

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) dan diabetes melitus (DM) merupakan dua penyakit global yang saling berinteraksi, menciptakan tantangan kesehatan masyarakat yang kompleks. Setiap tahun, sekitar 1 juta orang meninggal akibat TB, sementara DM diketahui memengaruhi sekitar 415 juta orang di dunia.^{1,2} Interaksi antara kedua penyakit ini tidak hanya meningkatkan risiko terjadinya TB pada pasien DM, tetapi juga mempengaruhi perjalanan klinis dan hasil pengobatan TB.²

Pasien DM memiliki risiko tiga kali lipat lebih tinggi untuk terkena TB dibandingkan populasi umum. Selain itu, kombinasi TB-DM dikaitkan dengan presentasi klinis yang lebih berat, *bacterial load* yang lebih tinggi, dan prognosis terapi yang lebih buruk. Sebaliknya, infeksi TB juga dapat memperburuk kontrol glikemik pada pasien DM, menciptakan suatu lingkaran setan yang merugikan.³

Meskipun pengobatan TB yang efektif telah tersedia, gejala sisa jangka panjang pasca TB tetap menjadi perhatian utama. Dalam suatu studi meta-analisis, Taylor dkk. menemukan bahwa lebih dari 50% pasien pasca TB mengalami gangguan fungsi paru persisten, dengan manifestasi bervariasi mulai dari gejala klinis hingga abnormalitas radiologis.⁴ Kavya dkk. melaporkan bahwa sekitar 90% pasien pasca TB mengalami keluhan sesak napas, dengan hampir 50% menunjukkan gambaran obstruksi pada spirometri.²⁸

Studi Jiang dkk. di Indonesia menemukan 20,8% pasien TB mengalami DM.⁶⁶ Sementara Alisjahbana dkk. mengungkapkan prevalensi TB pada pasien DM sebesar 12%.⁶⁹ Namun, studi mengenai efek jangka panjang pasca terapi TB pada pasien dengan komorbid DM masih terbatas. Mengingat prevalensi DM yang terus meningkat di negara-negara dengan beban TB yang tinggi², pemahaman lebih dalam mengenai

interaksi TB-DM pasca terapi TB menjadi sangat penting.

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan pola dan perubahan fungsi paru pada pasien pasca TB paru dengan dan tanpa DM. Kami akan mengevaluasi manifestasi klinis, hasil spirometri, dan gambaran radiologis antara kedua kelompok. Dengan memahami perbedaan ini, kami berharap dapat mengidentifikasi faktor-faktor risiko spesifik dan memberikan dasar untuk intervensi yang lebih tepat sasaran, sehingga dapat mengurangi morbiditas jangka panjang pada pasien pasca TB, terutama mereka dengan komorbid DM.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan baru tentang manajemen pasca TB pada pasien dengan DM, membantu dalam identifikasi risiko, dan berpotensi membuka jalan untuk pengembangan protokol evaluasi lanjutan yang lebih personal bagi populasi dengan DM.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka rumusan masalah yang dikemukakan adalah: Bagaimana perbandingan manifestasi klinis, nilai spirometri, dan gambaran radiologis pada pasien pasca tuberkulosis paru dengan diabetes melitus dibandingkan tanpa diabetes melitus.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menilai dan mengetahui manifestasi klinis, nilai spirometri, dan gambaran radiologis pada pasien pasca tuberkulosis paru dengan diabetes melitus dibandingkan tanpa diabetes melitus.

1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus penelitian ini adalah:

- 1) Menilai dan mengetahui manifestasi klinis pada pasien pasca tuberkulosis paru.
- 2) Menilai dan mengetahui hubungan manifestasi klinis pada pasien pasca tuberkulosis paru dengan diabetes melitus dibandingkan

tanpa diabetes melitus.

- 3) Menilai dan mengetahui nilai spirometri pada pasien pasca tuberkulosis paru.
- 4) Menilai dan mengetahui hubungan nilai spirometri pada pasien pasca tuberkulosis paru dengan diabetes melitus dibandingkan tanpa diabetes melitus.
- 5) Menilai dan mengetahui gambaran radiologis pada pasien pasca tuberkulosis paru.
- 6) Menilai dan mengetahui hubungan gambaran radiologis pada pasien pasca tuberkulosis paru dengan diabetes melitus dibandingkan tanpa diabetes melitus.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah ditemukan manifestasi klinis yang lebih berat, nilai spirometri yang lebih rendah, dan gambaran radiologis dengan lesi lebih luas pada pasien pasca tuberkulosis paru dengan diabetes melitus dibandingkan tanpa diabetes melitus.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai profil manifestasi klinis, nilai spirometri, dan gambaran radiologis pada pasien pasca tuberkulosis paru dengan diabetes melitus agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian berikutnya.

1.5.2 Manfaat Klinis

Dengan mengetahui profil manifestasi klinis, nilai spirometri, dan gambaran radiologis pada pasien pasca tuberkulosis paru dengan diabetes melitus, maka dapat menjadi bahan referensi untuk indikator kondisi klinis pada pasien pasca tuberkulosis paru dengan diabetes melitus.

1.5.3 Manfaat Pelayanan/Pengabdian Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan memberikan manfaat bagi masyarakat terutama bagi pasien tuberkulosis paru dengan diabetes melitus dan praktisi kesehatan dalam rangka menurunkan angka morbiditas akibat kejadian pasca tuberkulosis paru dengan diabetes melitus sehingga dapat meningkatkan derajat kesehatan masyarakat di masa yang akan datang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis Paru dan Diabetes Melitus

2.1.1 Beban Tuberkulosis Paru dan Diabetes Melitus

Menurut laporan WHO tahun 2023, terdapat sekitar 10,6 juta kasus TB pada tahun 2022, meningkat dari 10,3 juta kasus pada tahun 2021, dengan 1,4 juta angka kematian pada tahun 2022.¹ Terdapat 155 juta penyintas TB dan setengah dari penyintas tersebut berisiko untuk mengalami gejala sisa pasca TB.⁴ Sementara itu, penderita DM mencapai 425 juta orang pada tahun 2017 dan diperkirakan menjadi 629 juta pada tahun 2045. Indonesia merupakan negara yang memiliki beban TB dan DM yang tinggi. Menurut laporan WHO tahun 2020, Indonesia menempati urutan kedua (8,5%) terbesar dalam beban TB global dan lebih dari 6% populasi menderita DM. Diperkirakan bahwa prevalensi DM sebesar 11,3% pada pasien TB paru di Indonesia dan 13% kasus DM di Indonesia pernah menderita TB.^{5,6,7,10}

Diabetes melitus dan tuberkulosis sering muncul bersamaan dan saling memperumit satu sama lain. Sekitar 95% pasien tuberkulosis dan 70% pasien dengan diabetes tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah.³ Frekuensi DM pada pasien TB dilaporkan sekitar 10-15% dan prevalensi penyakit TB ini 2-5 kali lebih tinggi pada pasien diabetes dibandingkan dengan non-diabetes.^{3,16} Sebagian besar orang yang terpapar TB dapat mengeliminasi infeksi *M. tuberculosis* pada paparan awal. Sebagian lainnya akan tetap terinfeksi secara laten dan berisiko mengidap penyakit TB di masa mendatang. Diperkirakan sekitar 25% populasi dunia memiliki TB laten/*Latent tuberculosis infection* (LTBI) dan banyak dari populasi tersebut sudah atau berisiko terkena diabetes.⁶

Pasien diabetes memiliki kemungkinan mengalami penyakit TB sebesar 3,1 kali lipat dibanding yang tidak memiliki diabetes. Banyak studi menemukan bahwa diabetes dapat mengubah gambaran TB yaitu dengan presentasi lebih banyak kavitas, penyakit TB yang lebih berat, BTA atau biakan MTB positif yang tinggi, meningkatkan *bacterial load* dari MTB, dan waktu konversi BTA atau kultur negatif menjadi lebih panjang. Penyebab kematian

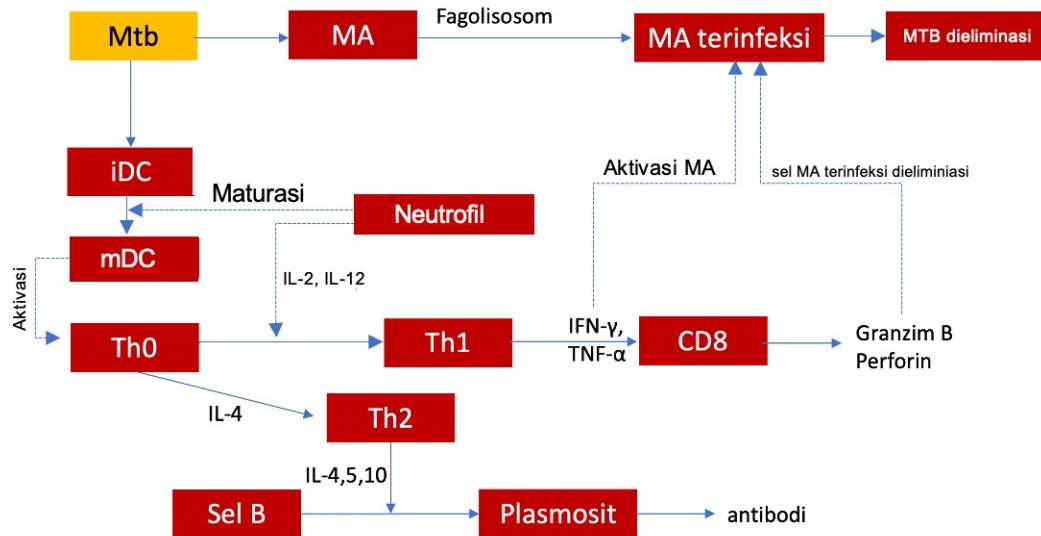
selama perawatan di antara penderita TB dan DM juga dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi kardiovaskular seperti infark miokard dan stroke.^{6,7}

