

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis complex*. Berdasarkan *Global Tuberculosis Report 2020* oleh WHO, pada tahun 2019 diperkirakan terdapat sekitar 210 juta insiden kasus TB. Angka kejadian TB paru di Indonesia pada tahun 2019 diperkirakan terdapat 845.000 kasus. Pengendalian TB paru dapat dipersulit oleh beberapa keadaan seperti komorbid Diabetes Mellitus (DM). Penderita DM mengalami gangguan respons imun tubuh sehingga mudah terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* yang menyebabkan penyakit TB paru. Penderita DM memiliki risiko 2 hingga 3 kali lebih tinggi untuk mengidap penyakit TB.¹⁻³ Secara global, prevalensi TB paru dengan komorbid DM sekitar 13,73%.⁴

Penelitian Tambupolon et al. menyatakan bahwa pasien TB paru dengan komorbid DM memiliki gambaran lesi luas sebesar 61,9%. Gambaran tersebut dipicu oleh penurunan daya tahan tubuh pasien DM yang mengalami gangguan sistem imun yang ireversibel termasuk disfungsi fagositosis makrofag dan penurunan jumlah sel T-helper 1, sitokin faktor nekrosis tumor (TNF-alpha dan TNF-beta), interleukin-1 (Il-1), dan interleukin 6 (Il-6) serta penurunan jumlah limfosit T pada pasien TB paru dengan DM sehingga terjadi perluasan lesi TB paru dan peningkatan jumlah bakteri TB dalam dahak pasien TB dengan DM.⁵

Menurut beberapa penelitian, Vitamin D berperan penting dalam aktivasi makrofag dan menghambat pertumbuhan bakteri (efek antimikroba) serta memperbaiki fungsi otot rangka. Defisiensi Vitamin D pada penderita TB paru dengan komorbid DM dapat meningkatkan morbiditas dan is penyakit. Vitamin D berfungsi sebagai imunomodulator yang alam aktivasi makrofag. Beberapa penelitian terdahulu menyatakan metabolit aktif Vitamin D yaitu 1,25-dihydroxy mampu meningkatkan



imunitas tubuh dalam melawan infeksi bakteri *M. tuberculosis*. Pemberian terapi obat antituberkulosis (OAT) kombinasi dengan suplementasi vitamin D pada penderita TB terbukti mampu meningkatkan dan mempercepat kesembuhan. Vitamin ini juga dapat mempercepat konversi sputum BTA, perbaikan foto rontgen dada dan perbaikan klinis.^{3,6-9}

Pada penelitian Jaimni *et al.* menyatakan bahwa kadar vitamin D yang rendah berhubungan dengan luas lesi foto thoraks pada penderita TB Paru dimana temuan foto thoraks pada pasien TB Paru disertai defisiensi vitamin D memiliki lesi yang lebih luas dan umumnya bilateral.²⁹ Hal ini karena metabolit aktif vitamin D, 1, 25-dihidroxyvitamin D, diketahui dapat meningkatkan respons imun terhadap mikobakteri secara in vitro. Vitamin D yang berikatan dengan reseptor TLR pada membran makrofag akan menginduksi ekspresi peptida anti mikroba Cathelicidin yang akan menghambat dan membunuh bakteri *M. tuberculosis* intraseluler.¹⁰

Pengaruh kadar Vitamin D terhadap tingkat keparahan klinis dan luas lesi penderita TB Paru dengan komorbid DM di Indonesia masih terbatas, terutama di Indonesia Timur sehingga mendorong penulis untuk melakukan penelitian Hubungan kadar Vitamin D terhadap gejala klinis dan luas lesi foto thoraks pasien TB Paru dengan komorbid DM.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka ditetapkan rumusan masalah penelitian adalah bagaimana hubungan antara kadar vitamin D dengan gejala klinis dan luas lesi foto thoraks pasien Tuberkulosis Paru dengan komorbid Diabetes Mellitus.



1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar vitamin D dengan gejala klinis dan luas lesi foto thoraks pasien Tuberkulosis Paru dengan komorbid Diabetes Mellitus.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai gejala klinis pasien TB Paru dengan komorbid DM.
2. Menilai luas lesi foto thoraks pasien TB Paru dengan komorbid DM.
3. Mengetahui kadar vitamin D pasien TB Paru dengan komorbid DM.
4. Menganalisa hubungan antara kadar vitamin D dengan gejala klinis pasien TB Paru dengan komorbid DM.
5. Menganalisa hubungan antara kadar vitamin D dengan luas lesi foto thoraks pasien TB Paru dengan komorbid DM

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah semakin rendah kadar vitamin D maka semakin berat gejala klinis dan semakin luas lesi foto thoraks pasien TB Paru dengan komorbid DM.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Pendidikan

Hasil penelitian tentang hubungan antara kadar vitamin D dengan gejala klinis dan luas lesi foto thoraks pasien TB Paru dengan komorbid DM ini, diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam khasanah ilmiah dalam dunia pendidikan mengenai peran vitamin D dalam perbaikan pasien TB Paru dengan komorbid DM.



1.5.2 Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan khasanah rujukan ilmiah bagi penelitian selanjutnya tentang peran vitamin D dalam perbaikan klinis pasien TB Paru dengan komorbid DM.

