i> terdapat efek resistensi silang diantara fluorokuinolon. Semakin potennya fluorokuinolon (moksifloksasin dan gatifloksasin) dapat berlanjut menimbulkan aktiviti resisten terhadap ofloksasin.
PAS	Tidak ada	
Ethionamid	Tidak ada	
	Isoniazid	
Clofazimin	Tidak ada	
		Resistensi silang isoniazid terjadi bila terdapat resistensi ethionamid dalam kadar yang rendah

Dikutip dari (Francis et al 2004)

Obat diberikan sedikitnya 6 hari dalam seminggu. Lebih efektif pirazinamid, etambutol dan fluoroquinolon diberikan sekali sehari sebab kadar serum tinggi didapatkan pada dosis sekali sehari. Obat lini kedua juga diberikan dosis sekali sehari tergantung toleransi pasien. Etionamid / protionamid, cycloserin dan PAS diberikan dosis terbagi dalam sehari. Dosis obat harus disesuaikan berat badan pasien. (Francis et al 2004)

Fase terapi awal / intensif memiliki durasi sedikitnya 6 bulan sejak sputum BTA dan kultur M. Tb negatif. Monitor ketat efek samping,

diberikan sedikitnya 4 obat termasuk injeksi. Fase lanjutan memiliki durasi 12 – 18 bulan, minimalisasi efek samping dan hanya diberikan obat oral saja. (Chronic Care for MDR TB Guidelines for Health Centre or Distric Hospital TB Clinic, 2008.) Agen injeksi digunakan minimum 6 bulan fase awal, durasi pemberian injeksi tergantung keputusan menghentikannya berdasarkan status klinis pasien, data bakteriologi (sputum BTA dan kultur M. Tb), foto toraks dan data resistensi obat. Pasien terinfeksi strain M. Tb resisten tinggi, injeksi dapat dilanjutkan selama perjalanan terapi dengan penurunan dosis 3 kali / minggu. Durasi pemberian agen injeksi atau fase awal direkomendasikan dengan panduan konversi sputum BTA dan kultur M. Tb. Rekomendasi minimal agen injeksi sebaiknya minimal 6 bulan atau sedikitnya 4 bulan setelah pasien pertama kali didapatkan hasil sputum BTA dan kultur M. Tb negatif. (Francis et al 2004)

Penggunaan pendekatan individual dengan melihat hasil sputum BTA, uji kultur M. Tb, foto toraks dan status klinis pasien juga membantu menentukan untuk meneruskan agen injeksi lebih lama dari yang direkomendasikan. Jika pasien dalam regimen empiris dengan 5 atau 6 obat, penghentian obat agen injeksi dapat dipertimbangkan setelah hasil uji kultur M. Tb dan resistensi obat kemudian pasien dilanjutkan dengan sedikitnya 3 agen yang paling poten. (WHO 2006) Injeksi diberikan 5 – 7 kali perminggu IM atau *via indelwing catheter* selama fase awal, setelah 3 atau 6 bulan obat injeksi diberikan 3 kali per minggu. Obat injeksi dilanjutkan sedikitnya 6 bulan atau lebih pada pasien dengan penyakit berat, respons mikrobiologi lambat atau resisten berat. Durasi terapi diberikan 18 – 24 bulan minimum 18 bulan setelah konversi sputum BTA. Setiap dosis obat yang diberikan dicatat pada kartu berobat. (Francis et al 2004)

Monitor pemeriksaan sputum BTA setiap bulan dan kultur M. Tb setiap tiga bulan sebagai panduan terapi selama fase awal dan lanjutan. (Chronic Care for MDR TB Guidelines for Health Centre or Distric Hospital TB Clinic, 2008.)

4 Pasien dinyatakan sembuh bila mendapatkan terapi komplit sedikitnya 5 kali hasil uji kultur menunjukkan negatif dalam 12 bulan terakhir. Jika satu uji kultur M. Tb positif harus diikuti sedikitnya 3 kali uji kultur M. Tb negatif yang dilakukan sebelum pasien dinyatakan sembuh. Pasien dipertimbangkan gagal terapi jika dua atau lebih dari 5 uji kultur M. Tb dalam 12 sampai 15 bulan masih positif atau 3 hasil uji kultur M. Tb terakhir masih positif. (Chronic Care for MDR TB Guidelines for Health Centre or Distric Hospital TB Clinic, 2008.)

Perlu ditekankan penilaian penuh uji kultur M. Tb dan resistensi obat lini pertama dan kedua dihubungkan klinis pasien. Uji kultur M. Tb dan resistensi obat tidak sepenuhnya memprediksi efektif atau tidaknya pengobatan. (Mukherjee JS et al 2004)

Kriteria untuk memulai regimen standar :

1. Apakah pasien hamil ?
2. Apakah terdapat jaundice atau gangguan hati ?
3. Apakah terdapat penyakit kronik penyerta seperti diabetes melitus, jantung, ginjal dan lainnya ?
4. Apakah terdapat kontak dengan pasien MDR TB ?
5. Apakah pasien pernah mendapatkan obat lini kedua sebelumnya ?

Jika semua pertanyaan diatas jawabannya tidak, lanjutkan regimen standar katagori .

Jika salah satu pertanyaan jawabannya ya, jangan lanjutkan regimen standar katagori . Pasien membutuhkan regimen individual katagori IV, konsultasikan pada ahli MDR TB. (Chronic Care for MDR TB Guidelines for Health Centre or Distric Hospital TB Clinic, 2008.)

Penetapan paduan dan dosis OAT TB RO di Indonesia

Pilihan paduan OAT RO yang disediakan oleh program saat ini adalah:

- a. Paduan OAT standar

Paduan OAT standar diberikan kepada pasien TB RR dan TB MDR dengan jangka waktu sebagai berikut:

- Pengobatan OAT standar konvensional (20-26 bulan)
- Pengobatan OAT standar jangka pendek (9-11 bulan)

b. Paduan OAT individual

Paduan OAT individual diberikan kepada pasien yang memerlukan perubahan paduan pengobatan yang fundamental dari pengobatan OAT standar yang sudah digunakan sebelumnya, misalnya:

Km-Eto-Lfx-Cs-Z-(E)/Eto-Lfx-Cs-Z-E

Pengobatan TB terdiri dari tahap awal dan tahap lanjutan paling sedikitnya adalah 18 bulan setelah konversi biakan dan atau minimal 20 bulan pengobatan (pasien TB MDR baru). Pasien TB XDR ataupun pasien dengan riwayat pengobatan TB MDR sebelumnya membutuhkan durasi pengobatan yang lebih lama, minimal 24 bulan. Tahap awal adalah tahap menggunakan paduan OAT suntikan dan oral yang diberikan sedikitnya 4 bulan setelah konversi biakan dan atau minimal selama 8 (delapan) bulan. Tahap lanjutan adalah tahap pengobatan setelah selesai tahap intensif yang berkisar 12-14 bulan dimana hanya OAT oral saja yang diberikan.

Paduan Standar Obat Jangka Pendek untuk kasus TB resistan obat tertentu menggunakan Paduan obat yang berdurasi 9 sampai 11 bulan.

Komposisi Paduan jangka Pendek berupa:

4 – 6 Km-Mfx-Eto(Pto)-H dosis tinggi-Cfz-E-Z/5 Mfx-Eto(Pto)-H

Paduan Pengobatan Standar Jangka Pendek dan Cara Pemberian

1. Berikut adalah paduan pengobatan standar jangka pendek:

4–6 Km – Mfx – Eto (Pto) – H^{DT} – Cfz – E – Z / 5 Mfx – Cfz – E – Z

Tabel 4 Obat Pada Panduan Standar Jangka Pendek

Tahap Awal (diberikan setiap hari selama 4–6 bulan)	Tahap Lanjutan (diberikan setiap hari selama 5 bulan)
1. Kanamisin (Km)	1. Moxifloxacin (Mfx)
2. Moxifloxacin (Mfx)	2. Clofazimin (Cfz)
3. Etionamid (Eto) / Protionamid (Pto)	3. Etambutol (E)
4. Isoniazid (H) dosis tinggi ^(DT)	4. Pirazinamid (Z)
5. Clofazimin (Cfz)	
6. Etambutol (E)	
7. Pirazinamid (Z)	

Dosis OAT pada Paduan Standar Jangka Pendek

Dosis obat berdasarkan pengelompokan berat badan dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5. Dosis OAT Berdasarkan Berat Badan

Nama Obat	Dosis berdasarkan kelompok berat badan			
	<33 kg	33 – 50 kg	>50 – 70 kg	>70 kg
Kanamisin*	0,5 g	0,75 g	0,75 g	1 g
Moxifloxacin	400 mg	600 mg	800 mg ⁺	800 mg ⁺

Clofazimin	50 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Etambutol	600 mg	800 mg	1000 mg	1200 mg
Pirazinamid	750 mg	1500 mg	2000 mg	2000 mg
Isoniazid ^{DT**}	300 mg	600 mg	600 mg	900 mg
Etionamid	500 mg	500 mg	750 mg	1000 mg
Protionamid	500 mg	500 mg	750 mg	1000 mg

*) Kanamisin diberikan maksimum 0,75 g untuk pasien usia >45 tahun. Jika kanamisin tidak bisa diberikan, maka dapat diganti dengan kapreomisin dengan dosis yang sama.

***) Khusus untuk INH, pasien dengan BB 33-40 kg diberikan 450 mg; >40 kg diberikan 600 mg.

+*) Pada pemberian Mfx perlu diantisipasi terjadinya *prolonged QTc* >500 ms; pengobatan harus dimulai di RS rujukan MPTRO dan dilakukan monitoring EKG yang lebih ketat pada awal pengobatan.

Cara Pemberian Obat

1. Pasien akan mendapatkan pengobatan paduan standar jangka pendek selama minimal 9 bulan, terdiri dari 4 bulan fase awal dan 5 bulan fase lanjutan.
2. Pada tahap awal, obat oral dan injeksi diberikan setiap hari (7 hari, Senin s. d Minggu) selama 4 bulan dan pada tahap lanjutan, obat oral diberikan setiap hari (7 hari, Senin s. d Minggu).
3. Pada keadaan dimana tidak terjadi konversi BTA pada bulan ke 4, tahap awal diperpanjang menjadi 6 bulan sehingga durasi total pengobatan menjadi 11 bulan (6 bulan tahap awal dan 5 bulan tahap lanjutan). Pada bulan ke-5 dan ke-6, obat injeksi diberikan 3x

seminggu (intermiten) dan obat oral tetap diberikan setiap hari (7 hari, Senin s. d Minggu).

4. Bila pada bulan ke-6 tidak terjadi konversi BTA, maka terapi dengan paduan standar jangka pendek dihentikan dan hasil pengobatan akan dicatat sebagai “pengobatan gagal”. Pasien dirujuk ke fasyankes rujukan TB RO untuk dievaluasi lebih lanjut dan diobati dengan paduan individual.
5. Pemilihan Etionamid atau Protionamid tergantung pada ketersediaan obat program.
6. Semua dosis pengobatan harus diberikan dengan pengawasan langsung Pengawas Menelan Obat (PMO).
7. Pasien yang mendapatkan paduan standar jangka pendek dan tanpa penyulit sangat dianjurkan untuk melanjutkan pengobatan di fasyankes terdekat dengan tempat tinggal pasien. Langkah-langkah desentralisasi pasien tersebut mengikuti tata cara sesuai Juknis MPTRO yang selama ini diterapkan.