Diabetes meningkatkan risiko kekambuhan TB dan juga terkait dengan peningkatan risiko TB resisten obat. Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik, diukur dari HbA1c atau glukosa darah puasa yang tinggi, dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terjadinya penyakit TB dan memperburuk hasil pengobatan TB. Oleh sebab itu, pengendalian diabetes yang baik dapat mengurangi risiko ini. Gaya hidup yang buruk, seperti merokok pada pasien DM, dapat secara sinergis meningkatkan risiko penyakit TB dengan hasil akhir yang buruk.⁶

2.1.2 Patofisiologi Tuberkulosis Paru dengan Diabetes Melitus

Tuberkulosis merupakan penyakit yang ditularkan melalui saluran pernapasan. Patogen MTB pertama kali akan dikenali oleh *antigen-presenting cell* (APC) yang berada di permukaan interstisial dan alveolar, seperti makrofag alveolar atau sel dendritik/*dendritic cell* (DC). Setelah fagositosis MTB, makrofag akan membunuh MTB dengan proses fagolisosom. Selain itu, sel dendritik imatur/*immature dendritic cell* (iDC) akan menangkap MTB dan bermigrasi ke kelenjar getah bening. Dalam proses ini, neutrofil akan membantu iDC berubah menjadi sel dendritik matur/*mature dendritic cell* (mDC). Sel dendritik matur akan mempresentasikan antigen ke limfosit yang kemudian memicu respon imun adaptif.⁸

Dengan bantuan sitokin IL-2 dan IL-12 dari neutrofil, limfosit T CD4+ naif (limfosit Th0) akan berdiferensiasi menjadi limfosit Th1. Limfosit Th1 yang teraktivasi akan mengeluarkan sitokin seperti IFN- γ dan TNF- α untuk meningkatkan kemampuan bakterisida makrofag (untuk proses fagolisosom MTB) dan mengaktifkan sel T CD8+ sitotoksik untuk mengeluarkan granzim B dan perforin yang akan melisiskan makrofag yang terinfeksi dan mengeliminasi MTB di dalamnya. Limfosit Th0 juga dapat berdiferensiasi menjadi limfosit Th2 dengan bantuan IL-4. Limfosit T Th2 akan mengeluarkan sitokin IL-4, IL-5, dan IL-10 yang mendorong transformasi limfosit B menjadi sel plasma dan menginduksi respon imun humoral. Aksi gabungan dari sistem imun bawaan dan adaptif akan menciptakan efek proteksi terhadap infeksi MTB.⁸



Gambar 1. Proses imunologi pada infeksi MTB

Ket: Mtb, *Mycobacterium tuberculosis*; MA, Makrofag alveolar; iDC, immature dendritic cell; Th0, T helper 0; Th1, helper 1; Th2, helper 2; IL, interleukin; IFN, interferon; TNF, tumor necrosis factor (dikutip dari 8)

Saat ini telah diidentifikasi efek diabetes pada imunitas bawaan dan adaptif yang relevan dengan sistem imun TB. Pada penderita diabetes ditemukan lebih sedikit limfosit T dan penurunan jumlah neutrofil. Tingkat respon sitokin T-helper1 (Th1) berkurang, produksi TNF alfa, dan produksi IL-1 beta juga menurun pada pasien TB-DM. Sitokin Th1 sangat penting dalam kontrol dan penghambatan basil MTB. Penurunan jumlah dan fungsi limfosit T ini terutama bertanggung jawab atas kerentanan penderita diabetes terhadap TB. Fungsi makrofag juga terhambat pada individu dengan diabetes, dengan gangguan produksi spesies oksigen reaktif, dan fungsi fagositik dan kemotaktik. Kombinasi dari proses disfungsional ini berkontribusi pada peningkatan risiko TB pada diabetes.^{7,17,22}

a. Imunitas bawaan pada pasien TB dengan DM

Sel imun bawaan terutama meliputi makrofag, sel dendritik, sel NK, dan neutrofil yang biasanya terdapat di jaringan alveolar. Saat invasi MTB ditemukan, mereka dapat menangkap MTB melalui reseptor pengenalan pola/*pattern recognition receptors* (PRR) dan memulai serangkaian mekanisme imun untuk menghilangkan MTB seperti fagositosis, autofagi, apoptosis, dan aktivasi inflamasi.⁸ Makrofag memainkan peran penting dalam infeksi akut dan kronik TB dengan memproduksi spesies oksigen

reaktif, nitrogen reaktif, sitokin dan menginduksi autofagi. Makrofag alveolar (MA) adalah sistem imun pertama yang memperingatkan adanya invasi MTB. Kemudian, MA mulai merekrut jenis makrofag lain (seperti makrofag yang berasal dari monosit) untuk mencapai lokasi infeksi.^{7,8}

Populasi M1 dan M2 adalah dua fenotipe dari spektrum polarisasi makrofag. Makrofag M1 klasik memiliki efek pro-inflamasi dan sifat imunomodulator sel Th1, yang memediasi pertahanan anti-bakteri. Makrofag M2 memiliki efek anti-inflamasi, angiogenik, dan imunomodulator sel Th2. Makrofag M1 memainkan peran penting dalam mengendalikan infeksi TB, sementara M2 biasanya dikaitkan dengan multiplikasi MTB di tempat infeksi yang menghasilkan *bacterial load* yang tinggi. Setelah terinfeksi MTB, pasien dengan DM menunjukkan tingkat PD-L1 makrofag yang jauh lebih tinggi daripada pasien tanpa DM.⁸

PD-L1 merupakan penghambat aktivasi sel T sehingga rasio PD-L1 yang tinggi menyebabkan kerentanan makrofag terhadap MTB dan efek immunosupresi respons Th1. Hiperglikemia mengubah keadaan aktivasi makrofag, mengganggu presentasi antigen dan aktivasi respon imun Th1 makrofag, secara langsung mempengaruhi kemampuan makrofag untuk mengeliminasi MTB. Kemampuan bakterisidal dari sel imun bawaan berkurang, mengakibatkan penurunan jumlah sel dendritik yang bermigrasi ke kelenjar getah bening. Akhirnya, inisiasi respon imun adaptif tertunda dan jumlah bakteri di paru meningkat secara cepat.^{7,8}

Neutrofil merupakan sel imun non-spesifik yang penting, merupakan 50-70% dari jumlah total sel darah putih. Sel ini memiliki beberapa efek penting seperti kemotaksis, fagositosis, dan efek bakterisidal. Pada tahap awal infeksi MTB, neutrofil akan dengan cepat direkrut ke lokasi yang terinfeksi untuk membantu makrofag dalam memfagositosis MTB. Pada pasien DM yang terinfeksi MTB, fungsi neutrofil yang membunuh MTB seringkali terganggu. Tripathi dkk. mengevaluasi peran sitokin IL-22 dan sel limfoid bawaan tipe-3 (ILC3) dari neutrofil pada tikus T2DM yang terinfeksi MTB, menunjukkan bahwa tingkat sekresi IL-22 pada tikus diabetes yang terinfeksi MTB secara signifikan lebih rendah dibandingkan pada tikus non-diabetes yang terinfeksi MTB.^{7,8}

Selain itu, dilaporkan bahwa IL-8 dapat menarik neutrofil ke tempat infeksi MTB. Suatu studi melaporkan bahwa IL-8 yang dihasilkan oleh makrofag mengalami penurunan produksi pada pasien DM. Akibatnya, jumlah neutrofil yang direkrut ke tempat infeksi juga sedikit. Sekresi IL-8 oleh makrofag pada pasien DM yang terinfeksi MTB memang menurun, namun produksi *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan RANTES meningkat. Hal ini menyebabkan peradangan kronik yang juga mengakibatkan penekanan jumlah neutrofil. Kolaborasi yang tidak sehat ini menghambat perkembangan respon imun adaptif dan menyebabkan defisiensi respon Th1.⁸

Sel dendritik/*dendritic cell* (DC) adalah salah satu sel penting dalam menghubungkan respons imun bawaan dan adaptif melalui perannya dalam menangkap, memproses, dan menyajikan antigen. Sel dendritik (DC) mengekspresikan molekul MHC-II yang tinggi, berfungsi untuk kontak dengan antigen dan mempresentasikannya ke sel T. DC dapat mengaktifkan sel T naif untuk memulai respons imun adaptif. Pembersihan dan pembunuhan MTB terutama bergantung pada imunitas seluler yang dimediasi sel T. Pada tahap awal infeksi MTB, sel DC imatur (iDC) terkonsentrasi di lokasi yang terinfeksi untuk menangkap MTB. Selanjutnya, iDC ini bermigrasi ke jaringan limfoid sekunder dan menjadi matang secara bertahap selama proses ini. Sel DC matur (mDC) di wilayah sel T jaringan limfoid sekunder akan mempresentasikan antigen, mengaktifkan sel T, dan memulai respons imun adaptif.^{7,8}

DC dapat dibagi menjadi sel DC myeloid (DC1) dan sel DC limfoid (DC2). Setelah proses pematangan, DC1 terutama mengeluarkan IL-12, IL-18, IFN- γ , dan sitokin lainnya, yang dapat menginduksi diferensiasi sel Th0 menjadi sel Th1 dan memediasi respon imun seluler. Sebaliknya, DC2 terutama menghasilkan sitokin IL-10 dan IL-4 yang mendorong diferensiasi sel Th0 menjadi sel Th2 dan memediasi respons imun humoral. Suatu studi menemukan bahwa jumlah DC menurun pada pasien dengan TB-DM. Hiperglikemia mengurangi frekuensi kedua subset DC (DC 1 dan 2), merusak kemampuannya untuk mengaktifkan sel T, sehingga melemahkan kekuatan inang untuk eliminasi MTB.^{7,8}