1.5.3. Pelayanan / Pengabdian Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan memberikan manfaat bagi masyarakat, terutama bagi pasien TB dengan komorbid DM dan praktisi kesehatan dalam rangka menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien TB dengan komorbid DM sehingga meningkatkan derajat kesehatan masyarakat di masa mendatang.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis dengan komorbid diabetes melitus

2.1.1. Definisi

Tuberkulosis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis complex*. Tuberkulosis (TB) dikenal sebagai pembunuh utama di antara penyakit infeksi bakterial di dunia. Penyakit ini disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* (MTb) dengan morfologi berbentuk batang, bersifat aerob, dan tahan asam.^{1,2} Komorbid diabetes melitus (DM) didefinisikan sebagai suatu kondisi yang merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik kadar glukosa darah di atas normal yang disebabkan oleh defisiensi insulin oleh pankreas dan penurunan efektivitas insulin.¹¹ Diabetes melitus didefinisikan sebagai salah satu dari berikut ini menurut pedoman WHO untuk mendiagnosis DM: (1) riwayat DM sebelumnya (baik yang belum pernah menjalani pengobatan atau sedang menjalani terapi penurunan glukosa); (2) GDP ≥ 7 mmol/l; (3) kadar glukosa darah 2 jam setelah OGTT 75 gram $\geq 11,1$ mmol/l; (4) kadar HbA1c berbasis laboratorium atau POC $\geq 6,5\%$ atau 48 mmol/mol.¹²

2.1.2 Epidemiologi

Berdasarkan Global Tuberculosis Report oleh WHO, pada tahun 2020 diperkirakan 10 juta orang menderita Tuberkulosis di seluruh dunia. Tuberkulosis (TB) masih merupakan masalah besar di Indonesia, saat ini Indonesia menempati urutan ke-2 dengan beban TB terbanyak di dunia. Tahun 2019 di Indonesia terdapat sekitar 845.000 kasus TB Paru.^{1,2} TB dengan komorbid DM terjadi dengan angka kejadian sebesar 16% secara global, 17% di Asia, 7% di Afrika, 24% di Amerika Utara, 23% di Oseania, Amerika Selatan, dan 6% di Eropa.¹³ Prevalensi TB dengan DM di Asia Tenggara sebesar 14,62%. Persentase pasien TB komorbid DM bervariasi dari 8,5% hingga 11% selama tahun 2016



hingga 2018 dan mencapai setinggi 45%. Kejadian TB dengan komorbid DM pada pasien di negara-negara endemis TB seperti Afrika Selatan, Peru, Rumania, dan Indonesia sebesar 12,5%. Tingginya prevalensi TB dengan komorbid DM berhubungan dengan beberapa faktor utama seperti urbanisasi, gaya hidup yang tidak banyak bergerak, obesitas, pertumbuhan populasi, dan penuaan.¹⁴

2.1.3 Patogenesis

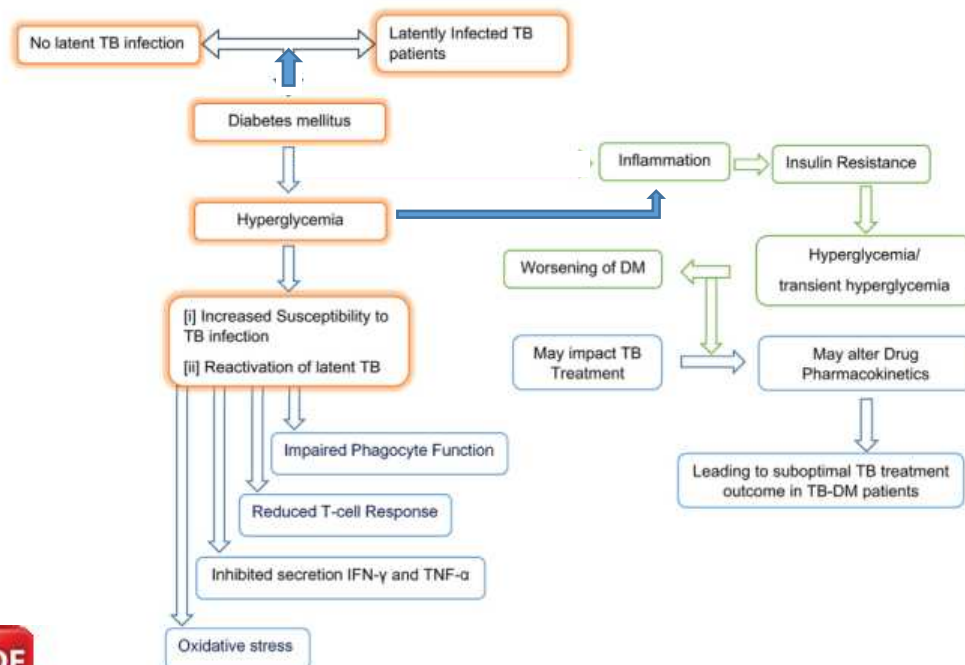
Tuberkulosis adalah penyakit yang ditularkan melalui udara (*airborne disease*) yang disebarkan oleh pasien TB aktif ketika mereka batuk, bersin, atau berbicara. Penularan TB melalui partikel yang dapat terbawa melalui udara (*airborne*) yang disebut dengan droplet nuklei, dengan ukuran 1 – 5 mikron. Droplet nuklei dapat bertahan hingga beberapa jam di udara dan memiliki sifat aerodinamis yang dapat masuk ke dalam saluran napas melalui inspirasi hingga mencapai bronkiolus respiratorius dan alveolus. Bila inhalasi droplet nuklei yang terinhalasi berjumlah sedikit, kuman TB yang terdepositasi pada saluran napas akan segera difagosit dan dicerna oleh sistem imun nonspesifik yang diperankan oleh makrofag. Apabila jumlah kuman TB yang terdeposit melebihi kemampuan makrofag untuk memfagosit dan mencerna, kuman TB dapat bertahan dan berkembang biak secara intraseluler di dalam makrofag hingga menyebabkan pneumonia tuberkulosis yang terlokalisasi.^{1–3,6–9,15}