Bedah pada pengobatan MDR

Prosedur bedah paling sering pada MDR TB adalah reseksi (mengambil sebagian atau seluruh paru). Reseksi bedah sangat efektif dan aman. Hal ini dapat dipertimbangkan sebagai tambahan kemoterapi dan memberikan keuntungan pasien jika tersedianya kemampuan bedah toraks dan pelayanan pascabedah. Pembedahan tidak diindikasikan bila terdapat kelainan bilateral. (WHO 2006)

Waktu pembedahan adalah awal perjalanan penyakit sewaktu risiko morbiditi dan mortaliti pasien rendah dan lokasinya hanya pada satu paru atau lobus saja. Secara umum terapi 2 bulan telah diberikan sebelum reseksi bedah untuk menurunkan infeksi bakteri jaringan paru kemudian regimen dilanjutkan sesuai protokol. Keberhasilan reseksi

bedah dengan penambahan kemoterapi 12 – 24 bulan. (Crofton SJ et al 1996)

2.3.7 Penilaian risiko kegagalan terapi MDR TB

Pasien yang tidak memperlihatkan tanda perbaikan setelah 4 bulan terapi MDR TB dengan bukti klinis, radiologi atau bakteriologi penyakit progresif aktif atau penyakit timbul kembali setelah terapi 4 bulan. Langkah yang dilakukan adalah konfirmasi kepatuhan berobat, regimen terapi dievaluasi hubungannya dengan riwayat medis, kontak dan hasil uji kultur M. Tb resistensi obat, jika regimen tidak adekuat ganti dengan regimen baru. Data bakteriologi dievaluasi, sputum BTA dan kultur M. Tb adalah bukti kuat bahwa pasien tidak respons terhadap terapi. (WHO 2006)

Satu kultur positif dengan respons klinis baik dapat disebabkan oleh kesalahan laboratorium. Pada kasus ini terdapatnya kultur M. Tb negatif atau jumlah koloni yang menurun dapat membantu membuktikan bahwa hasil sputum BTA positif bukan cermin kegagalan terapi. Sputum BTA positif dengan kultur M. Tb negatif dapat disebabkan oleh timbulnya basil mati dan tidak mengindikasikan kegagalan terapi. Pengulangan hasil sputum kultur negatif pada pasien dengan gangguan klinis dan radiologi diindikasikan bahwa pasien memiliki penyakit selain MDR TB. (WHO 2006)

Indikasi penghentian terapi MDR TB adalah diperlukan 3 – 4 bulan untuk mengevaluasi apakah terapi yang telah diberikan efektif, jika pasien tetap mengalami perburukan walaupun terapi sudah maksimal perlu dipertimbangkan sebagai kegagalan terapi MDR TB. Tidak ada indikator yang menentukan suatu regimen terapi mengalami kegagalan dan tidak ada definisi kegagalan terapi, hal ini hanya didapatkan bahwa selama terapi pasien tidak ada perbaikan. Tanda indikasi kegagalan terapi adalah sputum kultur M. Tb tetap positif bulan 8 – 10 terapi, foto toraks penyakit paru bilateral luas progresif dan tidak ada pilihan bedah, resisten derajat tinggi dengan tanpa pilihan

tambahan 2 agen dan kondisi perburukan klinis termasuk kehilangan berat badan dan gagal napas. , Chronic Care for MDR TB Guidelines for Health Centre or Distric Hospital TB Clinic, 2008.)

Terapi MDR TB dipertimbangkan mengalami kegagalan dan direkomendasikan untuk penghentian terapi pada kasus dipastikan obat telah diabsorbsi dengan baik, tidak ada kemungkinan untuk menambahkan obat lainya dan tidak mungkin dilakukan bedah. Terdapat 2 pertimbangan penting untuk menghentikan terapi atau mengubah kedalam regimen pengobatan suportif. Pertama adalah kualitas hidup pasien, obat yang digunakan terapi MDR TB memiliki efek samping dan jika diteruskan kemungkinan terjadi masalah tambahan. Kedua masalah kesehatan masyarakat, meneruskan terapi yang mengalami kegagalan akan meningkatkan strain resistensi pasien dan menghasilkan resistensi semua OAT, strain M. Tb super resisten akan menularkan infeksi pada lainnya. Penghentian terapi dipertimbangkan setelah semua pilihan terapi telah dilakukan. Penghentian terapi pada pasien yang mengalami kegagalan terapi MDR TB merupakan situasi yang sulit untuk keluarga, pasien dan tenaga kesehatan, dukungan, perawatan penuh dan simpati harus diberikan pada pasien dan keluarga. Chronic Care for MDR TB Guidelines for Health Centre or Distric Hospital TB Clinic, 2008.)

2.3.8 Pengendalian penularan infeksi

Dalam tatalaksana pasien penting sekali untuk mencegah penularan infeksi MDR TB khususnya di dalam suatu institusi. (Sarin et al 2007)

1. Pengendalian infeksi yang paling efektif terjangkau adalah pengendalian administratif untuk menurunkan risiko pajanan infeksi dan penyakit sesuai ketentuan prakteknya. Setiap institusi direkomendasikan memiliki peraturan pengendalian infeksi. Pasien MDR TB harus diisolasi dan periode perawatan RS diminimalkan.

2. Pengendalian infeksi dengan menurunkan konsentrasi basil infeksius di udara pada daerah kontaminasi. Fasilitasi ventilasi alami dan tambahan dengan memasang *fan exhaust*. Penggunaan pembersih udara ruangan dan *filter Hepa*. Beberapa institusi menggunakan *germicidal upper air ultraviolet irradiation*.
3. Proteksi respirasi personal individu dengan dibantu alat juga direkomendasikan pada lingkungan terkontaminasi MDR TB tetapi sedikit cost efektif. Edukasi kesehatan pasien untuk batuk yang benar (*cough hygiene*) sangat berguna untuk menurunkan konsentrasi bakteri di lingkungan.

2.3.9 DOTS (Directly Observed Therapy Short Course) PLUS

Penekanan tatalaksana MDR TB global efektif berubah dari penanganan individu ke program pendekatan berdasarkan komunitas. Maret 1999 DOTS *plus* untuk MDR TB direkomendasikan WHO dan tahun 2001 sebagai *stop TB partnership*. DOTS *plus* adalah strategi tatalaksana MDR TB yang dilindungi DOTS menggunakan obat lini kedua dan pengendalian infeksi. Secara definisi jelas bahwa DOT merupakan syarat DOTS *plus* oleh karena itu hal ini dapat dilakukan jika DOTS telah diimplementasikan. Tujuan strategi DOTS *plus* adalah untuk menurunkan angka kesakitan dan kematian MDR TB dan memutuskan rantai penularan (WHO Maret 1999).

Komponen DOTS plus adalah:

1. Dukungan komitmen politik. Investasi jangka panjang petugas kesehatan sangat diperlukan dan juga koordinasi antara masyarakat, pemerintah dan internasional. Dengan memusatkan perhatian pada faktor – faktor yang menyebabkan timbulnya MDR TB.
2. Strategi penemuan kasus yang baik termasuk pemeriksaan uji kultur dan resistensi obat. Hal ini berkaitan dengan pasien, implementasi program pengendalian TB dan hasil uji laboratorium.

Laboratorium rujukan memiliki kerjasama dengan laboratorium nasional dan supra nasional.

3. Strategi terapi dengan menggunakan obat lini kedua dibawah kondisi tatalaksana kasus yang baik. Regimen terapi rasional dan berdasarkan bukti penelitian. Semua obat diberikan dibawah pengawasan langsung petugas terlatih yang memonitor dan mengatasi efek samping.
4. Ketersediaan OAT lini kedua dengan kualitas baik dan tidak terputus.
5. Sistem pencatatan dan pelaporan dibuat untuk program pengendalian MDR TB yang dapat memonitor dan mengevaluasi hasil terapi.

Tantangan utama DOTS plus adalah pertama jaminan kualitas laboratorium diagnosis dan monitor pasien MDR TB merupakan halangan untuk memulai DOTS *plus*, kedua terapi pelaksanaan DOTS *plus* selama periode 2 tahun, perlu ditekankan pencegahan terjadinya kelalaian terapi dan ketiga kualitas logistik ketersediaan suplai obat yang berkelanjutan dan tidak terputus dalam waktu lama. Berdasarkan perkembangan epidemi dan bukti penelitian strategi harus dikembangkan dan implementasikan secara efisien. Uji coba dan pendekatan terapi MDR TB perlu diadaptasi pada suatu daerah yang mempunyai masalah besar MDR TB. Baku emas terapi MDR TB menggunakan data survei uji resistensi obat beberapa periode waktu sekitar 2 tahun untuk menentukan pola resistensi. Tidak ada data literatur ilmiah yang mendukung penggunaan obat non individual terapi dalam tatalaksana MDR TB. (Srain et al, 2007)

Terapi MDR TB pada negara belum berkembang diperlukan adaptasi terapi baku standar dengan berbasis rumah sakit setempat. Implementasi strategi pengendalian terapi memerlukan usaha kerjasama transnasional. Diperlukan berbagai sumber termasuk komitmen politik pemerintah dan tingkat internasional untuk

mewujudkan obat – obatan, fasilitas laboratorium yang layak dan program DOTS selama pemberian terapi MDR TB. Secara efektif penularan dan pemicu MDR TB dihentikan untuk keberhasilan program pengendalian MDR TB. (Farmer PE et al 2000)

Landasan untuk tercapainya program pengendalian MDR TB adalah: (WHO 2000)

- Tepatnya waktu identifikasi pasien MDR TB dan inisiasi terapi individual MDR TB jangka panjang.
- Koordinasi pelayanan tingkat masyarakat untuk mewujudkan DOTS dan mudah dijangkaunya pelayanan kesehatan.
- Kerjasama berkelanjutan antara pasien, anggota keluarga, petugas medis, laboratorium dan ketersediaan obat.
- Sumber dana adekuat untuk ketersediaan OAT dan obat tambahan terapi efek samping.
- Penggunaan data kualitatif dan kuantitatif sebagai pendamping tatalaksana dan untuk menilai keberhasilan program.
- Penelitian multidisiplin.

Respon imun terhadap infeksi TB

Respon awal terhadap TB diperankan oleh sistem mukosa. Mycobacterium tuberculosis (Mtb), sebagai agen penyebab TB, tersebar melalui udara ketika individu yang sakit TB, menyebarkan kuman tersebut, misalnya dengan cara batuk. Sebagai patogen menular, Mtb menginfeksi manusia terutama melalui mukosa saluran napas tersebut. Selain sebagai dinding penghalang terhadap invasi patogen, fungsi utama mukosa saluran napas adalah sebagai situs induksi, yaitu tempat awal dimulainya respons imun mukosa yang selanjutnya secara bertahap memberikan pertahanan

lini pertama bagi host untuk mempertahankan diri dari pathogen (Li W et all, 2012).

Beberapa tahun terakhir ini, beberapa bukti menunjukkan peran protektif antibodi terhadap Mtb, di mana sIgA adalah isotope antibodi alami yang secara berlimpah dihasilkan oleh jaringan mukosa. Sekitar 60% dari total immunoglobulin yang diproduksi oleh manusia adalah IgA. Meskipun IgA hanya 10-15% dari immunoglobulin serum, tapi produksi terbanyaknya berasal dari mukosa. Pada individu dengan defisiensi IgA, seringkali ditemukan dengan infeksi saluran napas, malabsorpsi, dan kelainan autoimun. Dari percobaan pada hewan, diketahui bahwa inokulasi atau pembiakan IgA untuk melawan antigen Mtb mengakibatkan hilangnya infeksi tuberkulosis pada paru, sehingga hal ini menjadi dasar pemberian vaksin intranasal pada Mtb (Abebe F, 2009) (de Larrea CF, 2006).