Sel Pembunuh Alami/*Natural Killer cell* (NK cell) merupakan sel efektor dari imunitas bawaan. Selama fase infeksi awal, sel NK mengaktifkan sel fagosit di tempat infeksi. Produksi sel NK yaitu IFN- γ , IL-17, dan IL-22 dianggap memainkan peran penting dalam pertahanan inang terhadap infeksi MTB.⁷ Pada pasien TB-DM, jumlah sel NK meningkat. Hal ini mungkin terkait dengan penghambatan ekspresi sel T CD4+ yang mendorong proliferasi sel NK. Sel NK adalah limfosit khusus yang mengekspresikan CD16 dan CD56. Tingkat ekspresi CD16 dan CD56 pada pasien dengan TB-DM secara signifikan lebih tinggi. Selain itu, CD11c juga terkait dengan fungsi sel NK. Interaksi antara sel NK dan CD11c dapat meningkatkan sekresi IL-6, meningkatkan kadar faktor pro- dan anti-inflamasi. Peningkatan IL-6 menghambat produksi sel T CD4+ dan mengurangi respon seluler Th1 dan Th17.⁸

b. Imunitas adaptif pada pasien TB dengan DM

Sel imun bawaan memainkan peran signifikan pada tahap awal infeksi MTB, melawan invasif MTB, dan mengaktifkan limfosit T dan B untuk memicu respons imun adaptif. Limfosit T mengaktifkan sel imun melalui sitokin, secara langsung atau tidak langsung bekerja pada sel yang terinfeksi patogen, meningkatkan proses apoptosis sel, dan akhirnya mengeliminasi MTB. Menurut perbedaan pengenalan antigen, sel T dapat dibagi menjadi sel $\alpha\beta$ T (mengandung rantai α dan β) dan sel $\gamma\delta$ T (mengandung rantai γ dan δ). Selanjutnya, sel $\alpha\beta$ T dapat dibagi lagi menjadi sel T CD4+ dan sel T CD8+ menurut molekul karakteristik permukaannya.⁸

Sel CD4+ T secara luas dianggap sebagai sumber utama produksi IFN- γ yang memainkan peran penting dalam mengendalikan infeksi MTB. Penurunan produksi fungsi IFN dan TNF menyebabkan defisiensi fungsi presentasi antigen, menunda aktivasi limfosit T oleh APC. Berdasarkan fungsi sekresi sitokin, sel T CD4+ dapat dibagi menjadi subset Th1, Th2, Th17, dan sel T regulator (sel Treg). Subset sel yang berbeda memainkan peran yang berbeda dalam memerangi infeksi MTB. Sel Th1 umumnya dianggap sebagai sel paling penting terhadap infeksi MTB. Mereka menghambat pertumbuhan dan replikasi MTB dengan mengeluarkan sitokin seperti IFN- γ , IL-2, IL-12, dan TNF- α . Sel Th1 juga dapat

mengaktifkan limfosit T CD8+ untuk membunuh MTB dengan melisis makrofag yang terinfeksi MTB.⁸

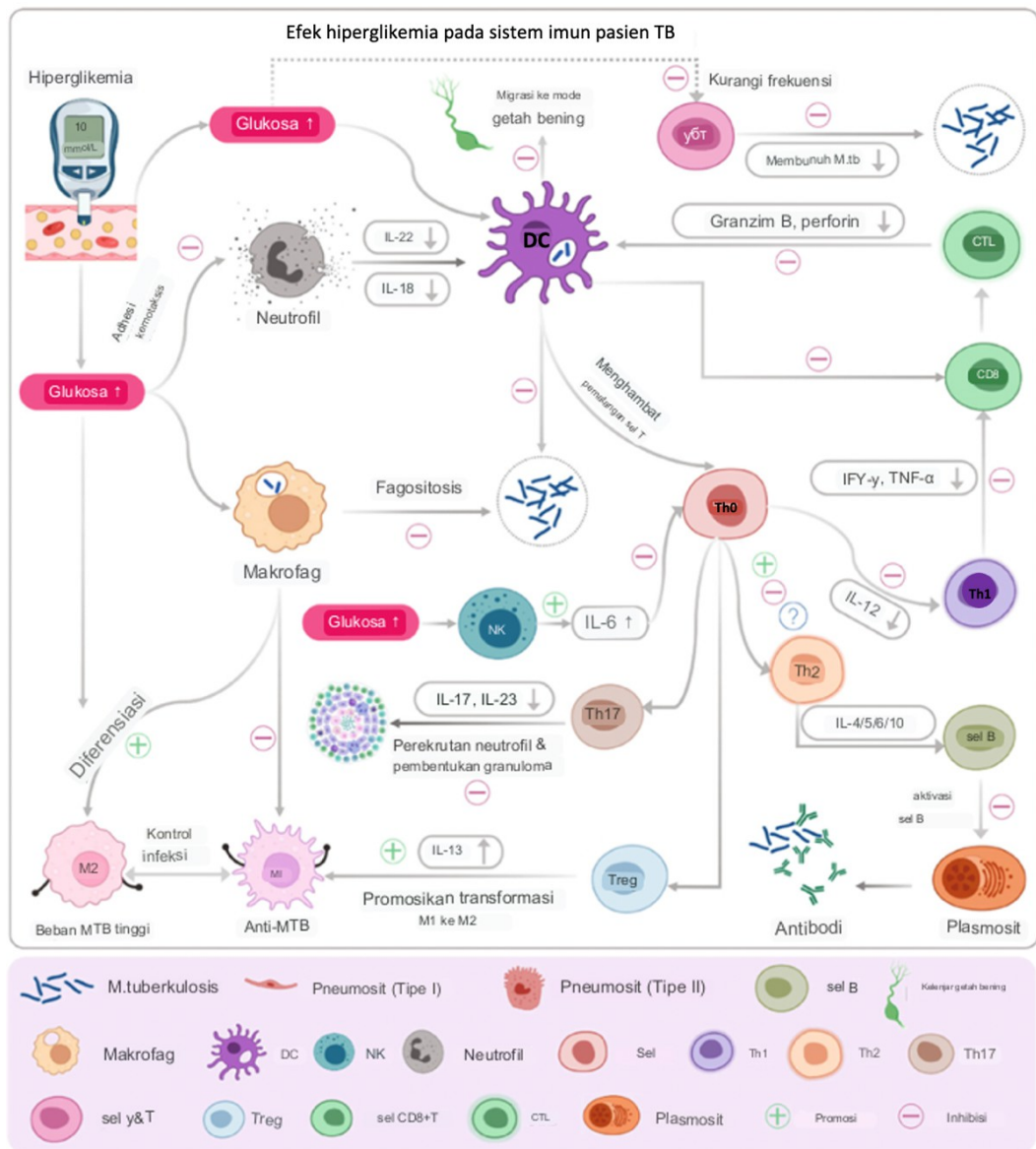
Sel Th2 terutama mengeluarkan IL-4 dan IL-10 untuk menginduksi limfosit B menjadi sel plasma dan memediasi respon imun humoral. Sel Th17 mengeluarkan IL-17, menginduksi ekspresi kemokin CXCL-13 melalui sinyal reseptor IL-17 (IL-17R) dalam sel non-hematopoietik, dan merekrut sel T CXCR5 untuk membentuk folikel limfoid paru di dekat makrofag yang terinfeksi oleh MTB, sehingga mengoptimalkan aktivasi makrofag dan kontrol MTB. Sel Treg mengekspresikan berbagai reseptor kemokin seperti CCR4, CCR8, dan CXCR3, yang menurunkan regulasi fungsi seluler Th1 untuk menangkai kerusakan jaringan yang buruk dan mencegah proses imunopatologi.⁸

Menjaga keseimbangan Th1 dan Th2 adalah mekanisme paling penting untuk mengendalikan infeksi TB. Hiperglikemia menyebabkan perubahan faktor pro-inflamasi dan faktor anti-inflamasi sistemik, mendorong sekresi sitokin Th2, tetapi tidak meningkatkan proporsi sel Th1 secara signifikan. Hal ini menyebabkan ketidakseimbangan Th1 dan Th2 dalam penghambatan tuberkulosis. Ditemukan bahwa respon sel T CD4+ meningkat, frekuensi Th1 dan Th17 meningkat, sementara frekuensi sel Treg lebih rendah pada pasien TB-DM.⁸

Pada penderita DM juga terjadi penurunan produksi IL-12, dimana hal ini menurunkan kemampuan sel Th1 untuk membunuh MTB dengan berkurangnya sekresi IFN- γ . Sebaliknya, pasien dengan TB-DM memiliki tingkat IL-10 yang lebih tinggi. Peningkatan IL-10 menghambat respons Th1 dan memperburuk keparahan TB. Dalam membahas efek makrofag pada TB-DM, para peneliti menemukan bahwa ekspresi PD-L1 meningkat, melalui jalur PD-1/PD-L1 yang menghambat proliferasi sel Th1, menurunkan rasio Th1/Th2, dan akhirnya menyebabkan penurunan dalam produksi IFN- γ . Hal ini menunjukkan bahwa perubahan faktor inflamasi mencerminkan perubahan beban MTB pada pasien TB-DM, serta ketidakseimbangan antara Th1 dan Th2 melemahkan kemampuan pasien untuk mengeliminasi MTB.⁸

Sel T CD8+ memainkan peran protektif dalam infeksi MTB dengan mengeluarkan zat sitotoksik seperti granzyme B, perforin, dan CD107a

untuk membunuh sel yang terinfeksi MTB. Sel ini juga memiliki efek perlindungan pada infeksi TB dengan mengeluarkan sitokin seperti IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-5, IL-13, IL-17A, dan IL-17F. Pada subkelompok sel T CD8+, terdapat perubahan pada sel Tc1, Tc2, dan Tc17. Tc1 mempengaruhi sekresi IFN- γ , IL-2, dan TNF- α . Tc2 mempengaruhi sekresi IL-4, IL-5, dan IL-13. Tc17 mempengaruhi sekresi IL-17A. Penelitian menunjukkan bahwa frekuensi sel Tc1, Tc2, dan Tc17 menurun secara signifikan pada pasien DM dengan LTBI, menunjukkan bahwa fungsi sel T CD8+ terganggu selama infeksi laten.⁸