Infeksi TB paru terutama terjadi melalui inhalasi droplet basil dari individu dengan TB paru aktif melalui batuk, bersin, berbicara. Setelah terhirup, basil berinteraksi dengan sel epitel bronkial yang menyebabkan interaksi antara MTb dan sistem imun bawaan dari host. Makrofag alveolar merupakan tipe pertama sel penyaji antigen yang menghadapi patogen di antara yang lain seperti sel dendritik. Setelah pertemuan MTb dengan makrofag, terjadi fagositosis yang menyebabkan penyerapan basil ke fagosom yang menyatu dengan lisosom untuk membentuk fagolisosom. Fagolisosom berfungsi untuk menghancurkan basil melalui aksi spesies oksigen reaktif dan



nitrogen. Sel dendritik myeloid yang terinfeksi berjalan ke kelenjar getah bening dan dengan bantuan neutrofil berubah menjadi sel dendritik dewasa. Sel dendritik dewasa mengaktifkan limfosit melalui presentasi antigen dan menginduksi respons imun adaptif. Sel T berjalan ke paru yang menargetkan makrofag yang terinfeksi MTb melalui pelepasan interferon gamma (IFN- γ) dan sel T sitotoksik di mana sel T merangsang respons bakterisida yang efektif. Beberapa basil yang lolos dari proses ini dapat dihilangkan melalui aktivasi reseptor vitamin D, yang mengarah pada pelepasan cathelicidin, peptida anti-mikroba (AMP), dan β -defensin yang merupakan proses dalam lisis bakteri primer. Pasien dengan defisit fungsi reseptor vitamin D dapat mengembangkan TB aktif, dengan basil yang diangkut melalui darah atau sistem limfatik.¹⁴

Secara biologis, DM mendorong lingkungan yang lebih baik untuk konversi infeksi TB laten (LTBI) menjadi penyakit TB aktif (Gambar 1). Teori yang diterima secara umum adalah bahwa DM muncul dengan sistem imun yang lemah, yang memfasilitasi perkembangan LTBI menjadi TB aktif.¹⁴



Gambar 1. Hubungan antara DM dan infeksi TB

(Sumber: 12)



Peningkatan TB pada pasien DM berhubungan dengan ketersediaan gula seperti trehalosa, piruvat, dan gliserol, yang memungkinkan MTb untuk menghindari pertahanan metabolik inang dan membangun kondisi yang menguntungkan untuk pertumbuhan dan replikasi Mtb. Kejadian DM dan TB berhubungan dengan peningkatan kadar sistemik sitokin proinflamasi, termasuk IL-1 β , IL-6, dan IL-18, bersamaan dengan sitokin antiinflamasi seperti IL-10. Paparan glukosa tinggi dalam jangka panjang akan meningkatkan respons makrofag terhadap rangsangan sitokin sekaligus mengurangi aktivitas fagositosisnya karena perubahan jalur metabolisme. Respons imun yang terganggu dan berkurangnya pembunuhan bakteri intraseluler pada pasien DM berpotensi meningkatkan beban bakteri, peradangan kronis, dan memfasilitasi penyebaran bakteri serta bentuk TB yang parah. Komplikasi mikrovaskular DM, seperti aliran darah terganggu dan oksigenasi jaringan yang buruk dalam situasi nefropati, menciptakan kondisi hipoksia yang mendukung kelangsungan hidup MTb. Peradangan kronis yang disebabkan oleh DM (stres ketidakseimbangan redoks) memperburuk kerusakan paru yang disebabkan oleh TB, mendorong lingkungan yang menguntungkan untuk pertumbuhan MTb dan memperburuk keparahan penyakit.^{14,16,17}

Terdapat peningkatan IFN- α pada pasien DM, demikian pula TNF- α yang menunjukkan suatu gangguan respons imun seluler. Optimalisasi respons imun membutuhkan rangsangan kemokin yang lebih besar. Makrofag dan monosit mengalami gangguan kemotaksis dan fagositosis. Pasien dengan tuberkulosis aktif juga dapat memperburuk peningkatan kadar glukosa darah dan risiko sepsis pada penderita DM. Faktor yang mempermudah terjadi TB paru pada DM adalah:¹⁷

- Fisiokimia

Hiperglikemia, hipoglikemia, dan asidosis menyebabkan tekanan osmosis ekstra sel meningkat, sel dehidrasi (+), fagositosis menurun, difusi penetrasi kuman, dan angiopati.



- Kekebalan menurun

Pada DM terjadi gangguan metabolisme protein, kadar kortisol plasma meningkat, benda keton meningkat, asidosis, aktifitas fagositosis makrofag, dan imunitas humoral menurun.

Pasien TB dengan komorbid DM komorbid yang ditandai dengan hiperglikemia dan resistensi insulin menunjukkan respons imun yang terganggu, yang membuat pasien rentan terhadap infeksi TB primer atau reaktivasi TB laten. Salah satu faktor kontribusi yang signifikan adalah disfungsi makrofag pada DM, yang terkait dengan piroptosis terkait dsDNA/AIM2 sitoplasma, yang mengganggu sekresi sitokin inflamasi, fagositosis, kemotaksis, dan pertahanan imun, sehingga meningkatkan pertumbuhan dan penyebaran bakteri di dalam host.^{14,18}

Faktor lain yang menyebabkan risiko penyakit TB di antara pasien DM termasuk: (1) glukosa darah tinggi menginduksi polarisasi M2 makrofag dan bukan M1 klasik. Makrofag M2 berfungsi dalam pengendalian peradangan host dan umumnya mendukung pertumbuhan MTB melalui ekspresi tingkat tinggi sitokin anti-inflamasi seperti IL-4 dan IL-10. Hal ini juga melemahkan kemampuan fagositosis makrofag yang menyebabkan penghindaran sistem imun, (2) Hiperglikemia meningkatkan jumlah neutrofil, namun, ada juga penurunan migrasi neutrofil ke tempat yang terinfeksi karena kolagen terlikasi yang dihasilkan dari produk akhir glikasi reseptor pada neutrofil. Kemotaksis yang umumnya berkurang, fagositosis yang rusak, dan kemampuan bakterisida yang berkurang. (3) Frekuensi sel dendritik juga berkurang secara signifikan yang mengurangi fagositosis serta stimulasi sel T CD4 sehingga ada respons adaptif yang menurun secara keseluruhan terhadap infeksi MTb pada pasien DM. (4) Frekuensi Th1 dan Th17 telah terbukti menurun pada pasien DM karena peningkatan frekuensi Th2 yang mengeluarkan IL4. Th2 berfungsi untuk melawan infeksi Th1 dan Th17. Selain itu, rasio sitokin Th1 dan Th2 yang dihasilkan sekresi satu sama lain, ditemukan secara umum lebih rendah pada DM. Hiperglikemia juga menyebabkan terhambatnya sekresi