Respon imun adaptif terhadap infeksi tuberkulosis ada 2 macam yaitu respon imun seluler (sel T dan makrofag yang teraktivasi) bersama sejumlah sitokin dan respon imun humoral (antibodi-mediated). Respon imun seluler memegang peranan utama sebagai pertahanan tubuh terhadap infeksi tuberkulosis, sedangkan respon imun humoral tidak bersifat protektif (Notoatmodjo, 2007).

Tuberkulosis merupakan penyakit yang unik, respon seluler baru terdeteksi cukup lama setelah 2-12 minggu setelah infeksi. Saat bakteri M.tb diinhalasi melalui droplet yang dikeluarkan oleh penderita TB secara kontak dari orang ke orang, makrofag akan memfagosit dan membunuh bakteri tersebut. Dalam keadaan bakteri tidak dapat dibunuh, selama interaksi ini

bakteri akan berproliferasi dalam sel dendritik dan makrofag alveolar dengan cepat proses ini memproduksi IL 1- α , IL 1- β dan sitokin proinflamasi. Makrofag mempunyai 3 fungsi utama yaitu (1) Memproduksi enzim proteolitik dan metabolit lainnya yang memperlihatkan efek *mycobactericidal*. (2) Memproduksi sitokin sebagai respon terhadap *M. tuberculosis* yakni IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α TGF- β . Sitokin mempunyai efek imunoregulator yang penting. (3) Memproses dan menyajikan anti gen terhadap limfosit T³⁸. (Suharti N., 2011).

Respon imunitas seluler ini dimediasi oleh Pattern Recognition Receptors (PRRs) yang diekspresikan oleh makrofag dan sel dendritik yang akan mengenali pathogen-associated molecular patterns (PAMPS) yang diekspresikan dipermukaan *M.tb.* dan Toll-like receptors (TLRs) membantu uptake oleh makrofag. Hal ini akan menginduksi cascade signaling intraseluler untuk memproduksi sitokin.

Makrofag, terutama makrofag alveolar, merupakan sel imun yang penting untuk melawan infeksi *Mtb.* Sudah diketahui secara umum bahwa makrofag alveolar adalah salah satu jenis sel yang pertama kali menghadang *Mtb* diparu dan mewakili sistem imun bawaan untuk berada di garis depan melawan invasi bakteri. Mereka adalah sel host primer tempat *Mtb* 'tinggal' dan pertahanan lini pertama paru dalam menghadapi infeksi bakteri ini. Efikasi makrofag untuk membendung dan mengeliminasi *Mtb* intraseluler menentukan apakah pasien terinfeksi atau tidak. *Mtb* dapat bertahan dan tumbuh di dalam makrofag teraktifasi, atau dibunuh oleh sel host melalui mekanisme produksi reactive nitrogen intermediate. *Mtb* yang

virulen mampu melarikan diri dari sistem imun host dan hidup dan bereplikasi dalam resting makrofag, sebagian dengan cara mengacaukan perbaikan membrane plasma makrofag (. Weiss G, 2015).

Makrofag teraktifasi membunuh bakteri yang telah ditelan melalui beberapa mekanisme yang berbeda, termasuk di antaranya phagolysosome fusion, pembentukan reactive nitrogen intermediates, terutama nitric oxide, dan pembentukan reactive oxygen species. Pada makrofag teraktifasi, fagosom yang telah menelan patogen, bergabung dengan lisosom yang selanjutnya membentuk fagosom matur dan membunuh pathogen tersebut dengan zat intralysosomal acidic hydrolases. Phagolysosome fusion ini merupakan mekanisme antimikroba yang penting untuk melawan patogen intraseluler, termasuk Mtb. Namun, Mtb dapat berevolusi dengan menciptakan mekanisme untuk menghambat pematangan fagosom, mencegahnya bergabung dengan lisosom, mengasamkan, dan mengekspos bakteri pada lisosom hidrolase. Oleh karena itu, penghambatan pembentukan autofagosom dapat menjadi salah satu mekanisme paling penting bagi Mtb untuk melarikan diri dari sistem imun host (Urdahl KB, Shafiani S, Ernst JD. 2011)(Weiss G, 2015).

Sel dendritik membawa mycobacterium ke limfonodus mediastinal sebagai antigen presenting cells (APCs) yang mengaktifkan sel T. Produksi sitokin oleh makrofag yang mensekresikan IL-12 akan merangsang respon sel Th 1 dengan sitokin efektor INF γ , sedangkan bila IL-4 yang lebih banyak disekresikan oleh sel-T maka akan timbul respon oleh sel Th 2. Tipe respon imun ini akan menentukan kualitas aktivasi makrofag untuk

mempresentasikan anti gen kepada sel-T khususnya melalui jalur MHC kelas-II. Dengan aktifnya sistem imun adaptif kedua efektor sel T CD4+ dan CD8+ akan terinduksi. Mycobacterium tuberculosis akan terakumulasi selama waktu ini dan produksi sitokin terus berlanjut seperti INF γ . Ekspresi gen M.tb dapat berubah pada permukaan antigen untuk menghindari pengenalan oleh sel T (Suharti N, 2011).

Onset dari sel imun adaptif pada TB diketahui memang lebih terlambat dibandingkan pada infeksi lainnya. Pada keadaan normal, sel T CD4+ akan aktif 3-5 hari setelah infeksi awal, puncak aktivitas adalah 7-8 jam pascainfeksi. Penelitian pada hewan coba menunjukkan respons sel T yang muncul justru 9-11 hari pascainfeksi. Penyebab pastinya masih belum diketahui, namun hal ini seakanakan memberikan waktu bagi bakteri untuk memastikan proses infeksi terjadi. Pendapat awal yang menjelaskan adanya delay pada respons imun adaptif terhadap TB adalah penemuan bahwa setelah infeksi melalui udara, bakteri hidup harus diantarkan menuju lung draining (juga disebut 'mediastinal', 'pulmonal' dan 'torakal') lymph node (LDLN) sebelum proses priming sel T dapat muncul, sehingga membutuhkan waktu lebih lama. Faktor host juga diyakini berpengaruh pada respons sel T tersebut. Selain itu, terdapat pula pendapat yang menyatakan bahwa Mtb ini bersembunyi di tempat yang bersifat aman atau *immuneprivileged* pada fase awal infeksi (Urdahl KB, 2011).

Setelah produksi sitokin yang terus menerus, sel T membatasi gerak makrofag dan mengaktifkannya untuk berubah fungsi. Granuloma merupakan mekanisme pertahanan utama dengan cara membatasi

replikasi dan pertumbuhan M.tb pada fokus infeksi. Granuloma terutama terdiri atas makrofag, neutrofil, monosit, sel dendritik dan sel T. Beberapa penelitian memperlihatkan M.tb dapat memakai granuloma untuk keuntungannya. Mycobacterium tuberculosis dapat mengubah imun respon granuloma melalui IL 10, yang bekerja menekan aktivasi sel T dan makrofag. Selama interaksi antara anti gen spesifik dengan sel fagosit yang terinfeksi pada berbagai organ, sel-T spesifik memproduksi IFN- γ dan mengaktifkan fungsi anti mikroba makrofag. Dalam granuloma terjadi enkapsulasi yang di picu oleh fibrosis dan kalsifikasi serta terjadi nekrosis yang menurunkan pasokan nutrisi dan oksigen, sehingga terjadi kematian bakteri. Akan tetapi sering terjadi keadaan di mana basil tidak seluruhnya mati tapi sebagian masih ada yang hidup dan tetap bertahan dalam bentuk dorman. Infeksi yang terlokalisir sering tidak menimbulkan gejala klinis dan bisa bertahan dalam waktu yang lama.

Pada tuberkulosis post primer, pertahanan tubuh di dominasi oleh pembentukan elemen nekrotik yang lebih hebat dari kasus infeksi primer. Elemen-elemen nekrotik ini akan selalu dikeluarkan sehingga akhirnya akan terbentuk kavitas. Limfadenitis regional jarang terjadi, M. tuberculosis menetap dalam makrofag dan pertumbuhannya di kontrol dalam fokus-fokus yang terbentuk. Pembentukan dan kelangsungan hidup granuloma di kontrol oleh sel-T, di mana komunikasi antara sel-T dan makrofag di perantari oleh sitokin. IL-1 α , TNF- α , GM-CSF, TGF- β , IL-6, INF- α dan TNF- α merupakan sitokin yang mengontrol kelangsungan granuloma, sebaliknya IL-4, IL-5 dan IL-10 menghambat pembentukan dan

perkembangan granuloma. Proses aktivasi makrofag oleh sitokin merupakan faktor sentral dalam imunitas terhadap tuberkulosis. Pada sistem ini, INF- γ telah di identifikasikan sebagai sitokin utama untuk mengaktivasi makrofag, yang selanjutnya dapat menghambat pertumbuhan patogen ini. Pembentukan granuloma dan kavitas di pengaruhi oleh berbagai macam sitokin sebagai hasil interaksi antara sel T spesifik, makrofag yang teraktivasi dan berbagai macam komponen bacterial (Kardjito TV,1997).

Penyebaran Infeksi Mycobacterium tuberculosis diketahui melalui proses inhalasi dari droplet nuclei yang banyak mengandung basil tersebut dan menyebabkan kuman tersebut hidup di alveoli paru. Masuknya Mycobacterium tuberculosis sampai ke alveoli paru akan menimbulkan aktivasi makrofag. Rangsangan kuman ini mengaktifkan innate immunity system sehingga didatangkan beberapa sitokin untuk memerangi kuman ini. Dalam prosesnya, sistim imun kita akan membentuk granuloma di paru sebagai fokus primer, yang salah satu bahan pembentuknya adalah sitokin TNF- α . Penyebaran secara hematogen akan menyebabkan penyebaran kuman ini, terutama pada organ tubuh yang kaya oksigen seperti otak. Mycobacterium tuberculosis memiliki kemampuan untuk mempertahankan dirinya dari makrofag karena memiliki dinding yang tebal, sehingga kuman ini menggunakan makrofag untuk media berkembang biak sampai makrofag tersebut lisis. TNF- α dihasilkan melalui presentasi makrofag kepada Antigen-Presenting Cell (APC) yang kemudian APC akan memerintahkan T-helper 1 berproliferasi menjadi IL-12 dan IFN- γ dimana efek dari infeksi of M. Tb STRAIN H37RVIFN- γ akan menghasilkan TNF- α sebagai antimikobakterium. Sementara secara biokimia, produksi TNF- α terjadi ketika ada transkripsi NF- κ B yang diinduksi pada awalnya oleh aktivasi reseptor di mikroglia yang spesifik terhadap Mycobacterium

tuberculosis yaitu toll like receptor (TLR2 dan TLR4). TLR2 dan TLR4 akan menjadi aktif ketika mikroglia menangkap Mycobacterium tuberculosis dalam bentuk kumannya itu sendiri atau hanya mengenali antigen mt-38, yakni antigen yang ada di dinding sel Mycobacterium tuberculosis. Setelah TLR2/TLR4 ini aktif, dia akan membuat fosforilasi dan konjugasi dari beberapa protein seperti IRAK1 dan IRAK4 yang akan saling berfosforilasi lalu berikatan dengan TRAF6 dan dibawa ke dinding sel. Ikatan ini akan dilepaskan, sehingga TRAF6 akan berikatan dengan protein lain yaitu TAK1, TAB1, dan TAB2 yang akan membawa TRAF6 ini masuk ke sitoplasma sel. Di sitoplasma, TRAF6 akan dilepaskan ikatannya dari ketiga protein itu, dan kembali berikatan dengan Ubc13 dan Uev1A. Kompleks Ubc13 dan Uev1A berfungsi untuk mengkatalisa sintesis rantai Lys63 polyubiquitin yang dimiliki oleh TRAF6 sehingga menghasilkan NF-kB.