Gambar 2. Efek hiperglikemia pada sistem imun TB-DM

Ket: DC, dendritic cell; NK, natural killer; Treg, T regulator; Th, T helper; IL, interleukin; IFN, interferon; TNF, tumor necrosis factor

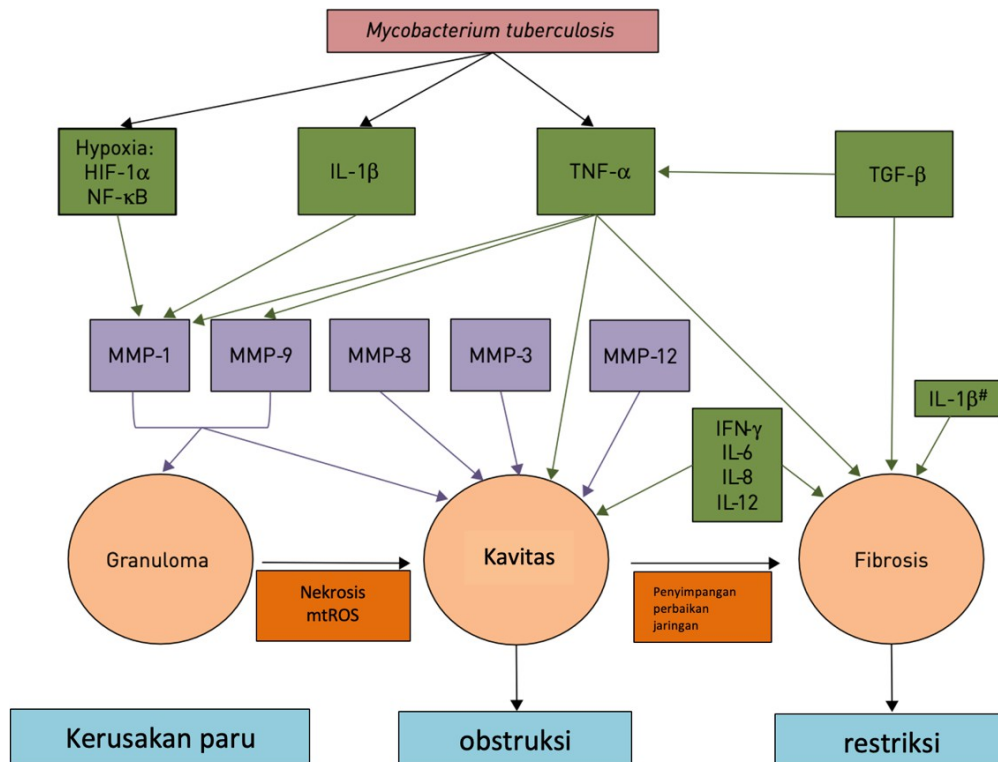
(dikutip dari 8)

2.1.3 Patogenesis Kelainan Fungsi Paru pada Tuberkulosis Paru

Patogenesis gangguan fungsi paru pada TB melibatkan interaksi yang kompleks dari respon sistem imun terhadap invasi MTB, faktor genetik, dan lingkungan (seperti merokok). MTB yang masuk mendapatkan akses ke alveoli dimana mereka difagosit oleh makrofag residen alveolar dan sel dendritik/*dendritic cell* (DC). Presentasi antigen mikobakteri ke makrofag/sel dendritik dan sekresi IL-12 oleh neutrofil dapat merangsang limfosit T (CD4+ dan CD8+), mengaktifkan sel pembunuh alami/*natural killer cell* (NK cell) dan sel B untuk melepaskan berbagai sitokin. Kinerja bersama antara sistem imun bawaan dan adaptif akan berperan dalam eliminasi MTB.^{7,9}

Limfosit T mengeluarkan interferon-gamma (IFN- γ) yang mengaktifkan makrofag terinfeksi dan mempotensiasi efek pembunuhan intraseluler. Selain itu, IL-2, -4, -5, -6, -10, -12, -13, -17 dan *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) juga dilepaskan oleh berbagai sel inflamasi.^{7,8,9} TNF- α mempotensiasi terbentuknya granuloma dengan agregasi neutrofil dan makrofag di sekitar basil tuberkel yang membentuk fokus *Ghon*. Granuloma mencoba membatasi MTB dan mencegah penyebarannya. Namun, teori lain menduga bahwa ini adalah strategi MTB untuk menghindari sistem imun inang. Penyembuhan dapat terjadi dengan fibrosis dan kalsifikasi lesi di parenkim paru dan/atau kelenjar getah bening.⁹

Matrix metalloproteinases (MMPs) adalah kelompok dari 25 protease kuat yang dapat menurunkan komponen matriks ekstraseluler dan merupakan pusat kerusakan paru terkait TB. MMP berasal dari sel epitel yang diaktifkan oleh protein MTB. Pasien TB dengan lesi radiografi paru yang luas memiliki tingkat MMP-1 8,5 kali lipat lebih tinggi dalam temuan lavage bronkoalveolar (BAL). Studi menemukan bahwa sel yang terinfeksi MTB mengaktifasi *hypoxia inducible factor-1 alpha* (HIF-1 α) dan *nuclear factor* (NF) - κ B yang menghasilkan peningkatan MMP-1. MMP lain seperti yang berasal dari neutrofil (MMP-8 dan -9), MMP-3, dan MMP-12, juga terlibat dalam memperparah kerusakan matriks ekstraseluler paru. Sitokin inflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-8, dan IL-12 juga berkontribusi terhadap pembentukan kavitas, fibrosis dan penebalan dinding bronkus. Semua proses ini menyebabkan kerusakan dari matriks ekstraseluler paru oleh karena TB.⁹



Gambar 3. Peran mediator sistem imun terhadap remodeling jaringan dan gangguan fungsi paru pada TB

Ket: HIF, hypoxia inducible factor; NF, nuclear factor; IL, interleukin; TNF, tumour necrosis factor; MMP, Matrix metalloproteinases; TGF, transforming growth factor; IFN, interferon; mtROS, mitochondrial reactive oxygen species

(dikutip dari 9)

Pada gambar 3 dapat dilihat peran mediator sistem imun terhadap remodeling jaringan dan gangguan fungsi paru pada tuberkulosis. Faktor transkripsi, sitokin, dan kemokin mendorong ekspresi enzim perusak jaringan (MMP) atau secara langsung memediasi terbentuknya kavitas dan fibrosis. Matrix metalloproteinases (MMP) memicu terbentuknya granuloma dan kavitas. Sementara IL-1 β , TGF β , TNF- α , IFN- γ dan sitokin lain berperan dalam fibrosis pada tuberkulosis. IFN- γ yang dirilis oleh sel CD4 $^{+}$ T dari subset Th1 bertindak sebagai aktivator makrofag yang menyebabkan pelepasan lebih banyak mediator inflamasi serta perekrutan lebih banyak sel inflamasi selama TB.^{9,24}

Granuloma merupakan struktur yang sangat terorganisir, terdiri dari banyak jenis sel imun (misalnya makrofag, neutrofil, sel pembunuh

alami/*Natural Killer Cell*, serta sel T dan sel B) yang mengelilingi inti nekrotik kaseosa dari makrofag alveolar yang terinfeksi MTB. Sistem imun inang merespon serangan MTB dan memicu pembentukan granuloma selama infeksi primer. Granuloma dianggap melindungi inang dengan mengasingkan dan mencegah penyebaran MTB. Tetapi, suatu studi menunjukkan bahwa granuloma dapat menjadi tempat yang kondusif untuk proliferasi MTB. Granuloma yang gagal mengendalikan proliferasi MTB dapat secara dramatis mempengaruhi perkembangan penyakit dan hasil klinis.⁹

Kavitasi merupakan suatu proses dimana jaringan paru normal hilang dan menjadi ruang atau rongga berisi gas di paru. TNF- α adalah pengatur utama respon imun inang terhadap TB dengan efek pleiotropik (efek antimikroba dalam melawan bakteri). Tingkat TNF- α yang rendah menyebabkan aktivasi makrofag tidak efisien dan peran mikrobisida berkurang, menyebabkan replikasi MTB yang tidak terkontrol. Sebaliknya, kadar TNF- α yang tinggi dapat menginduksi spesies oksigen reaktif mitokondria/*mitochondrial reactive oxygen species* (mtROS) yang mendorong terjadinya nekrosis kaseosa dalam inti granuloma. Sel nekrotik melepaskan banyak sitokin pro-inflamasi (terjadi kondisi hiper-inflamasi) yang merusak sel alveolar, menghancurkan septa antar-alveoli, kerusakan vaskularisasi parenkim, dan kerusakan bronkus yang berdekatan. Kavitas terbentuk ketika daerah nekrosis kaseosa ini mencair, pecah, dan dilepaskan saat batuk.⁹

TNF- α juga diperlukan untuk ekspresi MMP-1 dan -9 oleh jaringan sel epitel monosit-bronkial. Oleh sebab itu, TNF- α mempotensiasi kerusakan jaringan dalam berbagai cara selama infeksi TB. Selain TNF- α , peningkatan kadar IL-6, IL-8 dan IL-12 dalam temuan BAL berkorelasi dengan terbentuknya kavitas, penebalan dinding bronkial, dan fibrotik pada pasien TB aktif. Dalam suatu studi, beberapa sitokin dibandingkan antara pasien yang respon cepat dan respon lambat terhadap terapi berdasarkan gambaran radiografi dada setelah 2 dan 6 bulan pengobatan. Hasilnya, ditemukan bahwa yang merespon lambat (foto toraks setelah 6 bulan) memiliki tingkat IL-1 β , TNF- α dan IFN- γ lebih tinggi dibandingkan yang respon awal. Proses patologis tersebut berkontribusi terhadap perkembangan lesi kavitas yang mempengaruhi terjadinya gangguan obstruktif dan restriktif pada paru.⁹