IFN- γ dan tumor necrosis factor- α (TNF- α) sehingga mengurangi efek bakterisida pada MTb. Hal ini menunjukkan adanya dorongan ke arah anti-inflamasi yang menyebabkan berkurangnya sel T CD4 dan CD8 pada sumber infeksi. Hal ini mengurangi respons imun host terhadap patogen.^{14,18}

2.1.4 Gejala klinis

Salah satu gejala yang dialami pada DM adalah gangguan fisiologis pada paru yang menghambat sistem imun dalam melakukan perlawanan infeksi, sehingga menyebabkan penyebaran infeksi semakin cepat. Paru pada penderita DM akan mengalami perubahan patologis, seperti penebalan epitel alveolar dan lamina basalis kapiler paru serta gangguan motilitas silia yang merupakan akibat sekunder dari komplikasi mikroangiopati. Gangguan fungsi dari endotel kapiler vaskular paru, kekakuan korpus sel darah merah, dan perubahan kurva disosiasi oksigen akibat kondisi hiperglikemia kronis merupakan faktor kegagalan mekanisme sistem pertahanan tubuh melawan infeksi.^{16,17}

Penyakit DM menyebabkan penurunan elastisitas recoil paru, penurunan kapasitas difusi karbon monoksida, dan peningkatan endogen produksi karbondioksida. Neuropati otonom paru pada pasien diabetes, mengakibatkan gangguan respons ventilasi terhadap hipoksia. Pada pasien DM, neuropati simpatis dapat merusak fungsi paru, mengakibatkan kelainan respons ventilasi terhadap rangsangan sentral dan perifer. Neuropati otonom paru mengurangi pembersihan mukosiliar dan membuat paru-paru rentan terhadap infeksi. Kekuatan otot pernapasan berkurang akibat metabolisme otot yang rusak dan neuropati saraf frenikus meningkatkan disfungsi otot pernapasan pada pasien diabetes.^{16,19}

Pasien TB paru memiliki manifestasi khas berupa demam, batuk, kelelahan, nyeri dada, dispnea, dan penurunan berat badan. Berdasarkan gejala tersebut, mayoritas pasien mengalami kelelahan dan penurunan berat badan pada pasien TB dengan komorbid DM. Anemia ringan pada pasien TB dengan komorbid DM lebih besar



dibandingkan pasien TB tanpa komorbid DM.²⁰ Tingkat keparahan gejala klinis TB dapat dilakukan dengan penilaian skor Bandim TB. Skor tersebut terdiri dari lima gejala yang diperiksa meliputi batuk, hemoptisis, dispnea, nyeri dada, dan keringat malam diikuti oleh enam tanda: anemia, takikardia (nadi >90x/menit), kelainan pada auskultasi dada, suhu aksila >37,0°C, indeks massa tubuh (IMT) <18 dan <16 kg/m², dan lingkaran lengan atas tengah (LILA) <220 dan <200 yang masing-masing mempunyai skor satu poin, sehingga skor akhir menjadi maksimum 13 poin.^{21,22} Pasien dikategorikan ke dalam tiga kelas keparahan: *severity class* (SC) I (skor 0-5), SC II (skor 6-7), dan SC III (skor 8-13 poin).²³

2.1.5 Luas lesi berdasarkan gambaran foto thorax

Pasien TB dengan komorbid diabetes melitus biasanya mengalami pola radiografi abnormal seperti TB milier, infiltrat lobus bawah, kavitas di zona paru tengah dan atas, efusi pleura, dan nodul paru dengan atenuasi rendah di bagian tengah.¹⁴ Berdasarkan *American Tuberculosis Association*, hasil rekaman bayangan abnormal pada rontgen dada mencakup lokasi menggunakan skiagram dada standar patologi anatomi dan pandangan lateral; tingkat penyakit diklasifikasikan sebagai berikut:²⁴

1. Lesi minimal: lesi yang kepadatannya sedikit hingga sedang tanpa kavitas yang terlihat, volume total paru-paru di satu sisi, ada di atas sambungan kondrosternal kedua, dan tulang belakang vertebra toraks keempat dan tidak ada rongga yang terlihat (Gambar 2).



Gambar 2. Rontgen dada dengan lesi minimal (Sumber: 22)



2. Lesi sedang: lesi tersebar dengan kepadatan ringan hingga sedang yang dapat meluas ke seluruh volume satu paru-paru atau setara di kedua paru-paru; lesi padat atau konfluen terbatas pada sepertiga volume satu paru-paru; dan diameter total kavitas, jika ada, harus kurang dari 4 cm (Gambar 3).



Gambar 3. Rontgen dada menunjukkan lesi sedang dengan rongga berdiameter kurang dari 4 cm.