SISTEM IMUN

Sistem imunitas atau sering juga disebut mekanisme kekebalan tubuh, merupakan pertahanan tubuh menghadapi organisme dan kuman-kuman berbahaya. Sistem imunitas merupakan hasil kerjasama dari rangkaian sel, jaringan, protein, dan organ tubuh. Sistem imunitas dibentuk sejak awal kehidupan, yaitu dalam masa kandungan. Sistem imunitas ini akan terus berkembang seiring dengan penambahan usia. Itu sebabnya bayi dan anak-anak tampak lebih sering terkena infeksi atau sakit, jika dibanding remaja atau dewasa. Alasannya, sistem imunitas pada bayi dan anak masih belajar mengenali dan melindungi tubuh dari kuman yang masuk. Sedangkan pada anak remaja dan orang dewasa, sistem imunitas tubuhnya sudah langsung mengenali jenis kuman sehingga dapat menyerangnya begitu kuman masuk ke dalam tubuh.

Fungsi utama sistem imun

Sistem imun memiliki 3 fungsi utama, yaitu:

1. Suatu fungsi yang sangat spesifik yaitu kesanggupan untuk mengenal

dan membedakan berbagai molekul target dan juga mempunyai respons yang spesifik.

2. Kemampuan membedakan antara antigen diri dan antigen asing.
3. Memori yaitu kemampuan melalui pengalaman kontak sebelumnya dengan zat asing patogen untuk bereaksi lebih cepat dan lebih kuat daripada kontak pertama.

Organ asal sistem imun

1. Sumsum tulang
2. Kelenar Thymus
3. Kelenar limfe/getah bening
4. Mukosa aringan limfoid terkait (MALT)

Pembagian Sistem Imun

Sistem imun dapat dibagi menjadi dua, yaitu:

1. Sistem imun alamiah atau nonspesifik /natural /innate /native/ nonadaptif
2. Sistem imun didapat atau spesifik / adaptif / acquired.

Imunitas non spesifik/innate immunity

Merupakan mekanisme pertahanan tubuh nonspesifik yang mencegah masuknya dan menyebarnya mikroorganisme dalam tubuh serta mencegah terjadinya kerusakan jaringan. Ada beberapa komponen innate immunity yaitu:

1. Pemusnahan bakteri intraselular oleh sel polimorfonuklear (PMN) dan makrofag, .
2. Aktivasi komplemen melalui jalur alternative
3. Degranulasi sel mast yang melepaskan mediator inflamasi.
4. Protein fase akut: C-reactive protein (CRP)

5. Produksi interferon alfa (IFN α) oleh leukosit dan interferon beta (IFN β) oleh fibroblast yang mempunyai efek antivirus.
6. Pemusnahan mikroorganisme ekstraselular oleh sel natural killer (sel NK) melalui pelepasan granula yang mengandung perforin,
7. Pelepasan mediator eosinofil seperti major basic protein (MBP) dan protein kationik yang dapat merusak membran parasit.

Imunitas spesifik didapat/adaptive immunity

Bila mikroorganisme dapat melewati pertahanan nonspesifik/innate immunity, maka tubuh akan membentuk mekanisme pertahanan yang lebih kompleks dan spesifik. Mekanisme imunitas ini memerlukan pengenalan terhadap antigen lebih dulu. Mekanisme imunitas spesifik ini terdiri dari:

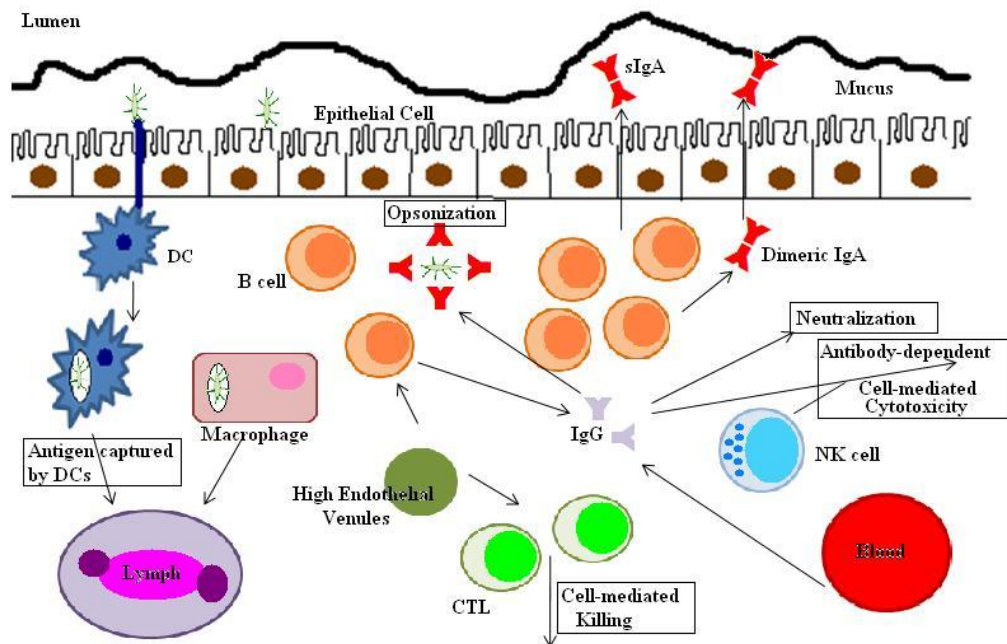
1. Imunitas humoral yang memproduksi antibodi spesifik oleh sel limfosit B
2. Cell mediated immunity (CMI)
3. Sel limfosit T berperan pada mekanisme imunitas ini melalui:
 - a. Produksi sitokin serta jaringan interaksinya.
 - b. Sel sitotoksik matang di bawah pengaruh interleukin 2 (IL-2) dan interleukin 6 (IL-6).

Imunologi Mukosa

Sistem imunitas mukosa merupakan bagian sistem imunitas yang penting dan berlawanan sifatnya dari sistem imunitas yang lain. Sistem imunitas mukosa lebih bersifat menekan imunitas, karena hal-hal berikut; mukosa berhubungan langsung dengan lingkungan luar dan berhadapan dengan banyak antigen yang terdiri dari bakteri komensal, antigen makanan dan virus dalam jumlah yang lebih besar dibandingkan sistem imunitas sistemik. Antigen-antigen tersebut sedapat mungkin dicegah agar tidak menempel mukosa dengan pengikatan oleh IgA, barrier fisik dan kimiawi

dengan enzim-enzim mukosa.

- Antigen yang telah menembus mukosa juga dieliminasi dan reaksi imun yang terjadi diatur oleh sel-sel regulator. Hal ini untuk mencegah terjadinya respons imun yang berlebihan yang akhirnya merugikan oleh karena adanya paparan antigen yang sangat banyak. Sedangkan sistem imunitas sistemik bersifat memicu respons imun oleh karena adanya paparan antigen.
- Sistem imunitas mukosa menggunakan beberapa mekanisme untuk melindungi pejamu dari respons imunitas yang berlebihan terhadap isi lumen usus. Mekanisme yang dipakai adalah barrier fisik yang kuat, adanya enzim luminal yang mempengaruhi antigen diri yang alami, adanya sel T regulator spesifik yang diatur fungsinya oleh jaringan limfoid usus, dan adanya produksi antibodi IgA sekretori yang paling cocok dengan lingkungan usus.
- Semua mekanisme ini ditujukan untuk menekan respons imunitas. Kelainan beberapa komponen ini dapat menyebabkan peradangan atau alergi.



Gambar 7. Struktur Sistem Imunologi Mukosa

Jaringan mukosa ditemukan di saluran napas bagian atas, saluran cerna, saluran genital dan kelenjar mammae. Mekanisme proteksi terhadap antigen pada mukosa, terdiri dari: membran mukosa yang menutupi mukosa dan enzim adalah perlindungan mekanik dan kimiawi yang sangat kuat, sistem imun mukosa *innate* berupa eliminasi antigen dengan cara fagositosis dan lisis, sistem imun mukosa adaptif dimana selain melindungi permukaan mukosa juga melindungi bagian dalam badan dari masuknya antigen lingkungan. Sistem imun lokal ini merupakan 80% dari semua imunosit tubuh pada orang sehat. Sel-sel ini terakumulasi di dalam atau transit antara berbagai *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue* (MALT), bersama-sama membentuk sistem organ limfoid terbesar pada mamalia.

- Sistem imun mukosa mempunyai tiga fungsi utama yaitu;
 - (i) melindungi membran mukosa dari invasi dan kolonisasi mikroba berbahaya yang mungkin menembus masuk,
 - (ii) melindungi pengambilan (*uptake*) antigen-antigen terdegradasi meliputi protein-protein asing dari makanan yang tercerna, material di udara yang terhirup dan bakteri komensal,
 - (iii) melindungi berkembangnya respons imun yang berpotensi merugikan terhadap antigen-antigen tersebut bila antigen tersebut mencapai dalam tubuh. Sehingga disini MALT menyeleksi mekanisme efektor yang sesuai dan mengatur intensitasnya untuk menghindari kerusakan jaringan dan proses imun berlebih. Sistem MALT terlihat sebagai suatu sistem imun kompartemenisasi yang bagus dan fungsi esensialnya berdiri sendiri dari aparatus sistem imun. Secara fungsional, MALT terdiri dari dua komponen yaitu jaringan limfoid mukosa terorganisir dan sistem imunologi mukosa tersebar.

RESPONS UMUM IMUNOLOGI MUKOSA

- Antigen yang berada di lumen diambil oleh sel epitelial abortif dan sel Epitelial spesifik (sel membran atau sel mikrofold atau sel M) di mukosa induktif, dibawa atau langsung ditangkap oleh antigen-presenting cel (APC) profesional (APC terdiri dari; sel dendritik (DC), sel limfosit B dan makrofag) dan dipresentasikan kepada sel-sel T konvensional $\alpha\beta$ CD4+ dan CD8+, semuanya berada pada tempat induktif. Beberapa antigen juga bisa langsung diproses dan dipresentasikan oleh sel epitelial kepada sel T intraepitelial tetangga (*neighboring intraepithelial T cells*) meliputi sel T dengan *limited resevoire diversity* (sel T $\gamma\delta$ dan sel NKT). Respons imun mukosa dipengaruhi oleh alamiah antigen, tipe APC yang terlibat dan lingkungan mikro lokal. Dengan kebanyakan tipe adalah antigen non patogen (protein makanan), jalur normal untuk sel dendritik mukosa dan APC lain terlihat melibatkan sel T helper 2 dan respons berbagai sel T regulator, biasanya hasilnya adalah supresi aktif imunitas sistemik, toleransi oral. Antigen dan adjuvant, meliputi kebanyakan patogen, mempunyai motif disensitisasi oleh APC mukosa sebagai pertanda bahaya (contoh; ligan *toll-like reseptor* (TLR)) disatu sisi dan kondisi proinflamasi pada umumnya, menghasilkan respons imun yang lebih kuat dan luas, baik sekresi hormonal maupun sisi efektor imunitas seluler dan tidak menghasilkan toleransi oral. Ini diasumsikan bahwa pengenalan patogen oleh TLR APC mukosa membedakan dari respons pada flora komensal. Tetapi terakhir ditemukan bahwa pada kondisi normal, bakteri komensal dapat dikenali oleh TLR, interaksi ini tampaknya suatu yang penting untuk menjaga homeostasis epitel di usus.
- Sel B maupun sel T yang tersensitisasi, meninggalkan tempat asal dimana berhubungan dengan antigen (contohnya plak payeri), transit melewati kelenjar limfe, masuk ke sirkulasi, dan kemudian menempatkan diri pada mukosa terseleksi, umumnya pada mukosa

asal dimana mereka kemudian berdeferensiasi menjadi sel plasma dan sel memori, membentuk IgA sekretori (Gambar 11-1). Afinitas sel-sel ini kelihatannya dipengaruhi secara kuat oleh integrin pada tempat spesifik (*homing reseptors*) pada permukaannya dan reseptor jaringan spesifik komplementari (adresin) pada sel endotel kapiler. Pada penelitian terbaru mengindikasikan bahwa sel dendritik mukosa dapat mempengaruhi properti *homing*. Sel dendritik dari plak payeri dan limfonodi mesentrik, tetapi tidak sel dendritik dari limfa dan perifer, meningkatkan ekspresi reseptor homing mukosa $\alpha 4\beta 7$ dan reseptor CCR9, suatu reseptor untuk *gut-associated chemokine* sel T memori dan sel T CD8+ memori, untuk lebih suka *homing* di epitel intestinal. Juga, sel dendritik *imprinting of gut homing specificity*, terlihat terdiri dari *retinoid acid* yang diproduksi oleh sel dendritik intestinal tetapi tidak oleh sel dendritik limfoid lain. Ini mungkin bisa menjelaskan dugaan sistem imun mukosa umum dimana imunosit teraktivasi pada suatu tempat menyebarkan imunitas ke jaringan mukosa jauh dari pada oleh karena imunitas sistemik. Pada saat yang sama, oleh karena kemokin, integrin dan sitokin terekspresi berbeda diantara jaringan mukosa, fakta tersebut juga bisa menerangkan sebagian, mengapa didalam sistem imun mukosa, ada hubungan kompartemenisasi khas dengan tempat mukosa terinduksi (contohnya usus dengan glandula mammae dan hidung dengan saluran pernafasan dan genital).