Fibrosis merupakan hasil dari cedera jaringan paru kronik yang ditandai dengan deposisi matriks ekstraseluler berlebih di paru. Parenkim paru normal digantikan oleh jaringan kolagen yang menyebabkan perubahan struktur paru seperti terjadi penebalan dan kekakuan dinding paru. Perubahan ini didapatkan pada TB oleh karena proses penyembuhan luka yang menyimpang. Deposisi kolagen dan jaringan fibrotik yang berlebihan dapat terjadi selama perjalanan penyakit dan pengobatan TB. *Transforming growth factor* (TGF)- β dianggap sebagai mediator utama fibrogenesis. Aktivasi jalur pensinyalan TGF- β berkorelasi dengan peningkatan kadar kolagen pada lesi paru. Pada IPF, ketidakseimbangan IL-1 β dan antagonis reseptornya (IL-1RA) terlibat dalam menciptakan lingkungan pro-fibrotik. Pasien TB dilaporkan memiliki ketidakseimbangan serupa pada IL-1 β dan IL-1RA. TNF- α juga berkontribusi pada proses fibrosis paru. Secara kolektif, fibrogenesis yang dimediasi TGF- β , TNF- α , dan IL-1 β dapat berkontribusi pada defek ventilasi restriktif pada pasien TB.⁹

Akhirnya, terjadi remodeling yang disebabkan oleh TB paru berupa perubahan struktural bronkial dan parenkim yang ireversibel dan bertahan bahkan setelah pengobatan selesai. Suatu studi menggunakan PET scan dan CT scan untuk mengevaluasi peradangan paru pada pasien TB menunjukkan bahwa banyak pasien mengalami peningkatan dan/atau perkembangan lesi inflamasi meskipun telah mendapat terapi pada 6 bulan hingga 1 tahun pasca terapi. Selain itu, pasien yang memiliki kultur negatif pada akhir pengobatan ternyata ditemukan memiliki mRNA MTB dalam cairan BAL. Hal ini menunjukkan bahwa transkripsi bakteri tetap ada dan dapat memicu reaksi peradangan terus berlangsung di paru.⁹

2.1.4 Risiko Fibrosis Paru pada Diabetes Melitus

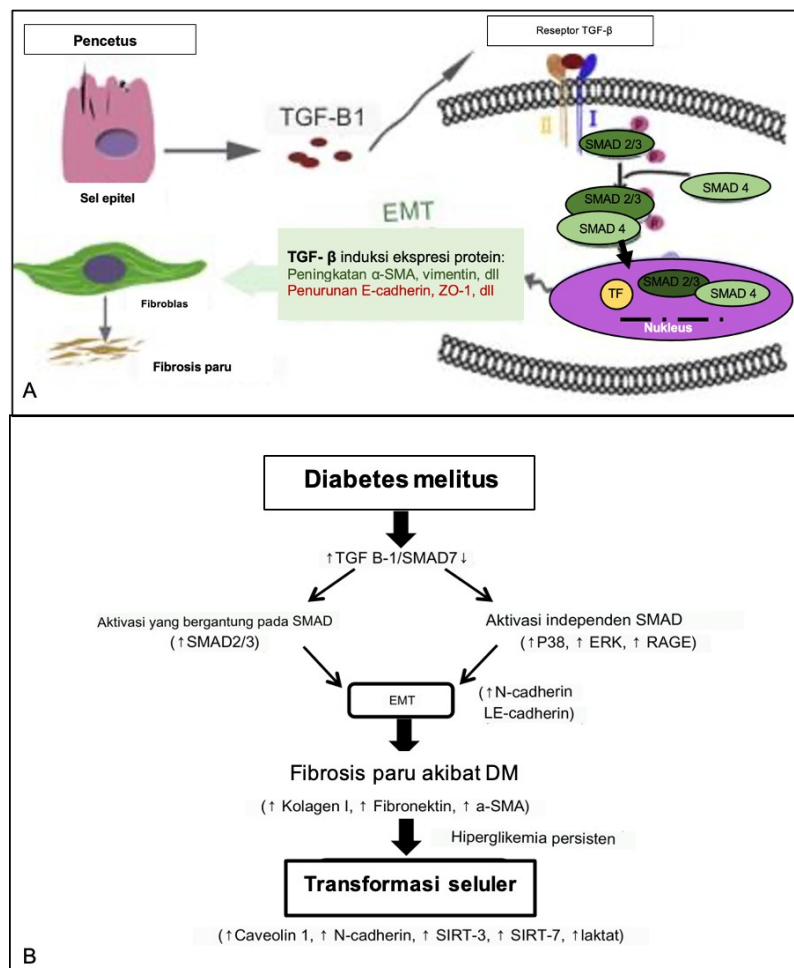
Fibrosis jaringan merupakan respon dari cedera jaringan yang kemudian diikuti oleh produksi matriks ekstraseluler/*extracellular matrix* (ECM) yang tidak teratur. Proses seluler penting yang berkontribusi pada perkembangan fibrosis jaringan adalah transisi epitel ke mesenkim/*epithelial-to-mesenchymal transition* (EMT) yang merupakan hasil patologis dari penyakit kronik, termasuk diabetes. Diabetes dapat menginduksi terjadinya

EMT melalui efek hiperglikemia yang berkelanjutan. Diabetes menginduksi peningkatan regulasi *Transforming growth factor-β1* (TGF-β1) dan downregulasi *small mother against decapentaplegic 7* (SMAD7).²⁷

Perubahan tersebut, peningkatan TGF-β1 dan penurunan SMAD7, mengaktifkan jalur pensinyalan yang bergantung pada SMAD (level SMAD2/3 yang lebih tinggi) dan jalur pensinyalan independen SMAD (peningkatan level p38, ERK, dan RAGE), yang mengarah ke EMT (penurunan E-cadherin dan peningkatan level N-cadherin) di paru. Proses ini diikuti dengan perkembangan fibrosis paru dengan peningkatan level ekspresi kolagen, fibronectin, dan *Alpha-Smooth Muscle Actin* (α-SMA). Paparan yang terus-menerus dengan kadar glukosa tinggi menginduksi ekspresi penanda proliferasi sel yaitu peningkatan kadar caveolin, N-cadherin, *Sirtuin3* (SIRT3), SIRT7 dan laktat yang berkontribusi terhadap perubahan transformasi sel.²⁷

EMT dimediasi oleh berbagai jalur pensinyalan termasuk jalur SMAD-*dependent* dan SMAD-*independent*. TGF-β1 yang teraktivasi akan membentuk kompleks heteromerik dengan reseptor TGF-β, yang mengarah ke aktivasi SMAD2 dan SMAD3, kemudian membentuk trimer dengan SMAD4. Kompleks ini bertranslokasi ke nukleus dan mengaktifkan promotor gen yang menyandikan protein EMT dan ECM serta menekan ekspresi E-cadherin (penanda sel epitel). Sebaliknya, SMAD7 berperan menghambat aktivasi gen yang bergantung pada SMAD.²⁷

Aktivasi TGF-β1 juga menghasilkan aktivasi komponen pensinyalan yang independen terhadap SMAD, seperti Ras-ERK-MAP kinase, p38-MAP kinase dan JNK, serta jalur pensinyalan Rho GTPase dan PI3 kinase/Akt. Jalur ini bekerja sama dengan pensinyalan TGF-β1/SMAD untuk menginduksi respon seluler yang membentuk EMT. Sebagai hasil reorganisasi aktin dan ekspresi protein penanda EMT (vimentin dan fibronectin), sel epitel memperoleh fenotip mesenkim. Selanjutnya, peningkatan ekspresi dan aktivitas MMP menyebabkan degradasi protein ECM dan berkontribusi pada fenotipe invasif sel mesenkim. Girish dkk. menemukan bahwa pada pencitraan *high-resolution computed tomography* (HRCT) dan evaluasi sampel cairan *lavage bronchoalveolar* (BAL) ditemukan jaringan fibrotik dan peningkatan kadar TGF-β1 serta sitokin inflamasi lainnya pada pasien DM. Ini menjadi bukti bahwa diabetes menginduksi perubahan inflamasi dan fibrotik pada paru.²⁷



Gambar 4. Perubahan patologis yang diinduksi diabetes pada paru. A. Peran TGF-β1 pada fibrosis jaringan. B. Peran DM pada fibrosis paru. Ket: TGF, transforming growth factor; SMAD, small mothers against decapentaplegic; EMT, epithelial-to-mesenchymal transition; TF, tissue factor

(dikutip dari 27)

2.1.5 Presentasi Klinis dan Tatalaksana Tuberkulosis Paru dengan Diabetes Melitus

a. Gejala Klinis

Pasien DM lebih rentan terhadap perjalanan penyakit tuberkulosis yang agresif, dimana ditemukan bahwa TB pada DM muncul dengan gejala demam, kelemahan, apatis, batuk produktif, hemoptisis, nyeri dada, dan penurunan berat badan yang lebih berat. Beberapa studi mengamati bahwa TB-DM biasanya memiliki durasi demam yang lebih lama dan

penurunan berat badan yang lebih signifikan dibanding dengan TB paru saja. Pengobatan OAT juga ditemukan gagal merespon secara adekuat dalam jangka waktu tertentu. Dengan demikian, TB paru harus dicurigai pada pasien dengan DM yang mengalami penurunan berat badan, demam, dan kelemahan yang tidak dapat dijelaskan sepenuhnya oleh kontrol diabetes yang buruk.¹⁰