(Sumber: 22)

3. Lesi luas: lesi lebih luas daripada lesi sedang (Gambar 4).



Gambar 4. Rontgen dada menunjukkan lesi yang sangat lanjut dengan rongga berdiameter lebih dari 4 cm

(Sumber: 22)

Penelitian Tambupolon et al. menyatakan bahwa pasien TB paru komorbid DM memiliki gambaran lesi luas sebesar 61,9%. Lesi tersebut dipicu oleh penurunan daya tahan tubuh pasien DM yang mengalami gangguan sistem imun yang ireversibel termasuk disfungsi



fagositosis makrofag dan penurunan jumlah sel T-helper 1, sitokin faktor nekrosis tumor (TNF- α dan TNF- β), IL-1, dan IL-6 serta penurunan jumlah limfosit T pada pasien TB paru dengan DM. Hal tersebut mengakibatkan semakin hebatnya perluasan lesi TB paru dan peningkatan jumlah bakteri TB dalam dahak pasien TB dengan DM.⁵

2.1.6 Faktor yang berhubungan dengan gejala klinis dan luas lesi pada pasien TB Paru dengan komorbid DM

Pasien TB dengan komorbid DM yang mempunyai usia relatif lebih tua dan memiliki proporsi keterlibatan paru-paru bagian bawah dan kavitas yang lebih tinggi, dibandingkan dengan pasien non-DM. Hal ini karena imunitas yang lebih baik pada individu yang lebih muda dibandingkan dengan yang lebih tua sehingga ada frekuensi kavitasi paru-paru yang lebih tinggi yang menyebabkan lebih banyak hemoptisis. Lesi paru bawah meningkat sementara kavitasi menurun seiring bertambahnya usia pada non-DM. Frekuensi lesi paru bawah yang lebih tinggi pada TB disebabkan oleh kelainan imunologis, frekuensi tuberkulosis primer yang lebih tinggi, rasio VA/VQ yang lebih tinggi di zona bawah, dan tekanan parsial oksigen yang lebih tinggi di lobus bawah pada orang tua. Perubahan yang disebabkan oleh usia mendukung multiplikasi *M. tuberculosis* di zona paru bawah.²⁵

Penuaan menyebabkan peningkatan ventilasi alveolar dan penurunan perfusi yang mengakibatkan peningkatan ketidaksesuaian dan peningkatan PAO₂. Perubahan tersebut lebih memengaruhi lobus bawah daripada lobus atas karena lobus atas memiliki rasio dan PAO₂ yang lebih tinggi. Perubahan yang disebabkan oleh usia seharusnya mendukung multiplikasi *Mycobacterium tuberculosis* di zona paru. DM menyebabkan kelainan histologis dan fungsional yang menyerupai yang ditemukan pada orang tua. Kavitas pada pasien tuberkulosis tanpa DM lebih jarang terjadi. Dengan bertambahnya usia, sedangkan frekuensi kavitas tetap tinggi pada pasien dengan DM dari semua usia. Peningkatan frekuensi kavitasi pada DM disebabkan oleh penyakit yang berlangsung lebih lama karena durasi



gejala sebelum diagnosis serupa pada DM dan non-DM.²⁶

Kebiasaan merokok berhubungan dengan terbentuknya lesi rongga paru pada pasien TB dan pasien TB yang merokok mempunyai risiko 3,115 kali untuk mengalami lesi rongga paru. Merokok dapat secara langsung menghambat proliferasi interferon gamma (IFN- γ) di jaringan paru sehingga produksi sel T akan berkurang, hal ini menyebabkan sistem pertahanan di paru pasien menjadi lemah dan mudah terinfeksi mikroorganisme seperti mycobacterium tuberculosis. Jumlah IFN- γ dalam paru bersifat dose-response artinya jumlahnya akan semakin rendah seiring dengan banyaknya rokok yang di konsumsi dan semakin lama pasien merokok.²⁷

Paparan asap rokok menciptakan lingkungan yang baik bagi mikroba untuk berkolonisasi sehingga kerusakan pada paru semakin parah dan tingkat penularan menjadi sangat tinggi. Berbagai zat berbahaya yang terkandung dalam rokok dapat menyebabkan ketidakseimbangan berbagai mediator inflamasi pada paru sehingga terjadi kerusakan parenkim paru secara langsung. Hal ini membuat M. tuberculosis berkembang dengan sangat cepat di parenkim paru pasien. Kerusakan parenkim paru akibat rokok juga dapat menyebabkan gangguan oksigenasi di paru yang membuat perjalanan penyakit semakin buruk. Berbagai kondisi ini menyebabkan jaringan paru menjadi infark kemudian nekrosis dan berakhir pada terbentuknya kavitas.²⁷

IMT yang rendah dapat meningkatkan progresi TB paru dan mengakibatkan manifestasi yang lebih berat pada foto toraks. IMT yang rendah berperan terhadap perubahan imunitas tubuh dan diketahui pada TB terjadi peningkatan katabolisme dan blok anabolisme yang kemudian akan membuat penderitanya mengalami kekurangan energi jika pola makan tidak adekuat sehingga mengakibatkan IMT yang rendah. IMT kurang akan mengalami TB paru yang lebih berat. IMT yang rendah pada infeksi TB

empengaruhi sistem imun dan resistensi terhadap bakteri akibat perubahan kadar hormon dan sitokin. Perubahan tersebut adalah penurunan produksi sitokin seperti tumor necrosis factor-alfa (TNF-



a), interferon-gamma (IFN-g), dan nitric oxide synthase (NOS-2) yang berperan dalam proses bakterisida pada granuloma. Selain itu juga terjadi penurunan sel T-helper1 (Th1) dan peningkatan sel T-helper2 (Th2) sehingga kombinasi tersebut dapat menghambat imunitas tubuh dan mengakibatkan tampilan lesi semakin parah.²⁸

2.2 Vitamin D

2.2.1. Metabolisme Vitamin D

Vitamin D terbagi dalam dua bentuk utama: vitamin D2 (ergocalciferol) dan vitamin D3 (cholecalciferol); vitamin D2 dapat diperoleh dari makanan terutama dari jamur dan tanaman, sedangkan vitamin D3 dapat diperoleh dari makanan (produk hewani) atau disintesis di kulit melalui konversi prekursor kolesterol 7-dehidrokolesterol setelah terpapar radiasi ultraviolet B (panjang gelombang 290-320 nm). Paparan sinar matahari untuk sintesis vitamin D hanya efisien apabila sinar matahari lebih dari 45°. Vitamin D (D2 dan D3) dicerna yang tergabung dalam kilomikron. Setelah berada dalam sirkulasi, vitamin ini diubah menjadi 25(OH)D. Konsentrasi 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) serum telah lama digunakan sebagai parameter pilihan untuk menilai status vitamin D.²⁹⁻³¹