- Adanya hubungan kompartemenisasi ini menjadi pertimbangan tempat diberikannya imunisasi mukosa akan efek yang diharapkan. Imunisasi oral akan menginduksi antibodi di usus halus (paling kuat di proksimal), kolon asenden, glandula mammae dan glandula saliva tetapi tidak efektif menginduksi antibodi di segmen bawah usus besar, tonsil dan genital wanita. Sebaliknya imunisasi perrektal, akan menghasilkan respons antibodi yang kuat di rektum tetapi tidak di usus halus dan colon proksimal. Imunisasi per nasal dan tonsil akan memberikan respons antibodi di mukosa pernafasan atas dan regio sekresi (saliva dan nasal)

tanpa respons imun di usus, tetapi juga terjadi respons imun di mukosa vagina seperti yang terlihat pada usaha imunisasi HIV. Penelitian pada tikus ditemukan bahwa suntikan transkutan bisa menimbulkan efek imunitas di mukosa vagina.

Mekanisme efektor pada imunologi mukosa

- Selain mekanisme pembersihan antigen mekanis dan kimiawi, imunitas mukosa terdiri dari sel lain berupa sistem imune *innate* yang meliputi netrofil fagositik dan makrofag, denritik sel, sel NK (*natural killer*), dan sel mast. Sel-sel ini berperan dalam eliminasi patogen dan inisiasi respons imun adaptif.
- Mekanisme pertahanan sistem imun adaptif di permukaan mukosa adalah suatu sistem yang diperantarai antibodi IgA sekretori, kelas imunoglobulin dominan dalam sekresi eksternal manusia. Imunoglobulin ini tahan terhadap protease sehingga cocok berfungsi pada sekresi mukosa. Induksi IgA melawan patogen mukosa dan antigen protein terlarut bergantung pada sel T helper. Perubahan sel B menjadi sel B penghasil IgA dipengaruhi oleh TGF- β dan interleukin (IL)10 bersama-sama dengan IL-4. Diketahui bahwa sel T mukosa menghasilkan dalam jumlah yang banyak TGF- β , IL-10 dan IL-4, sel epitelial mukosa menghasilkan TGF- β dan IL-10, menjadi petunjuk bahwa maturasi sel B penghasil IgA melibatkan lingkungan mikro mukosa yaitu sel epitel dan limfosit T tetangga
- Walaupun IgA dominan sebagai mekanisme pertahanan humoral, IgM dan IgG juga diproduksi secara lokal dan berperan dalam mekanisme pertahanan secara signifikan. Sel T limfosit sitolitik mukosa (CTL) mempunyai peran penting dalam imunitas pembersihan patogen virus dan parasit intraseluler. Sel CTL ini juga akan terlihat setelah pemberian imunisasi oral, nasal, rektal ataupun vaginal dan yang terbaru perkutaneus.

Mekanisme regulator pada imunologi mukosa

- Sistem imun mukosa telah mengembangkan berbagai cara untuk menjaga toleransi terhadap *antigen-self*, antigen lingkungan pada mikroflora, antigen makanan dan material udara terhirup. Toleransi tersebut melalui mekanisme; aktivasi sel penginduksi kematian (*induce-cell death*), anergi dan yang paling penting induksi sel T regulatori. Anergi terhadap sel T antigen spesifik terjadi bila inhalasi atau menelan sejumlah besar protein terlarut, dan penghilangan (*deleting*) sel T spesifik terjadi setelah pemberian antigen dosis nonfisiologis, secara masif. Pada percobaan tikus sudah diketahui ada 4 sel T regulator, yaitu; (i) *antigen-induced CD4+ T helper 2 like cells* yang memproduksi IL-4 dan IL-10, dan antagonis sel efektor T helper 1, (ii) sel CD4+CD45RB^{low} yang memproduksi IL-10, (iii) sel CD4+ dan CD8+ yang memproduksi TGF- β (T helper 3), (iv) Sel T_{reg} (CD4+CD25+) yang mensupresi proliferasi melalui suatu sel *contact-dependent mechanism*.
- Meskipun in vitro, sel yang terakhir dapat dikembangkan menjadi suatu bentuk sel antigen spesifik in vivo setelah imunisasi. Sel ini bisa juga mengubah aktifitas supresor pada sel CD4+ lain dengan cara menginduksi ekspresi dari transkripsi faktor Foxp3 dan atau ikatan MHC kelas II dengan molekul LAG-3 pada sel seperti *infectious tolerance*. Mereka juga mempunyai hubungan langsung antara sel T inhibitor oleh Sel T_{reg}, T helper 3, sel Tr 1. Selanjutnya *natural human CD4+CD25+ T_{reg}* mengekspresikan integrin $\alpha 4\beta 7$ mukosa, ketika bersama sel T CD4+ konvensional menginduksi sel T sekresi *Tr 1 like IL 10* dengan aktifitas supresor kuat terhadap sel T efektor, dimana $\alpha 4\beta 1$ T_{reg}-positif lain memperlihatkan cara yang sama dengan cara menginduksi *Thelper 3-like TGF- β -secreting supressor T cells*.
- Data dari studi terakhir mengindikasikan bahwa kesemua sel regulator yang berbeda tipenya dan mekanismenya dapat diinduksi atau

ditambah (*expand*) oleh adanya antigen mukosa mengawali terjadinya toleransi perifer. (Sun et al). Sel T CD8+ $\gamma\delta$ intraepitelial mukosa respirasi dan usus juga dicurigai berperan dalam toleransi mukosa. Jadi, mekanisme pertahanan mukosa dari *autoagressive* dan penyakit alergi melibatkan berbagai tahap regulasi. Sedangkan aktivasi, survival dan ekspansi sel regulator ini tampaknya dikontrol oleh jenis terspesialisasi APC, khususnya sel dendritik jaringan spesifik meliputi sel dendritik di hati, plak payeri, mukosa intestinal dan paru.

Sistem imunitas mukosa saluran napas

Sistem imunitas mukosa saluran napas terdiri dari *nose-associated lymphoid tissue (NALT)*, *larynx-associated lymphoid tissue (LALT)*, and *the bronchus-associated lymphoid tissue (BALT)*. BALT terdiri dari folikel limfoid dengan atau tanpa germinal center terletak pada dinding bronkus. Sistem limfoid ini terdapat pada 100% kasus fetus dengan infeksi amnion dan jarang terdapat walaupun dalam jumlah sedikit pada fetus yang tidak terinfeksi. Pembentukan jaringan limfoid intrauterin ini merupakan fenomena reaktif dan tidak mempengaruhi prognosis.

Respons imun diawali oleh sel M (*microfold cells*) yang berlokasi di epitel. Yang melapisi folikel MALT. Folikel ini berisi sel B, sel T dan APC yang dibutuhkan dalam pembentukan respons imun. Sel M bertugas untuk uptake dan transport antigen lumen dan kemudian dapat mengaktifkan sel T. Sel APC dalam paru terdiri dari sel dendritik submukosa dan interstitial dan makrofag alveolus. Makrofag alveolus merupakan 85% sel dalam alveoli, dimana sel dendritik hanya 1%. Makrofag alveolus ini merupakan APC yang lebih jelek dibandingkan sel dendritik. Karena makrofag alveolus paling banyak terdapat pada alveolus, sel ini berperan melindungi saluran napas dari proses inflamasi pada keadaan normal. Saat antigen masuk, makrofag alveolus akan mempengaruhi derajat aktivitas atau maturasi sel

dendritik dengan melepaskan sitokin. Sel dendritik akan menangkap antigen, memindahkannya ke organ limfoid lokal dan setelah melalui proses maturasi, akan memilih limfosit spesifik antigen yang dapat memulai proses imun selanjutnya

Setelah menjadi sel memori, sel B dan T akan bermigrasi dari MALT dan Kelenjar limfoid regional menuju darah perifer untuk dapat melakukan ekstravasasi ke efektor mukosa. Proses ini diperantarai oleh molekul adesi vaskular dan kemokin lokal, khususnya *mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1)*. Sel T spesifik antigen adalah efektor penting dari fungsi imun melalui sel terinfeksi yang lisis atau sekresi sitokin oleh Th1 atau Th2. Perbedaan rasio atau polarisasi sitokin ini akan meningkatkan respons imun dan akan membantu sel B untuk berkembang menjadi sel plasma IgA.

PERAN CD4 DAN CD 8 PADA PATOMEKANISME TUBERKULOSIS

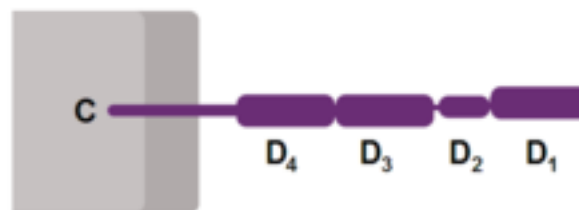
Sel CD4

Sel CD4 adalah jenis sel darah putih atau limfosit. Sel tersebut adalah bagian yang penting dari sistem kekebalan tubuh kita. Sel CD4 kadang kala disebut sebagai sel-T. Ada dua macam sel-T. **Sel T-4**, yang juga disebut CD4 dan kadang kala sel CD4+, adalah sel 'pembantu'. **Sel T- 8 (CD8)** adalah sel 'penekan', yang mengakhiri tanggapan kekebalan. Sel CD8 juga disebut sebagai sel 'pem- bunuh', karena sel tersebut membunuh sel kanker atau sel yang terinfeksi virus.

Sel CD4 dapat dibedakan dari sel CD8 berdasarkan protein tertentu yang ada di permukaan sel. Sel CD4 adalah sel-T yang mempunyai protein CD4 pada permukaannya. Protein itu bekerja sebagai 'reseptor' untuk HIV. HIV mengikat pada reseptor CD4 itu seperti kunci dengan gembok. Dalam biologi molekuler, **CD4** (cluster of differentiation 4) adalah glikoprotein yang ditemukan di permukaan sel-sel kekebalan tubuh seperti sel T helper, monocytes, makrofag, dan sel dendritik. Ini

ditemukan pada akhir tahun 1970 dan pada awalnya dikenal sebagai leu-3 dan T4 (setelah antibodi monoklonal OKT4 yang bereaksi dengan itu) sebelum diberi nama CD4 pada tahun 1984. Pada manusia, protein CD4 dikodekan oleh gen *CD4*.