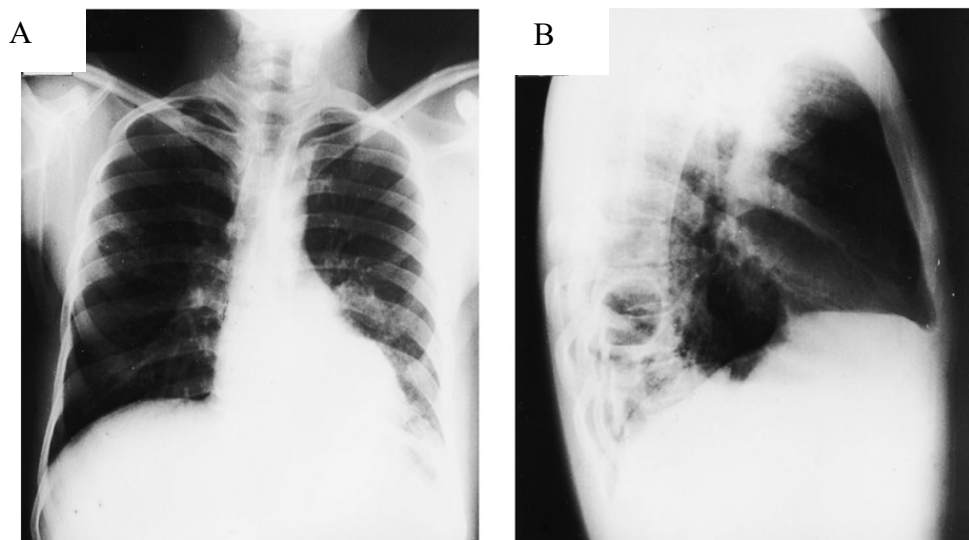
b. Gambaran Radiologi

Gambaran tipikal foto toraks pada kasus TB paru pasca-primer yaitu lesi fibronodular tanpa kavitas (konsolidasi heterogen terutama melibatkan segmen 1, 2 dan 6), penyebaran bronkogenik, dan tuberkuloma dengan rentang diameter 0,5 hingga 4,0 cm. Temuan radiologis pola atipikal yaitu lesi biasanya pada paru bagian bawah (lobus tengah, lingula dan/atau lobus bawah), limfadenopati hilar terisolasi dan/atau mediastinum, efusi pleura saja, atau lebih dari salah satu temuan di atas. Selain itu temuan atipikal lainnya yaitu lesi milier atau temuan lesi negatif pada foto toraks.¹¹

Pada pemeriksaan CT scan toraks, pola tipikal yang menunjukkan TB pasca-primer termasuk nodul sentrilobular, opasitas linier dan nodular bercabang (*tree-in-bud appearance*), nodul kavitas tunggal, nodul satelit, dan nodul asinar atau lobular. Pola atipikal terdiri dari: 1) TB primer yaitu konsolidasi segmental atau lobar, limfadenopati (kelenjar getah bening dengan diameter >10 mm) dan efusi pleura; dan 2) temuan tambahan termasuk lesi milier, efusi perikard, nodul/massa non-kavitas tunggal atau multipel > 1 cm, dan lebih dari satu kavitas.¹¹

Dari gambaran radiologi (foto X-ray toraks atau CT scan toraks), lesi diklasifikasikan menjadi tiga kelompok berdasarkan lokasi. Lesi dianggap berada di lokasi tipikal ketika terbatas atau terutama melibatkan segmen apikal dan posterior lobus atas dan/atau segmen superior lobus bawah. Sedangkan lesi atipikal yaitu lesi yang terbatas atau terutama melibatkan segmen paru selainnya. Lesi dianggap campuran ketika lokasi tipikal dan atipikal ditemukan terdistribusi secara merata. Dalam sebuah studi oleh Huang dkk. menemukan bahwa gambaran radiologi TB-DM dengan HbA1c > 8% memberikan temuan yang atipikal dan lesi yang ekstensif dibanding dengan TB-DM yang kadar HbA1c < 8%.¹¹

Dalam sejumlah studi dikatakan bahwa gambaran foto toraks X-ray dari pasien TB-DM digambarkan sebagai atipikal oleh karena sering melibatkan paru bagian bawah terutama pada usia > 40 tahun.^{4,5,10} Pasien TB-DM juga sering memiliki kavitas dan ditemukan mengenai multi lobus.^{11,23} Gambaran atipikal TB-DM diduga berkaitan dengan kelainan sistem imun. DM menyebabkan penurunan aktivitas limfosit, penurunan aktivitas kemotaktik dan fagositik oleh monosit serta makrofag. DM juga menyebabkan disfungsi leukosit PMN dengan penurunan aktivitas bakterisidalnya. Jumlah aktivitas limfosit yang rendah ini dikaitkan dengan lesi paru di bagian bawah. Pada DM juga terjadi kelainan vaskular yang menyebabkan *V/Q mismatch* sehingga konsentrasi O₂ tinggi pada alveolar yang sesuai dengan karakteristik MTB yaitu patogen aerobik.^{12,15}

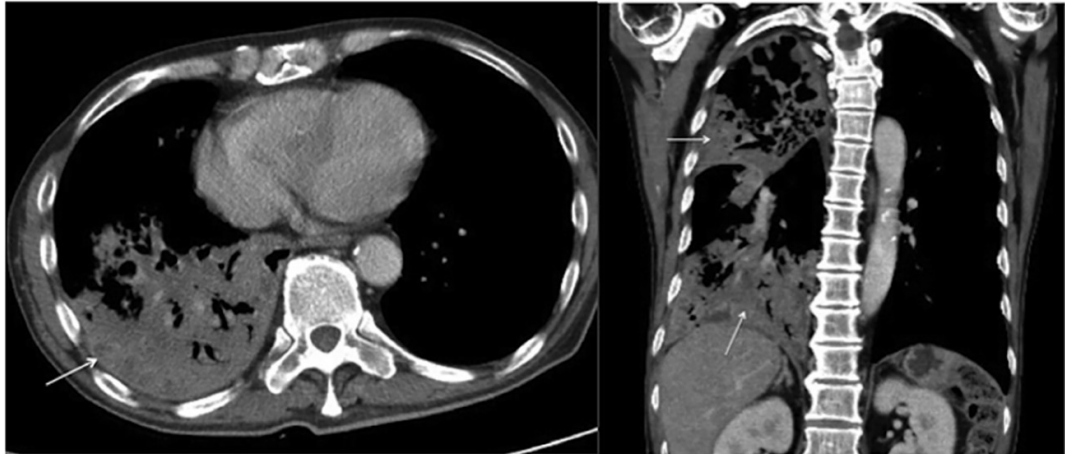


Gambar 5. Rontgen toraks pada pasien TB-DM dengan lesi dan kavitas di lapangan paru kiri bawah. Kavitas dapat terlihat jelas pada tampilan lateral.

(dikutip dari 15)

Hiperglikemia menghasilkan stres oksidatif yang menginduksi pelepasan sitokin IL-17A, IL-8, dan IL-10 yang berkontribusi pada respon pro-inflamasi. Komponen dari imunitas bawaan seperti neutrofil, makrofag, DC, sel NK menjadi kurang aktif dan menyebabkan presentasi antigen tertunda. Ekspresi sitokin yang berlebihan seperti CRP yang dikaitkan dengan peningkatan rekrutmen dan infiltrasi neutrofil, menyebabkan lebih banyak peradangan dan nekrosis. Gangguan sel Th1 juga menurunkan produksi IFN- γ yang melemahkan aktivitas pembunuhan makrofag,

menyebabkan kegagalan kontrol pertumbuhan *Mtb*. Akibatnya, *bacterial load* menjadi tinggi dan peradangan yang berlebihan menimbulkan perkembangan lesi paru yang lebih luas, serta kavitas dan infiltrasi pada multi lobus.¹³



Gambar 6. CT scan toraks pada pasien TB-DM dengan konsolidasi lobus bawah dan lobus atas yang menunjukkan lesi ekstensif.
(dikutip dari 11)

c. Waktu Konversi Sputum

Pada penderita diabetes terdapat risiko TB dengan BTA positif sebesar 5 kali lipat. Sputum BTA dan konversi hasil kultur merupakan indikator penting untuk evaluasi pengobatan. Studi dari Turki menemukan bahwa pasien dengan DM yang memiliki lesi kavitas dan lesi radiologis luas juga akan memiliki waktu konversi sputum BTA dan kultur yang lebih lama.^{10,14} Studi lain di Riyadh, Arab Saudi, menyimpulkan bahwa pasien TB-DM memiliki *bacillary load* yang lebih tinggi dan terkait dengan tingginya BTA positif. Penekanan sistem imun yang diinduksi oleh DM bertanggung jawab atas *bacillary load* yang tinggi. Pada akhir 2 bulan pengobatan, tingkat konversi sputum menjadi negatif juga lebih rendah dibandingkan dengan TB tanpa DM.^{3,10,14}

d. Hasil Pengobatan

Beberapa studi mengatakan terdapat efek merugikan dari DM pada hasil pengobatan TB yaitu dengan peningkatan tingkat kegagalan terapi, kematian, dan angka kekambuhan TB.^{5,14} Namun, pada diabetes yang terkontrol dengan baik, perjalanan penyakit TB paru tidak berbeda dengan

pasien tanpa diabetes. Hasil ini menunjukkan bahwa terkait dengan TB, tingkat kelangsungan hidup dan rehabilitasi sosial ekonomi pasien TB-DM yang diobati secara adekuat sama dengan pasien TB tanpa DM.¹⁰ Pasien TB-DM yang tidak terkontrol juga dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi, sekitar dua kali lipat, untuk mengalami resistensi obat TB. Ditemukan beberapa mutasi spesifik pada pasien TB-DM yang menyebabkan resistensi terhadap isoniazid, etionamid, fluorokuinolon, dan rifampisin.⁵

e. Tatalaksana TB Paru dengan DM

Prinsip pengobatan TB-DM sama dengan TB tanpa DM, selama kadar gula darah terkontrol. Apabila kadar gula darah tidak terkontrol, maka lama pengobatan dapat dilanjutkan sampai 9 bulan. Hati-hati dengan penggunaan etambutol, karena pasien DM sering mengalami komplikasi pada mata. Pemberian INH dapat menyebabkan neuropati perifer yang dapat memperburuk atau menyerupai diabetik neuropati maka sebaiknya diberikan suplemen Vitamin B6 atau piridoksin selama pengobatan. Rifampisin adalah obat penginduksi enzim hati yang kuat. Hal ini mempercepat metabolisme beberapa obat hipoglikemik oral, terutama sulfonilurea dan biguanida, sehingga menurunkan kadar obat di plasma dan mengurangi efektivitasnya. Sebaiknya obat antidiabetes diganti dengan obat lainnya seperti insulin yang dapat meregulasi gula darah dengan baik tanpa mempengaruhi efektifitas OAT.¹⁶