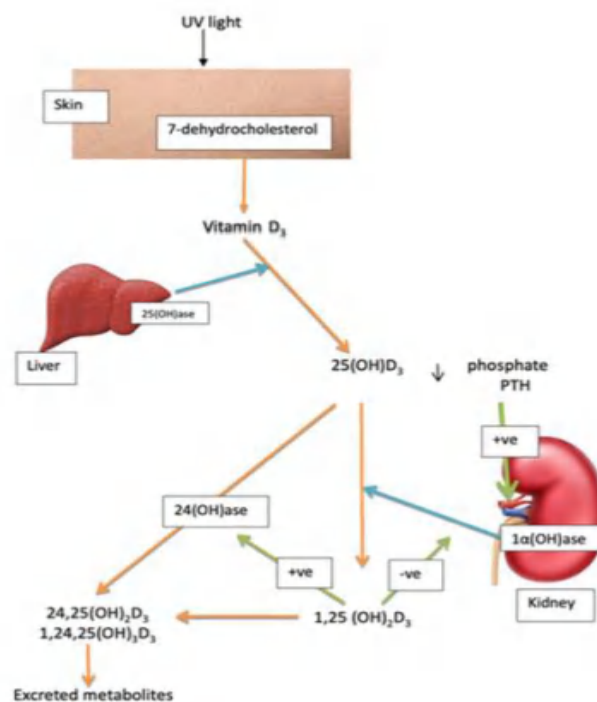
Vitamin D perlu menjalani aktivasi, yang terdiri dari dua hidroksilasi berurutan; yang pertama di hati dan yang kedua di ginjal, tetapi dapat juga terjadi di jaringan ekstrarenal. Cholecalciferol dengan cepat dihidroksilasi oleh enzim 25-hidroksilase (enzim yang bergantung pada CYP450 yang juga dikenal sebagai CYP2R1) di dalam hati yang menghasilkan 25-hidroksivitamin D (25 (OH)D). Kadar kalsium atau fosfat plasma yang rendah mengatur hormon paratiroid (PTH) dan faktor pertumbuhan broblast 23 (FGF-23), yang mengarah ke 1 α -hidroksilasi 25(OH)D di ginjal yaitu mitokondria sel tubulus proksimal ansa henle oleh enzim 1-hidroksilase

31), yang menghasilkan vitamin D bentuk aktif (1,25(OH)₂D).²⁹⁻³¹

lroksilasi 1 α juga dapat terjadi pada jaringan ekstrarenal (jaringan lasenta, tulang, kelenjar endokrin, otak, hati, dan endotel), dan



terutama pada sel imun. Bentuk aktif vitamin D atau $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dapat menonaktifkan 1α -hidroksilase dan menstimulasi enzim 24-hidroksilase, yang menghancurkan $25(\text{OH})\text{D}$, memberikan umpan balik negatif yang mengontrol kadar vitamin D aktif yang larut air. Vitamin D di kulit, melindungi dari keracunan vitamin D. Meskipun bentuk aktif vitamin D adalah $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, tes darah konvensional mengukur $25(\text{OH})\text{D}$ karena memiliki waktu paruh yang panjang (~15 hari) sehingga menjadi penanda yang cocok untuk penyimpanan vitamin D. Sirkulasi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ di sisi lain tidak mencerminkan status vitamin D karena memiliki waktu paruh yang pendek, hanya beberapa jam. Kontrol konsentrasi sirkulasi vitamin D dipengaruhi oleh banyak hormon (salah satunya hormon paratiroid (PTH)) dan metabolit (fosfat). Penilaian kadar $25(\text{OH})\text{D}$ total dan bebas, serta protein pengikat vitamin D (VDBP) dan PTH harus diukur dalam menilai status vitamin D dan efek suplementasi vitamin D pada hasil klinis.^{29,31}



Gambar 5. Metabolisme Vitamin D

(Sumber: 29)



Tabel 1. Kriteria status nutrisi vitamin D dalam tubuh

Serum 25(OH)D	Status Nutrisi
<10 ng/ml (25 nmol/L)	Defisiensi Berat
≤ 20 ng/ml (50 nmol/L)	Defisiensi
21-29 ng/ml (52.5-72.5 nmol/L)	Insufisiensi
≥30 ng/ml (75 nmol/L)	Sufisiensi
>150 ng/ml (374 nmol/L)	Toksik

2.2.2 Fungsi Vitamin D

2.2.2.1. Efek Imunomodulator

Suplementasi vitamin D telah terbukti mengurangi tingkat keparahan penyakit dan sebagai penanda peradangan pada penyakit inflamasi kronis. Pada tingkat molekuler, bentuk vitamin D yang aktif secara hormonal (α 1,25 dihydroxyvitamin D3) mengatur ekspresi gen responsif vitamin D yang dapat menyebabkan regulasi diferensial dari jalur pensinyalan pada sel imun. Baik reseptor vitamin D (VDR) dan enzim metabolisme diekspresikan oleh berbagai jenis sel imun termasuk limfosit, monosit, makrofag, dan sel dendritik. Studi eksperimental telah menunjukkan bahwa vitamin D memiliki aktivitas biologis yang signifikan pada sistem kekebalan tubuh bawaan dan adaptif.^{32,33}

Vitamin D di tingkat sel memberikan efek antiinflamasi pada sel imun yang mengekspresikan reseptor vitamin D (VDR) seperti monosit, makrofag, dan limfosit T. Reseptor ini akan membentuk respons imun selama terjadi inflamasi dan infeksi serta setelah vaksinasi. Vitamin D memberikan efek anti-inflamasi dengan mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi dari makrofag dan sel T. Pensinyalan vitamin D/VDR berdampak



modelan kromatin yang mengarah pada modifikasi signifikan monosit manusia selama gangguan yang akan mengurangi sitokin dan memodulasi kekebalan bawaan yang terlatih. Efek

modulasi kekebalan tubuh dari vitamin D termasuk pengurangan pelepasan sitokin inflamasi seperti IL-1 β , yang diinduksi melalui aktivasi inflammasome. Rao dkk. menunjukkan bahwa VDR menghambat aktivasi faktor peradangan *NOD, LRR, and pyrin domain-containing protein 3* (NLRP3) -*inflammasome* yang menyebabkan penurunan pelepasan IL-1 β .^{32,33}