Sel CD4 + T adalah sel darah putih yang merupakan bagian penting dari sistem kekebalan manusia. Mereka sering disebut sebagai sel CD4, sel T-helper atau sel T4. Mereka disebut sel pembantu karena salah satu peran utama mereka adalah mengirim sinyal ke sel-sel kekebalan jenis lain, termasuk sel-sel pembunuh CD8, yang kemudian menghancurkan partikel yang menular. Jika sel CD4 menjadi habis, misalnya pada infeksi HIV yang tidak diobati, atau setelah penekanan kekebalan sebelum transplantasi, tubuh menjadi rentan terhadap berbagai macam infeksi yang seharusnya dapat dilawan.



Gambar 8. Susunan sel CD4

Seperti banyak reseptor permukaan sel / penanda, CD4 adalah anggota dari superfamili imunoglobulin. CD4 memiliki empat domain imunoglobulin (D1 sampai D4) yang diekspos pada permukaan ekstraseluler sel:

- D₁ dan D₃ menyerupai domain variabel imunoglobulin (IgV).
- D₂ dan D₄ menyerupai domain immunoglobulin constant (IgC).

Domain variabel imunoglobulin (IgV) D₁ mengadopsi lipatan β -sandwich imunoglobulin seperti dengan tujuh β -helai dalam 2 β -lembar, dalam topologi kunci Yunani .

CD4 berinteraksi dengan β_2 -domain molekul MHC kelas II melalui domain D₁. Sel T menampilkan molekul CD4 (dan bukan CD8) di

permukaannya, oleh karena itu, spesifik untuk antigen yang disajikan oleh MHC II dan bukan oleh MHC kelas I (mereka adalah *MHC kelas II-terbatas*). Kelas MHC saya mengandung Beta-2 mikroglobulin .

Ekor sitoplasma / intraseluler pendek (C) dari CD4 mengandung sekuens khusus asam amino yang memungkinkannya untuk merekrut dan berinteraksi dengan tyrosine kinase Lck .

Fungsi CD4 adalah co-reseptor sel T reseptor (TCR) dan membantu yang terakhir dalam berkomunikasi dengan sel-sel antigen-presentasi . Kompleks TCR dan CD4 masing-masing berikatan dengan daerah berbeda dari molekul MHCII antigen-menyajikan - $\alpha 1 / \beta 1$ dan $\beta 2$, masing-masing. Dalam CD4, interaksi melibatkan domain D₁ ekstraseluler. Hasil jarak dekat antara kompleks TCR dan CD4 (ekstraseluler dan intraseluler) memungkinkan tirosin kinase Lck terikat pada ekor sitoplasma dari CD4 menjadi tirosin-fosforilasi motif aktivasi tirosin Immunoreceptor (ITAM) pada domain sitoplasma CD3 untuk memperkuat sinyal yang dihasilkan. oleh TCR. Lck sangat penting untuk aktivasi banyak komponen molekuler dari kaskade sinyal dari sel T yang diaktifkan. Tergantung pada sinyal, berbagai jenis sel T helper dihasilkan.

Imunitas merupakan suatu pertahanan terhadap penyakit terutama infeksi. Gabungan sel, molekul dan jaringan yang berperan dalam resistensi terhadap infeksi disebut sistem imun. Reaksi yang dikoordinasi sel-sel, molekul-molekul dan bahan lainnya terhadap mikroba disebut respon imun. Sistem imun diperlukan tubuh untuk mempertahankan keutuhannya terhadap bahaya yang dapat ditimbulkan berbagai bahan dalam lingkungan hidup. (Baratawidjaya KG, et al 2009)

Sistem imun dapat dibagi menjadi sistem imun nonspesifik dan spesifik. Imunitas non spesifik fisiologik berupa komponen normal tubuh, selalu ditemukan pada individu sehat dan siap mencegah mikroba masuk tubuh dan dengan cepat menyingkirkannya. Sistem imun nonspesifik ini tidak ditujukan pada mikroba tertentu, telah ada dan siap berfungsi sejak lahir. Sistem ini merupakan pertahanan terdepan dan dapat memberikan respon

langsung dalam menghadapi serangan berbagai mikroba misalnya M. Tb. (Baratawidjaya KG, et al 2009)

Salah satu sistem imun nonspesifik berupa pertahanan humoral antara lain komplemen. Komplemen merupakan sistem yang terdiri atas sejumlah protein yang berperan dalam pertahanan hospes, baik dalam sistem imun nonspesifik maupun sistem imun spesifik. Aktivasi komplemen merupakan usaha tubuh untuk menghancurkan antigen asing. Komplemen merupakan salah satu sistem enzim serum yang berfungsi antara lain untuk lisis bakteri, opsonisasi yang meningkatkan fagositosis partikel antigen, mengikat reseptor komplemen spesifik pada sel sistem imun sehingga memicu fungsi sel spesifik untuk memproduksi antibody. (Baratawidjaya KG, et al 2009)

Opsonisasi komplemen dengan antibody IgG-anti M. tb akan semakin meningkatkan aktivasi komplemen (Manivannan S, et al 2006) Melekatnya anti- bodi dengan fragmen komplemen pada reseptor spesifik yang terdapat pada sel fagosit tidak hanya menyebabkan opsonisasi tetapi juga memicu terjadinya fagositosis. (Aditama YT et al 2006)

Selain komplemen, fagosit juga berperan untuk melawan infeksi. Apabila M. tb menginfeksi tubuh maka fagosit/makrofag akan memfagosit M. tb. Secara garis besar, makrofag dapat diaktivasi melalui dua cara, pertama secara langsung oleh bakteri M. tb dan kedua secara tidak langsung oleh berbagai sitokin yang diproduksi limfosit T- helper CD4⁺ .⁸ (Paul W et al, 2003)

Pertumbuhan Mycobacterium tuberculosis sendiri dipengaruhi oleh aktivitas leukosit, komplemen dan antibody. Antibodi adalah protein yang bersirkulasi yang diproduksi sebagai respon akibat adanya paparan antigen. Sedangkan komplemen adalah protein dalam serum yang normalnya inaktif, komplemen ini akan aktif hanya pada kondisi yang memediasi fungsi efektor komplemen. Struktur utama antibody dan komplemen adalah protein yang bisa didapatkan melalui asupan nutrisi yang baik. Secara umum telah diketahui bahwa malnutrisi berhubungan dengan gangguan fungsi imun dan meningkatkan kerentanan terhadap

terjadinya infeksi, termasuk infeksi TB. Secara spesifik malnutrisi dapat menyebabkan gangguan yang signifikan dari beberapa mekanisme penting proteksi imun meliputi gangguan fungsi CMI (cellular mediated immunity), gangguan fungsi sel fagosit, penurunan konsentrasi dan fungsi antibodi, penurunan produksi sitokin (IFN- dan TNF- α), dan bahan-bahan mikobakterisidal lainnya. Kombinasi gangguan imun tersebut dapat menyebabkan perkembangan TB menjadi lebih aktif, yang akan memperburuk kondisi pasien TB. (Jeong JY et al 2008)

Pada penderita dengan daya tahan tubuh yang buruk, respon imun tidak dapat menghentikan multiplikasi kuman sehingga akan menjadi sakit pada beberapa bulan kemudian. Sehingga kompleks primer akan mengalami salah satu hal sebagai berikut yaitu penderita akan sembuh dengan tidak meninggalkan cacat (restirution ad integrum), sembuh dengan meninggalkan bekas (seperti sarang Ghon, fibrotik, perkapuran), menyebar dengan cara perkontinuitatum ke jaringan sekitarnya, penyebaran bronkogen ke paru bersangkutan atau paru sebelahnya, penyebaran secara hematogen dan limfogen ke organ lain seperti tuberkulosis milier, meningitis, tulang, ginjal, genetalia. (Dranoff et al, 2004)

Pada pertahanan sistem imun spesifik ini, antigen mula-mula ditangkap oleh APC dan dipresentasikan ke sel T. Pada waktu yang bersamaan sel APC melepas IL-1 yang mengaktifkan sel T. Dalam responnya, antigen perlu diproses terlebih dahulu oleh sel APC. Hal ini karena sel T yang merupakan regulator dari respon imun, hanya mengenal antigen melalui molekul MHC kelas II (MHC restricted). Sel-sel yang memiliki permukaan MHC kelas II dan berfungsi sebagai APC adalah makrofag, sel dendritik, sel Langerhans di kulit, sel Kupffer di hati, sel mikroglia di susunan saraf pusat, sel B dan sekitar 1 % dari semua sel monosit perifer. (Smith I, et al 2003)

Sebagai regulator respons imun, sel Th (T-Helper cell) mengaktifkan limfosit lainnya dari sistem imun seperti sel B. Aktivasi sel Th tersebut memerlukan 2 sinyal, yang pertama berasal dari ikatan antara reseptor antigen pada permukaan sel T dengan kompleks antigen MHC kelas II pada

sel APC dan yang kedua berasal dari interleukin-1 (protein larut yang diproduksi sel APC). Kedua sinyal ini secara bersamaan akan meningkatkan reseptor atau ekspresi permukaan untuk limfokin lain, IL-2 serta produksi faktor pertumbuhan dan diferensiasi (growth and differentiation factor) antara lain untuk sel B dan makrofag. (Smith I, et al 2003)

Sel Th akan mengaktifkan pula sel Tc yang fungsi utamanya membunuh semua sel yang non-self. Sel Tc dapat dibedakan dari sel Th, karena memiliki antigen CD8 dan dapat mengenal antigen asing dengan profil MHC kelas I. Protein CD4 mengikat molekul MHC kelas II dan CD8 mengikat molekul MHC kelas I pada APC. Jadi, baik sel CD4 maupun CD8 berpartisipasi dalam pengenalan kompleks antigen-MHC. Sel Tc yang diaktifkan akan memproduksi sitokin yang dapat menghancurkan patogen. (Smith I, et al 2003)

Sel B digunakan sebagai salah satu reseptor untuk mengikat antigen asing. Fragmen antigen yang terikat pada permukaan protein MHC kelas II akan mengikat sel Th yang aktif. Proses pengikatan tersebut merangsang terjadinya transformasi dari sel B menjadi sel plasma yang akan mensekresikan antibodi atau imunoglobulin yang dapat bereaksi terhadap antigen. Ketika antibodi berikatan dengan antigen, maka akan mengaktifkan sistem komplemen. Komplemen tersebut bersama dengan antibodi akan bereaksi untuk menghancurkan antigen asing. Selanjutnya sekresi antibodi tersebut akan mengikat patogen atau substansi beracun yang diproduksi patogen pada ekstraseluler. (Dranoff et al, 2004)

SEI CD8

Sel T CD8+ atau sel T sitotoksik (bahasa Inggris: T-Killer cell, cytolytic T cell, CD8+ T cell, TC, CTL) adalah limfosit yang mempunyai kapasitas untuk menginduksi kerusakan pada sel yang terinfeksi atau sel tumor. Sel T-8 (CD8+) adalah sel 'penekan', yang mengakhiri tanggapan kekebalan. Sel CD8+ juga disebut sebagai sel 'pembunuh', karena sel tersebut membunuh sel kanker atau sel yang terinfeksi virus.