Berbeda dengan rifampisin, isoniazid menghambat metabolisme obat DM oral dan menyebabkan peningkatan kadar plasma obat ini, terutama golongan sulfonilurea. Isoniazid juga mengganggu pelepasan dan aksi insulin yang menyebabkan hiperglikemia. Oleh karena itu, dosis insulin harus disesuaikan dengan obat-obat ini.¹⁷ Penatalaksanaan DM pada TB harus agresif agar tercapai kontrol glikemik. Pemilihan terapi insulin sebaiknya dimulai sejak awal diagnosis dengan menggunakan rejimen bolus basal atau insulin premix. *American Association of Clinical Endocrinologists* telah merekomendasikan penggunaan insulin modern atau analog insulin,

karena memiliki lebih sedikit risiko hipoglikemia. Penggunaan human insulin tradisional tidak dianjurkan.¹⁷

2.1.6 Manifestasi Klinis, Fungsi Paru, dan Radiologi Pasca TB Paru dengan DM

Gejala sisa pasca TB paru merupakan gangguan fungsi paru yang muncul setelah menjalani pengobatan TB. Pasien pasca TB cenderung mengalami berbagai kelainan tidak menular seperti gangguan parenkim (kavitas, fibrosis paru), obstruksi aliran udara kronik, bronkiektasis, stenosis saluran napas, penebalan pleura, *cor pulmonale*, dan gagal napas kronik. Sebuah studi menemukan bahwa gangguan fungsi paru biasanya terjadi sekitar 18 bulan setelah pengobatan selesai. Respon imun inang memainkan peran penting dalam kerusakan paru oleh karena inflamasi yang berlebihan dan peningkatan protease pendegradasi matriks paru pada TB.^{9,24}

Matrix metalloproteinase (MMP) dapat menurunkan komponen matriks ekstraseluler dan merupakan pusat kerusakan paru terkait TB. *Transforming growth factor- β* (TGF- β) yang berhubungan dengan peradangan paru memainkan peran penting dalam fibrosis paru. Interferon- γ (IFN- γ) juga terlibat dalam kerusakan paru pada TB. Suatu studi menemukan bahwa pada pasien pasca TB terdapat kadar MMP-1 serum yang tinggi. Peningkatan kadar MMP-1 dan MMP-9 terkait dengan kerusakan parenkim paru selama TB serta temuan bahwa TGF- β merupakan mediator utama terjadinya fibrogenesis paru pada TB.^{9,24}

Transforming growth factor- β (TGF- β) adalah sitokin utama yang terlibat dalam fibrogenesis. Sitokin lain yang juga terlibat adalah TNF- α , IL-6, IL-10, IL-13, dan IL-17. TGF- β diproduksi dalam bentuk laten (L-TGF β) dan dapat diaktifkan melalui jalur protease plasmin, CD36 dan trombospondin (TSP), spesies oksigen dan nitrogen reaktif, hipoksia, pH rendah, dan matriks metalloprotease. TGF- β yang aktif akan menggunakan reseptor TGF- β tipe 1 dan 2, memberi sinyal melalui berbagai perantara, termasuk SMAD-2/3 terfosforilasi. Melalui perantara ini, TGF- β menstimulasi diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas yang kemudian menghasilkan aktin otot alfa-smooth (α SMA), yang merupakan indikator kunci dan kontributor patogenesis fibrotik.

TGF- β diproduksi oleh makrofag alveolar, fibrosit, dan sel epitel paru. Makrofag alveolar M2 merupakan produsen utama dan aktivator dari TGF β .^{9,25}

Robert dkk. menemukan bahwa TGF- β laten pasca infeksi TB dapat dipertahankan oleh epitel paru melalui protein pengikat TGF- β laten sampai diaktifkan. Kolagen I sangat terkait dengan TGF- β aktif dimana lebih dari 50% variabilitas kadar kolagen I dihasilkan dari pensinyalan TGF- β melalui jalur SMAD-2/3. Pada kondisi DM, mediator inflamasi termasuk sitokin proinflamasi seperti IFN- γ , TNF- α , IL-6, dan TGF- β akan meningkat. Individu dengan TB laten dan DM telah terbukti memiliki respon sel T CD4 yang kurang optimal terhadap antigen MTB serta terjadi peningkatan produksi sitokin Th2, IL-10, dan TGF- β . Oleh sebab itu, diduga bahwa kerusakan yang timbul akibat TB dengan DM dapat lebih berat dibanding TB tanpa DM.^{25,26}

a. Manifestasi Klinis

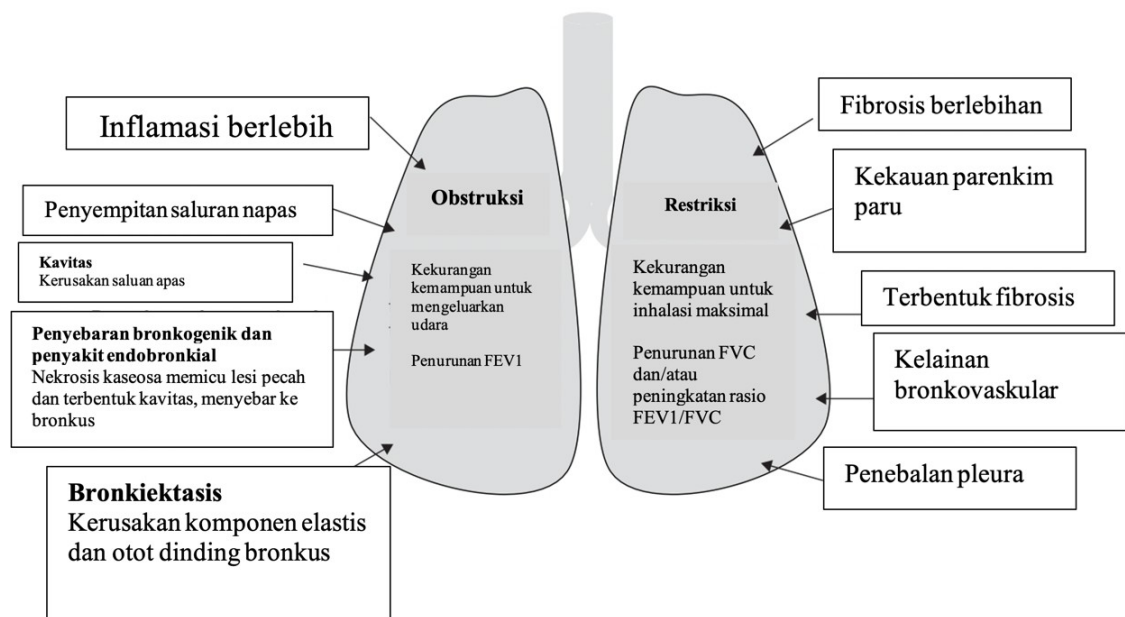
Pada pasien pasca TB, gejala sisa akibat kerusakan parenkim permanen dapat menyebabkan gangguan fungsi paru. Suatu studi pasien pasca TB menemukan bahwa sekitar 50% pasien mengalami kelainan paru setelah 1 tahun menyelesaikan terapi. Gejala yang dilaporkan meliputi batuk kering, batuk dengan dahak, dan sesak napas. Hal ini akan menurunkan kapasitas latihan dan menurunkan kualitas hidup. Dalam studi lain mencatat bahwa gejala pernapasan berupa sesak napas lebih umum ditemukan daripada batuk dan produksi dahak. Dispnea merupakan prediktor kualitas hidup sehingga peningkatan dispnea harus menjadi tujuan utama pada pasien pasca TB. Studi di Uganda menemukan bahwa pasien pasca tuberkulosis yang mengikuti program rehabilitasi paru selama 6 minggu terbukti dapat meningkatkan toleransi latihan pasien tersebut.¹⁸

b. Fungsi Paru

Pasien pasca pengobatan TB dapat mengalami kerusakan struktur paru dan saluran napas yang berakhir dengan kelainan fungsi paru berupa gangguan obstruktif, restriktif, atau campuran. Gangguan aliran udara dapat dideteksi dengan spirometri yang mengukur aliran dan volume udara yang dihirup dan dihembuskan. Gangguan obstruktif dikaitkan dengan penurunan kapasitas untuk mengeluarkan udara keluar dari paru serta terkait dengan penyempitan saluran udara oleh karena inflamasi. Sebaliknya, gangguan restriktif terkait dengan berkurangnya kemampuan

untuk menghirup udara akibat fibrosis luas dan kekakuan parenkim paru.⁹ Respon inflamasi kronik dan perubahan anatomi jangka panjang yang diinduksi oleh tuberkulosis paru merupakan dasar patologis utama terjadinya gangguan fungsi paru jangka panjang.^{19,20}

Gejala yang terkait dengan obstruksi aliran udara seperti sesak napas, penurunan kapasitas latihan, dan bronkitis kronik. Sejumlah mekanisme dapat menjelaskan gangguan obstruktif seperti kerusakan struktural saluran udara besar dan kecil (penyempitan bronkiolar dan bronkiolitis obliterans akibat fibrosis peribronkial) serta emfisema akibat kerusakan parenkim yang luas. Kavitas paru dapat merusak saluran udara dan menyebabkan obstruksi aliran udara. Penyebaran bronkogenik, dimana bahan kaseosa melewati dinding bronkus, merusak komponen elastis dan otot bronkus yang mengakibatkan bronkiektasis. Gangguan restriktif meliputi gejala nyeri dada, batuk, dan sesak napas. Hal ini dapat dijelaskan dengan perubahan struktural paru akibat perbaikan jaringan paru seperti gangguan bronkovaskular, fibrosis, dan penebalan pleura.^{9,20}