Kadar vitamin D yang cukup telah terbukti dapat mengatur proliferasi sel T dengan mengendalikan reseptor antigen sel T dan aktivasi sel T serta meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag. Efek penekan kekebalan dari sel T regulator (T-reg) dalam mengendalikan peradangan dan mencegah autoimunitas telah terbukti dengan baik. Toleransi kekebalan ibu terhadap janin juga merupakan bagian integral dari keberhasilan kehamilan. Kekurangan vitamin D cukup umum terjadi pada kehamilan yang telah dikaitkan dengan hasil yang merugikan. Lebih lanjut, Vitamin D terbukti memainkan peran penting dalam memodulasi penyakit graft-vs-host disease (GvHD) dengan menyeimbangkan respons imun. Flamann dkk. menjelaskan peran vitamin D dalam menginduksi regs T penekan kekebalan dan menyeimbangkan respons imun dalam transplantasi sel punca hematopoietik alogenik. Efek modulasi kekebalan tubuh dari vitamin D meningkatkan toleransi kekebalan tubuh dan meningkatkan aktivitas anti tumor.^{32,33}

2.2.2.2. Efek Antimikroba

Vitamin D adalah imunomodulator potensial respons imun bawaan yang berperan sebagai kofaktor induksi aktivitas antimikroba. Peran ini sangat penting bagi sistem pertahanan tubuh melawan infeksi terutama pada aksi makrofag. Selain itu, vitamin D akan mengaktifkan 1-alfa hidroksilase dan menginduksi ekspresi peptida antimikroba cathelicidin jenis LL-37 yang memberikan efek antiinflamasi dengan menetralkan bakteri seperti endotoksin dan polisakarida kapsuler yang aktifkan jalur pensinyalan *Toll-like receptor* (TLR) dengan menghambat pelepasan mediator proinflamasi dari makrofag. Penelitian



yang dilakukan oleh Shin dan Krutzik telah menunjukkan bahwa stimulasi TLR-2/1 meningkatkan ekspresi reseptor-reseptor ini serta enzim 121CYP27B1-hidroksilase, yang mengkatalisis konversi ke bentuk aktif vitamin D yang menginduksi peptida antimikroba cathelicidin LL-37 sehingga meningkatkan pembunuhan intraseluler terhadap mikrobakteri. Apabila terjadi defisiensi kadar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ serum, kemampuan fagositosis makrofag akan berkurang sehingga infeksi dapat berkembang.³¹⁻³⁵

2.3 Hubungan vitamin D dengan gejala klinis pasien tuberkulosis paru dengan komorbid diabetes melitus

Penelitian Wang menyebutkan bahwa kadar serum $25(\text{OH})\text{D}$ yang rendah berhubungan dengan *wheezing* dan infeksi saluran pernapasan bagian bawah. Serum $25(\text{OH})\text{D}$ juga terkait dengan tingkat keparahan penyakit pada anak-anak dan orang dewasa. Hal ini mengindikasikan ada hubungan antara kekurangan vitamin D dan peningkatan kerentanan terhadap infeksi. Selama beberapa dekade, telah terbukti bahwa orang dengan defisiensi vitamin D memiliki risiko yang jauh lebih tinggi terkena infeksi TB aktif. Pasien DM tipe 2 dengan kadar vitamin D serum yang rendah telah mengganggu fungsi monosit sehingga mengurangi kapasitas untuk menghambat pertumbuhan intraseluler MTB, dan ini merupakan salah satu faktor yang menghubungkan antara DM dengan peningkatan risiko TB.^{10,36,37}

Reseptor vitamin D (VDR) dapat ditemukan di banyak organ dan dapat ditemukan di dalam sel β pankreas, sel T yang diaktifkan, sel B, makrofag, monosit, dan lain-lain. Vitamin D memiliki efek regulasi pada sekresi insulin dan pensinyalan insulin. Vitamin D akan berikatan dengan reseptornya (VDR) untuk mengaktifkan kanal kalsium tipe-L pada sel beta, merangsang pelepasan insulin, pensinyalan insulin, dan fosforilasi tirosin pada substrat insulin. Kekurangan vitamin D dapat menyebabkan saluran tertutup, atau fosforilasi substrat reseptor insulin terhambat dan mempengaruhi sinyal insulin.⁶



Kadar vitamin D yang rendah dapat muncul pada pasien tuberkulosis dengan gejala yang tidak spesifik seperti nyeri tulang dan otot, artralgia, dan kelelahan. Gambaran klinis tersebut sering muncul tidak hanya pada TB tapi juga pada beberapa penyakit seperti penyakit jaringan ikat, sindrom kelelahan kronis, fibromialgia, atau bahkan depresi. Diagnosis TB dapat tertunda dalam banyak kasus. Pada penelitian Jaimni *et al.* dilaporkan bahwa sebanyak 40% pasien tuberkulosis yang ditemukan mengalami defisiensi vitamin D mengalami mialgia dan nyeri tulang. Sebanyak 70% pasien TB mengeluhkan kelemahan umum. Pada kelompok sehat, 30% kontrol yang mengalami defisiensi kadar vitamin D mengalami nyeri tulang dan mialgia, dan 50% mengeluhkan kelemahan umum.²⁹ Gejala klinis pasien TB dipengaruhi oleh sejumlah faktor, faktor mikroba dan interaksi dengan host mikroba. Faktor host meliputi usia, status imun, penyakit penyerta dan imunisasi BCG. Interaksi host dan mikroba meliputi bagian tubuh yang terlibat dan tingkat keparahan penyakit.³⁰