Sel T CD8+ dilengkapi dengan reseptor sel T (*TCR*) yang mengenali *antigen* peptida pada molekul *MHC kelas I*.^{45]} National Institute of Allergy and Infectious Diseases "*Immune System - T Cells*". . Diakses tanggal 2010-06-05

Sel ini adalah penghancur sel terinfeksi virus, sel tumor dan terlibat pada penolakan transplantasi organ. Sel T sitotoksik disebut juga sel T CD8+ karena terdapat glikoprotein CD8+ pada permukaan sel yang mengikat MHC kelas I. Sel T sitotoksik dapat menjadi pasif pada status anergik, seperti pada penyakit autoimun CD8 hadir sebagai sel sitotoksik bersamaan dengan CD4, sel ini dihasilkan di timus dan mengekspresikan reseptor sel T. CD8, biasanya terdiri dari satu rantai CD8 α dan satu CD8 β . Sel CD8 + T mengenali peptida yang disajikan oleh molekul MHC Kelas I, yang ditemukan di semua sel berinti. Sel CD8+T (sering disebut limfosit T sitotoksik) sangat penting untuk pertahanan kekebalan terhadap patogen intraseluler, termasuk virus dan bakteri, dan untuk pengawasan tumor. Ketika sel T CD8 mengenali antigennya dan menjadi aktif, ia memiliki mekanisme utama untuk membunuh sel yang terinfeksi atau ganas dengan sekresi sitokin, terutama TNF- α dan IFN- γ , yang memiliki efek anti tumor dan anti mikroba dilanjutkan pelepasan granula butiran granzyme dan granulysin sitotoksik yang akhirnya menghasilkan apoptosis sel target serta penghancuran sel CD8 dari sel yang terinfeksi. Sama hal seperti respon pada TB, sel CD8 mampu mengenali antigen spesifik *M. tuberculosis* (sebagai peptida) yang disajikan oleh molekul MHC klasik dan non-klasik dan akhirnya memicu sel sitotoksik agar MTB menjadi lisis saat masuk. (Behar, 2013) Salah satu mekanisme yang kurang mendapat perhatian adalah kemampuan sel T CD8+ untuk menginduksi apoptosis sel *melalui* jalur FasL-Fas, dimana sel T CD8+ melumasi sel target yang mengekspresikan Fas. Dengan menginduksi apoptosis sel yang terinfeksi, sel kekebalan bawaan sehat lainnya dapat melakukan fagositosis pada tubuh apoptosis yang dihasilkan dan selanjutnya merangsang sel dari sistem kekebalan adaptif. Dengan demikian, penjelasan lain untuk kemampuan superior sel CD8+ T untuk mengendalikan

penyebaran *M.tb* dapat terletak pada kemampuan mereka untuk menginduksi jalur FasL-Fas di dalam limpa atau hati, sedangkan apoptosis sel di paru sangat terbatas untuk mencegah Kerusakan jaringan yang berlebihan dapat menyebabkan kegagalan paru.

Toll Like Reseptor 4 (TLR 4)

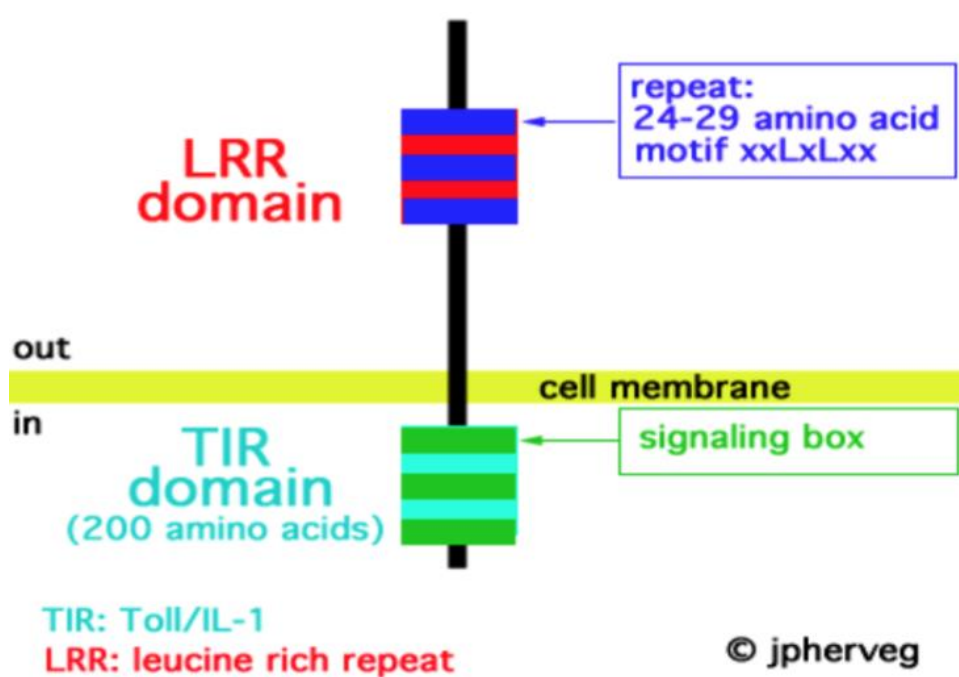
Fagositosis merupakan tahapan penting dari sistem ketahanan tubuh terhadap mikobakterium, baik untuk tujuan mematikan patogen maupun mendegradasi patogen dan selanjutnya mempresentasikan peptide patogen ke limfosit T. Pengenalan TLR pada patogen berakibat ekspresi gen, seperti sitokin inflamasi dan molekul ko-stimulator. Fagositosis patogen yang dilanjutkan dengan presentasi peptida bersama dengan ekspresi gen sitokin inflamasi dan molekul ko-stimulator membangkitkan imunitas adaptif yang bersifat antigen spesifik (Blander dan Medzhitov, 2004). TLR penting dalam proses pembunuhan mikobakterium intraseluler oleh makrofag melalui induksi *antimicrobial peptide cathelicidin*. *Polymorphism* TLR secara signifikan berhubungan dengan penyakit tuberkulosis pada manusia. Pada keadaan *M. tuberculosis* hidup lama dalam sel jaringan inangnya, diperkirakan bahwa bagian patogen tersebut memproduksi faktor virulens seperti *phosphatase* SapM dan *protein kinase* PknG, menyusun mekanisme dengan memanfaatkan molekul inangnya untuk menjaga kelangsungan hidupnya di dalam sel.

Interaksi antara kuman *Mycobacterium tuberculosis* dengan sel tubuh manusia cukup kompleks. Toll-like receptors (TLR) diketahui berperan dalam pengenalan *M. tuberculosis*. TLR yang terlibat dalam pengenalan *M. tuberculosis* meliputi TLR2, TLR4, TLR9, dan kemungkinan juga TLR8. TLR2 bersama dengan TLR 6 ditemukan berperan dalam stimulasi produksi IL-1 β . TLR2 juga berperan untuk pengeluaran IL-12 dalam makrofag namun tidak pada sel dendritik (Foo Y, et al 2005)

TLR merupakan protein homologous pada membrane sel APC yang berfungsi sebagai reseptor fungsional yang mengaktifkan leukosit untuk menimbulkan mentrigger respons imun innate atau respons inflamatori dalam

melawan patogen. Protein ini ditemukan pertama kali pada *Drosophila* sebagai protein Toll. Reseptor ini terdiri dari daerah yang kaya dengan leucine pada ekstrasel dan pada region ekor sitoplasma yang merupakan reseptor dari IL-1 dan IL-8 dan disebut Toll/IL-1 reseptor (TIR). (Guy J Nicholas et al 2006)

Aktivasi ligan TLR akan mengaktifasi fagositosis patogen dan respons inflamasi terhadap kandungan fagosom. Beberapa TLR, yaitu TLR2 dan TLR4, mampu membantu penempatan fagosom, yang merupakan kontak paling dini sistem imun terhadap antigen mikroba yang berpotensi merusak. Karakteristik terpenting aktivasi TLR adalah terbentuknya kondisi proinflamasi yang disajikan oleh sitokin dan kemokin tertentu, didominasi oleh TNF α dan IL-12 pada (NF)- κ B dan IFN α/β pada IRF-3 penanda ligan TLR



Gambar 9 Struktur molekul TLR

Dikutip dari (Guy J Nicholas et al 2006)

Reseptor untuk pengenalan terhadap patogen dan produk mikroba akan menimbulkan imunitas innate. (Fleer Andre et al 2007) Fungsi tersebut dihubungkan dengan reseptor kinase yang kemudian menstimulasi produksi sitokin dan substansi mikrobisidal. Sampai saat ini telah 11 jenis TLRs diidentifikasi dari mamalia dan masing-masing menimbulkan respons pada klas berbeda dari infeksi patogen dan diberi nama TLR1 – 11. Pengenalan komponen dinding sel bakteri merupakan peran dari 5 jenis TLR yaitu TLR 1,2,4,5, dan 6, yang disebut juga sebagai TLR ekstraselular karena ekspresinya pada permukaan sel dan domain ekstra selular. 4 TLR2 dapat mengenali banyak ligan, misalnya lipopeptida bakteri, zimosan jamur, protein parasit dan virus serta lipoteichoic acid(LTA) bakteri positif-Gram. TLR 2 dan TLR4 terdapat pada permukaan sel dan dapat mengenali bakteri. (Lauren E Yauch et al 2004)

1. Perbedaan TLRs pada berbagai macam mikroba

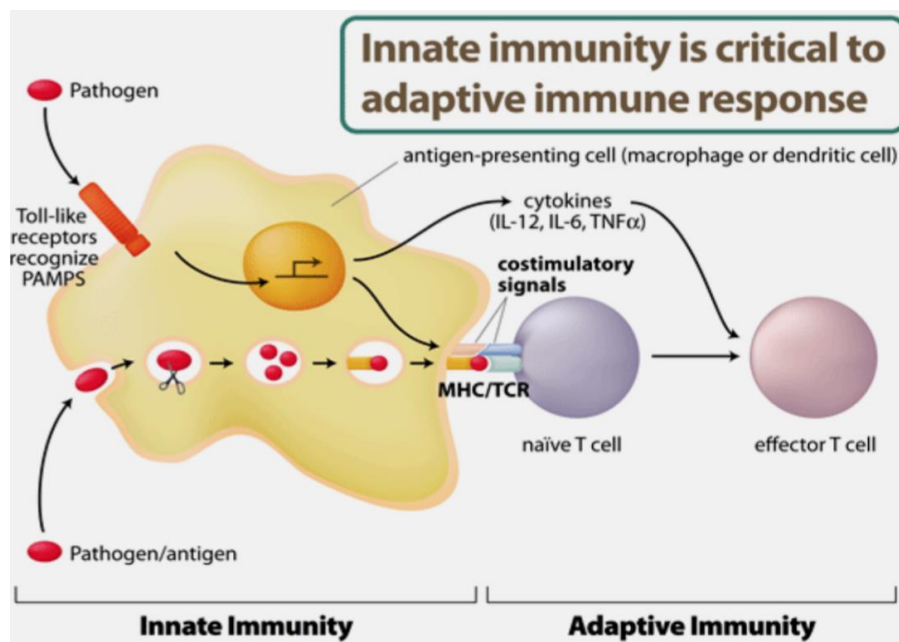
<i>TLR</i>	Ligand	Sumber mikrobial
TLR2	Lipoprotein Peptidoglikan Zyosan LPS Lipoarabinomannan <i>Phosphatidylinositol dimannoside</i> GPI anchor	Bakteri Bakteri gram positif Jamur Leptospira Mikobakterium
TLR3	<i>Double-stranded RNA</i>	Tripanosoma Virus
TLR4	LPS, mannan	Bakteri gram negative, jamur
TLR5	HSFO Flagellin	Chlamydia Bermacam-macam bakteri
TLR6	CpG DNA	Bakteri, protozoa

Gambar 10. Perbedaan TLR dalam berbagai macam mikroba

Dikutip dari(Lauren E Yauch et al 2004)

Semua TLR mengikat ligan yang merupakan komponen mikrobomponen mikroba dikenali dan diikat reseptor CD14, TLR yang mengaktifkan MyD88, TRAF6, IRAK, faktor transkripsi seperti NF-κB yang translokasi dalam inti sel dan mempengaruhi ekspresi gen. Selama pengenalan dari struktur mikroba, signal TLRs akan menyebabkan perlekatan ligan pada permukaan sel yang menimbulkan reaksi cytoplasmic signaling molecules, dimana pertama kali adalah protein adapter MyD88

(Myeloid differentiation factor 88) dan mengaktivasi molekul signaling seperti IRAK (IL-1 receptor associated kinase) dan TRAF6 (TNF receptor associated factor). Kinase yang disebut sebagai reseptor IL-1 dihubungkan dengan kinase (IRAK) termasuk dalam signaling kompleks ini. IRAK menyebabkan terjadinya autophosphorilasi, aktivasi signal molekul yang lain seperti reseptor TNF- α . Gen yang diekspresikan dalam respons oleh TLR penting dalam menimbulkan komponen yang berbeda-beda dalam respons imun innate, disini termasuk sitokin inflamatori (TNF, IL-1, IL-8 dan IL-12), endothelial adhesion molecules (E-selection), dan protein yang berperan dalam mekanisme pembunuhan mikroba (termasuk iNOS). Gen yang secara khusus diekspresikan tergantung tipe sel.