Gambar 7. Mekanisme dan temuan radiologi yang terkait dengan gangguan obstruktif dan restriktif pasca TB (dikutip dari 9)

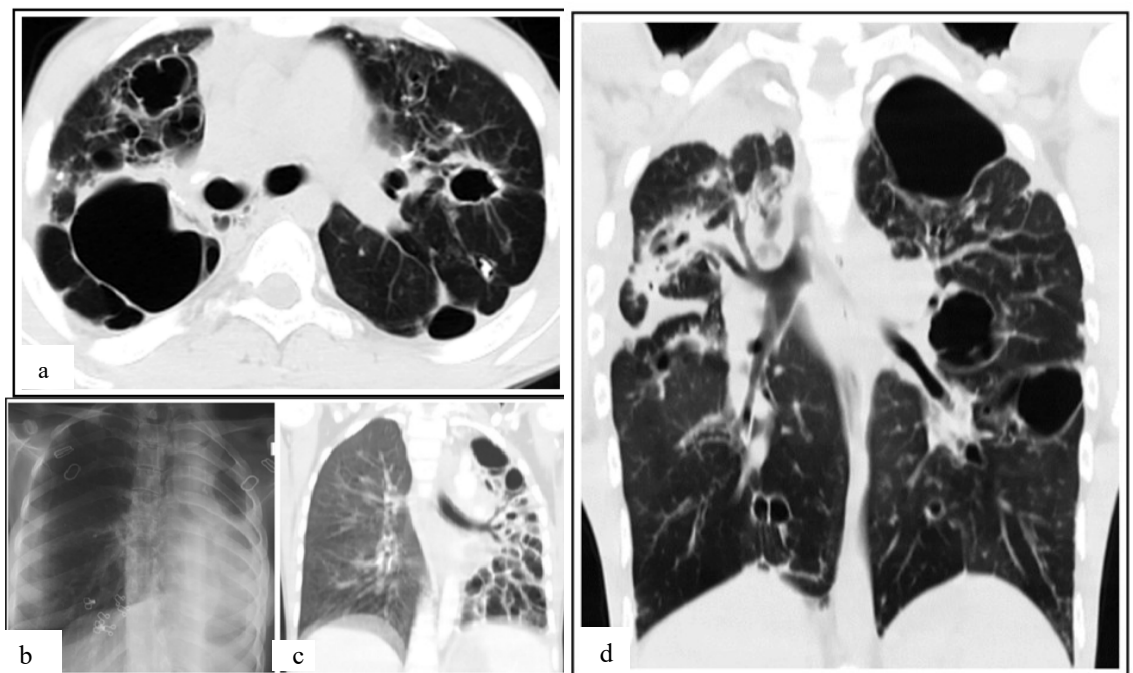
Sebuah studi menemukan bahwa 59% pasien pasca TB memiliki fungsi paru yang abnormal. Studi lain mengamati bahwa 52,7% pasien pasca TB memiliki gangguan obstruktif. Temuan lain mendokumentasikan bahwa prevalensi pola obstruktif, restriktif, dan campuran masing-masing sebesar 42%, 13%, dan 19%. Sebagian besar temuan studi terdahulu juga menemukan bahwa gambaran pola obstruktif lebih umum ditemukan pada pasien pasca TB paru. Oleh sebab itu, riwayat tuberkulosis merupakan faktor risiko penting untuk terjadinya gangguan fungsi paru.^{18,19,21}

c. Gambaran Radiologi

Perubahan anatomis dan patofisiologi pada paru dapat ditemukan bahkan setelah terapi TB selesai. Perubahan ini menyebabkan disfungsi paru yang bervariasi. Secara radiologis, gejala sisa pasca TB dapat dikategorikan menjadi perubahan parenkim, saluran napas, pleura/ dinding dada, vaskular dan mediastinum. Suatu studi menemukan bahwa 91% pasien mengalami kerusakan parenkim pada gambaran radiologi. Hasil ini menunjukkan bahwa gejala sisa pasca TB sangat umum dan harus didiagnosis sebagai kasus pasca terapi untuk memungkinkan intervensi dini yang tepat. Perubahan pada parenkim merupakan bentuk paling umum dari gejala gambaran radiologi pasca TB.²³

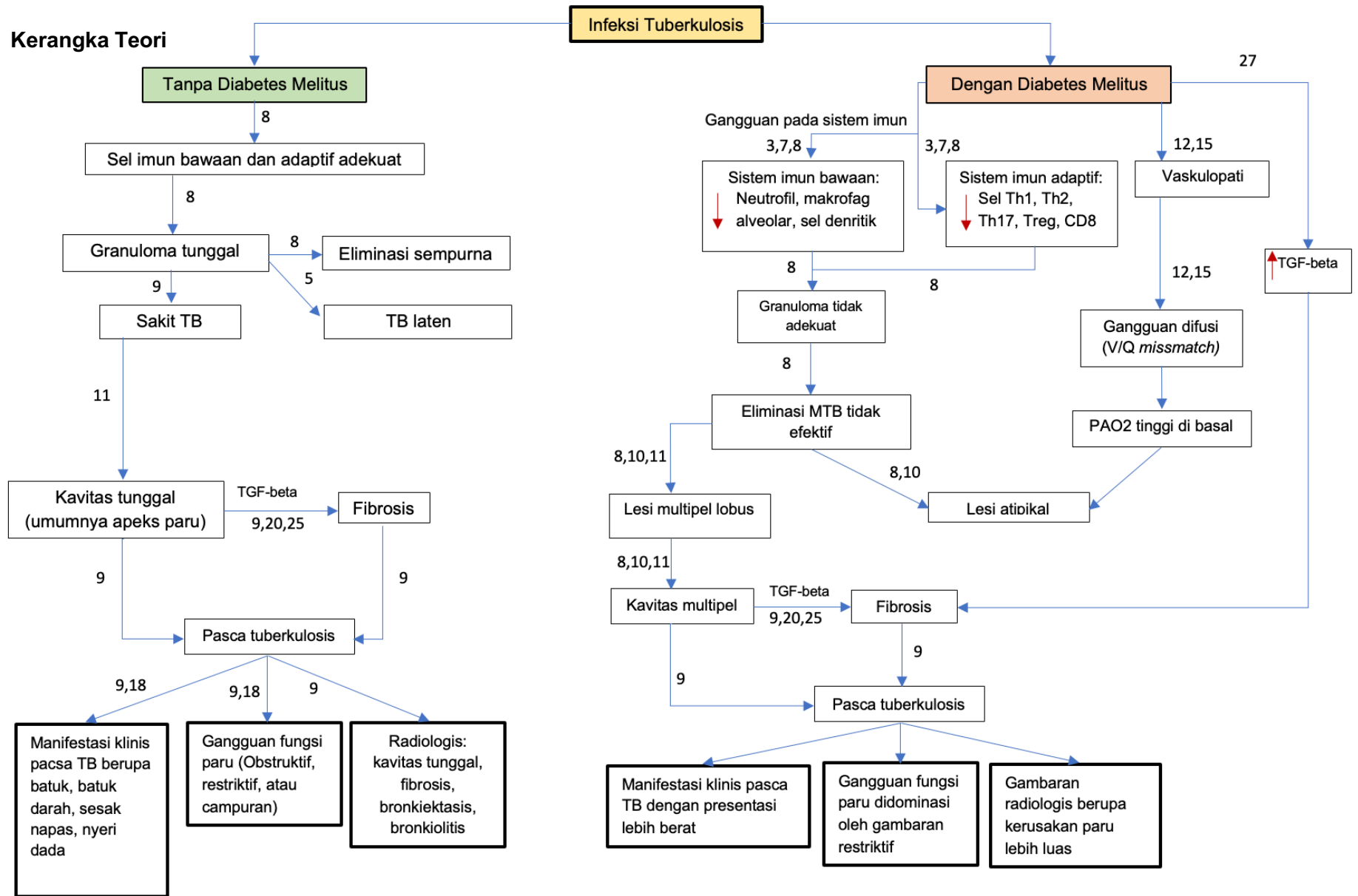
Gambaran radiologi pada parenkim yang dapat ditemukan pada pasca TB yaitu tuberkuloma, kavitas, fibrosis, dan aspergilloma. Tuberkuloma tampak sebagai densitas jaringan lunak bulat yang terlihat pada rontgen dada dan juga CT scan, berukuran beberapa milimeter hingga >4 cm, memiliki tepi halus dengan kalsifikasi. Dinding kavitas berukuran dari 1 mm - 1 cm, kadang sulit dibedakan dari bulla atau kista. Sebagian atau seluruh paru dapat kolaps dengan kavitas yang dapat berakhir dengan fibrosis, kerusakan alveolar dengan hilangnya volume paru dan pergeseran mediastinum ipsilateral. Kavitas tuberkulosis dapat menjadi sumber kolonisasi organisme seperti jamur dan secara radiologi memberikan gambaran sebagai "*air crescent sign*".²³

Gambaran radiologi terkait kelainan pada saluran napas yang dapat ditemukan pada pasien pasca TB diantaranya adalah bronkiektasis dan penyempitan saluran napas kecil. Bronkiektasis merupakan temuan umum pada gejala sisa pasca TB. Hal ini terjadi oleh karena destruksi dan fibrosis pada parenkim paru dengan dilatasi bronkus sekunder yang bersifat *irreversible*. Penyempitan saluran napas kecil juga dapat ditemukan oleh karena penyebaran kuman secara bronkogenik. Penyebaran ini memicu inflamasi dan menimbulkan kerusakan struktural pada saluran napas tersebut.²³



Gambar 8. Kelainan paru pasca TB. a. Tuberkuloma di lobus superior paru kiri; b. luh paru kiri dengan atelektasis dan penarikan trakea ke arah lesi; c. Kolaps paru disertai multipel kavitas; d. Bronkiektasis yang disertai kavitas (dikutip dari 23)

2.2 Kerangka Teori



2.3 Kerangka Konsep