Gambar 11. Peran TLR pada Imunitas innate

Dikutip dari(Lauren E Yauch et al 2004)

Faktor transkripsi, seperti AP-1 (Activating Protein-1) melalui jun kinase dan NF- κ B (Nuclear Factor κ B) yang diaktivasi dan ditranslokasi di nukleus, akan menstimulasi produksi sitokin dan aktivitas fagositosis. Dapat

disimpulkan Peran Toll Like Receptors sangat penting sebagai reseptor fungsional yang mengaktifkan leukosit untuk menimbulkan triger respons imun innate atau respons inflamatori dalam melawan patogen

Berbagai manifestasi yang timbul akibat infeksi *M tuberculosis* menggambarkan adanya keseimbangan antara kuman (*M tuberculosis*) dengan mekanisme pertahanan tubuh host (host immunity) dimana mekanisme pertahanan tubuh host sangat menentukan hasil akhir yang dapat ditimbulkan. Terdapat peran penting dari makrofag sebagai eksekutor non spesifik dan sel T sebagai mediator spesifik dalam menghancurkan *M tuberculosis*. Fagositosis, pengenalan oleh sistem imun, produksi sitokin dan mekanisme efektor merupakan peran dari innate immunity. Makrofag yang teraktivasi oleh infeksi *M tuberculosis* memproduksi sitokin type 1 seperti IL-12, IL-18, IL-23.⁸⁵ Sekresi IL-12 dari makrofag merupakan awal dari regulasi respon imun, bertindak sebagai sitokin proinflamatory yang dapat merangsang produksi IFN- γ oleh sel Th1 dan sel NK yang dapat meningkatkan aktivasi makrofag dalam menghadapi infeksi *M tuberculosis* (Joost J, Openheim et al 2001).

Penyebaran penyakit TB terjadi melalui udara dalam bentuk *droplet*. Di dalam paru-paru, makrofag alveolar melakukan fungsi fagositosis terhadap bakteri penginfeksi (*Mycobacterium Tuberculosis*). Interaksi antara *M. Tuberculosis* dan reseptor makrofag (*Toll-like receptors / TLRs*) menghasilkan kemokin (IL-8, *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *macrophage inflammatory protein-1 alpha* (MIP-1 α)) dan sitokin (interferon- γ (IFN- γ), interleukin-2 (IL-2), IL-12, IL-18, *tumour necrosis factor- α* (TNF- α)), yang berperan sebagai sinyal adanya infeksi. Sinyal tersebut menginduksi migrasi monosit dan sel-sel dendrit dari aliran darah menuju ke bagian paru-paru yang mengalami infeksi. Sel-sel dendrit selanjutnya akan meliputi bakteri, kemudian matang, dan bermigrasi ke pembuluh limpa. Bakteri tersebut akan dihancurkan oleh CD4 dan CD8 sel T di pembuluh limpa. Adanya respon mediator inflamasi membuat sel T kembali bermigrasi menuju situs infeksi di paru-paru. Fenomena migrasi sel yang

berkelanjutan menuju situs infeksi kemudian menumpuk dan lama kelamaan menghasilkan granuloma. Granuloma merupakan karakter khusus yang terbentuk dan terdapat pada pasien penderita TB. Granuloma terbentuk dari tumpukan makrofag, sel T, sel B, sel endotel, sel dendrit, dan epitel, serta sel-sel lainnya yang bervariasi seiring berjalannya waktu. (Jordao L, et al 2011) Di dalam granuloma, makrofag mengandung banyak lipid, yang merupakan lingkungan yang baik untuk perkembangan bakteri persisten. Fungsi granuloma adalah untuk memfasilitasi interaksi antara sitokin yang disekresikan oleh makrofag dan sel T melalui induksi sistem imun serta untuk mencegah terjadinya penyebaran bakteri dalam makrofag. Namun, granuloma ini juga menyediakan tempat tinggal bagi *M. Tuberculosis* dalam jangka waktu yang relatif lama. Bakteri yang bersifat laten dapat teraktivasi kembali ketika adanya ketidakseimbangan sitokin. (Jordao L, et al 2011)

Diabetes mellitus tipe 2 (DM) adalah faktor risiko utama untuk berkembangnya TB paru aktif, meskipun mekanisme imunologis yang mendasari interaksi ini masih belum banyak dipelajari. Pengaruh diabetes yang tidak terkontrol pada respon T-helper 1 (Th1) dan T-helper 17 (Th17) spesifik-patogen belum diperiksa. Berdasarkan model mencit dan penelitian pada manusia, kekebalan terhadap *Mycobacterium tuberculosis* memerlukan peran T-helper 1 (Th1) dan peran T-helper 17 (Th17). Dengan demikian, interleukin 12, interferon γ (IFN- γ), dan faktor nekrosis tumor α (TNF- α ; bersama dengan interleukin 17 [IL-17] dan interleukin 23 mempunyai peran penting dalam induksi dan perlindungan kekebalan tubuh terhadap kuman TB. Untuk mempelajari pengaruh DM pada respons sel T CD4 + pada TB paru aktif, sebagai data awal dengan pemeriksaan induksi antigen spesifik, dan poliklonal dari sel-sel yang memproduksi sitokin Th1 dan Th 17 baik dengan bentuk, tunggal, ganda, dan triple pada individu dengan TB aktif dengan komorbid diabetes dan membandingkannya dengan individu dengan TB aktif tanpa diabetes. Data menunjukkan bahwa TB dengan DM akan meningkatkan perubahan respons CD4 + Th1 tunggal dan ganda yang mengakibatkan peningkatan respons Th17 setelah

pajanan dengan antigen kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang kebal obat. Penelitian juga menunjukkan bahwa peningkatan sel Th1 dan Th17 ini dikaitkan dengan peningkatan kadar sitokin Th1 dan Th17 sistemik. Penelitian menunjukkan bahwa diabetes dikaitkan dengan perubahan respons sel T CD4 + terhadap *M. tuberculosis*, yang berakibat pada peningkatan keparahan penyakit dan kelainan patologi yang dimediasi oleh kekebalan tubuh pada tuberkulosis.

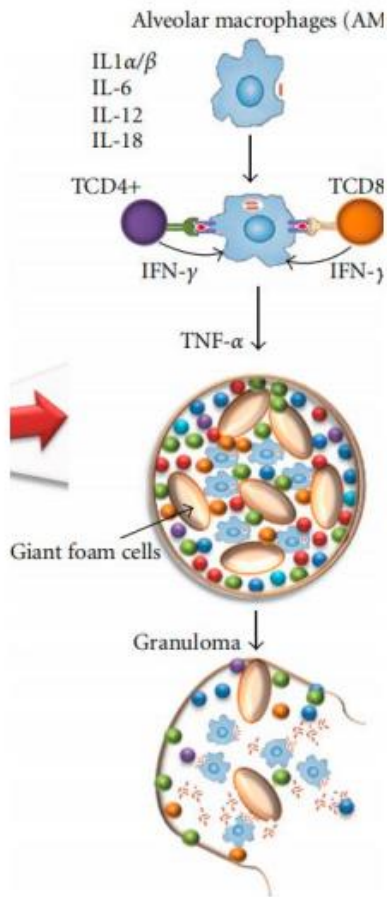
Tuberkulosis dengan komorbid DM Berhubungan Dengan Peningkatan Frekuensi Baseline dan Antigen-Spesifik Subset CD4 + Th17.

Sel CD4 + Th17 dianggap memainkan peran penting dalam respon memori terhadap infeksi *M. tuberculosis*, tetapi IL-17 juga dianggap berkontribusi terhadap patologi. Untuk menentukan pengaruh DM pada himpunan bagian Th17 dalam TB aktif, kami mengukur frekuensi beberapa himpunan bagian CD4 + Th17 — sel T CD4 yang mengekspresikan IL-17A, IFN- γ atau IL-17A, IL-22 atau IL-17A , IL-10 dengan tidak adanya stimulasi (baseline) dan stimulasi yang mengikuti dengan antigen mikobakteri atau anti-CD3.

BAB III

KERANGKA TEORI DAN KONSEP

3.1 KERANGKA TEORI

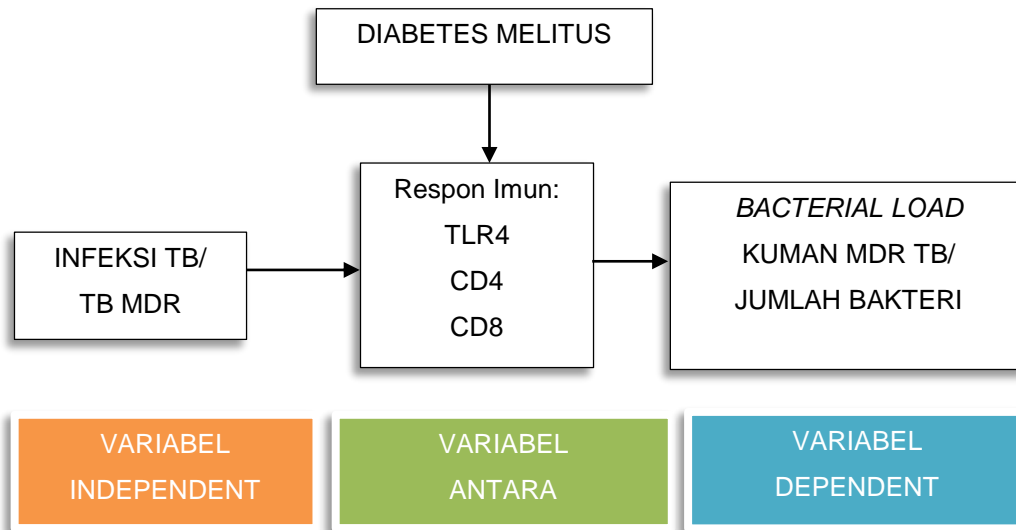


**Inhasi kuman MTB
* fagositosis bakteri**

- Rekrutmen sel inflamasi**
1. Makrofag Alveolar mengeluarkan IL 12 dan IL 18
 2. IFN- γ menginduksi bacterial killing
 3. TNF- α sangat penting dalam mengontrol pertumbuhan Mtb dan

- Pengontrolan pertumbuhan Bakteri:**
1. Stop Mbt proliferasi
 2. Pementukan sitokin kronik
 3. Granuloma terbentuk oleh beberapa sel yang direkrut didalam makrofag paru yang mencegah penyebaran granuloma)

3.2 KERANGKA KONSEP



3.3 ALUR PENELITIAN