2.3 Hubungan vitamin D dengan luas lesi foto thoraks pasien tuberkulosis paru dengan komorbid diabetes melitus

Luas lesi foto thoraks dapat diklasifikasikan menjadi tiga jenis: lesi minimal, lesi sedang (advanced), dan lesi luas (far advanced).²⁷ Penelitian pada pasien TB diperoleh hasil bahwa luas lesi terbesar pada pasien TB DM dan non-DM adalah lesi luas sebanyak 92 orang (98%) dan lesi minimal sebanyak 2 orang (2%). Gambaran luas lesi foto thoraks pada pasien TB paru DM tidak berbeda signifikan dengan pasien TB paru non DM.³⁸ Penelitian Jaimni *et al.* berdasarkan temuan foto rontgen toraks, dari 27 pasien dengan defisiensi vitamin D, sebanyak 74% mengalami tuberkulosis paru progresif, dan hanya 25% yang mengalami tuberkulosis paru primer. Pasien dengan defisiensi kadar vitamin D didapatkan lesi bilateral dan luas

alusi radiologi foto rontgen toraks.³⁹

amin D mempengaruhi fungsi sel β pankreas (sintesis dan sekresi dan respons imun, sehingga konsentrasi vitamin D yang rendah

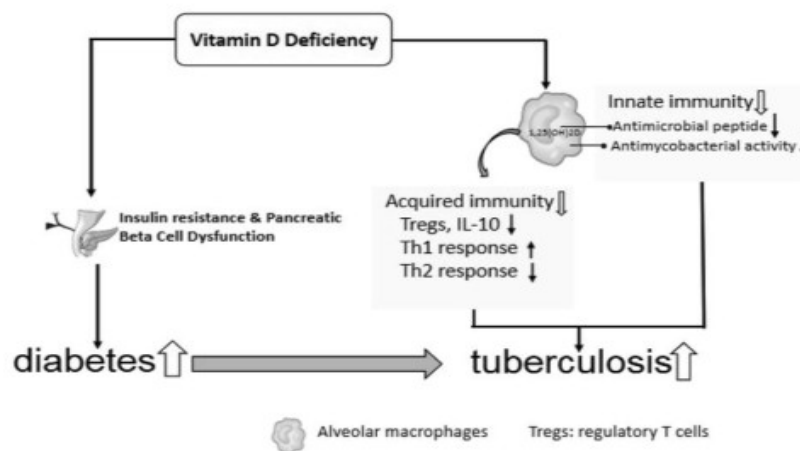


berhubungan dengan resistensi insulin dan intoleransi glukosa. Vitamin D juga berperan kunci dalam imunitas bawaan dan adaptif manusia dengan membantu fagosit mononuklear untuk menekan pertumbuhan intraseluler bakteri *Mycobacterium tuberculosis* setelah infeksi awal. Defisiensi vitamin D telah dilaporkan berkaitan dengan gangguan sekresi dan fungsi insulin serta respons imun anti-*Mycobacterium tuberculosis* yang secara signifikan dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes serta tuberkulosis.^{10,36,37}

Vitamin D mempunyai kemampuan meningkatkan produksi cathelicidin di dalam sel makrofag dan *cathelicidin* merupakan peptida yang terbukti bisa mematikan bakteri *M.tuberculosis*.^{1,6,21,37} Penelitian Jaimni *et al.* menyatakan bahwa kadar vitamin D yang rendah berhubungan dengan luas lesi foto thoraks pada penderita TB Paru dimana temuan foto thoraks pada pasien TB Paru disertai defisiensi vitamin D memiliki lesi yang lebih luas dan umumnya bilateral.²⁹

Vitamin D berfungsi dalam merangsang imunitas bawaan selama infeksi *M. tuberculosis* yang menghasilkan kontrol proliferasi *M. tuberculosis* di dalam makrofag. Metabolit aktif vitamin D, 1, 25-dihidroxyvitamin D, diketahui dapat meningkatkan respons imun terhadap mikobakteri secara *in vitro*. Vitamin D yang berikatan dengan reseptor TLR pada membran makrofag akan menginduksi ekspresi peptida anti mikroba Cathelicidin. Hal ini yang akan menghambat dan membunuh bakteri *M. tuberculosis* intraseluler. Pada pasien tuberkulosis dengan defisiensi vitamin D, polipeptida ini berkurang pada lesi granulomatosa.¹⁰





Gambar 6. Mekanisme defisiensi Vitamin D pada DM dan TB

(Dikutip dari 38)

Vitamin D berfungsi sebagai imunomodulator, yaitu terlibat pada aktivasi makrofag. Penelitian *invitro* yang dilakukan oleh Liu tahun 2006 menunjukkan metabolit aktif vitamin D yaitu 1,25-dihydroxy vitamin D bisa membantu makrofag menekan pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* melalui peningkatan kadar cathelicidin intraseluler. Cathelicidin merupakan anti mikrobal protein yang sangat poten yang bisa membunuh kuman gram negatif dan positif. Cathelicidin terdapat dalam tubuh manusia dalam bentuk Human LL-37 peptida atau h-CAP18 yang berperan dalam imunitas *innate*.^{7,8,10,37}

Metabolit aktif vitamin D juga memiliki peran penting dalam imunitas adaptif sebagai imunosupresor. Peran vitamin D dalam imunitas adaptif adalah menekan INF- γ , TNF- α sebagai interleukin inflamasi dan meningkatkan IL-4 sebagai interleukin anti inflamasi. Peran metabolit aktif vitamin D pada imunitas adaptif sangat diperlukan untuk menekan reaksi inflamasi berlebihan sehingga dapat meningkatkan dan mempercepat kesembuhan penderita tuberculosis yang sedang mendapatkan perawatan standar.^{7,8,10,37}

Makrofag manusia normal mampu mensintesis 1,25(OH)₂D₃ ketika berinteraksi dengan Interferon gamma (IFN γ). Aktivasi vitamin D yang

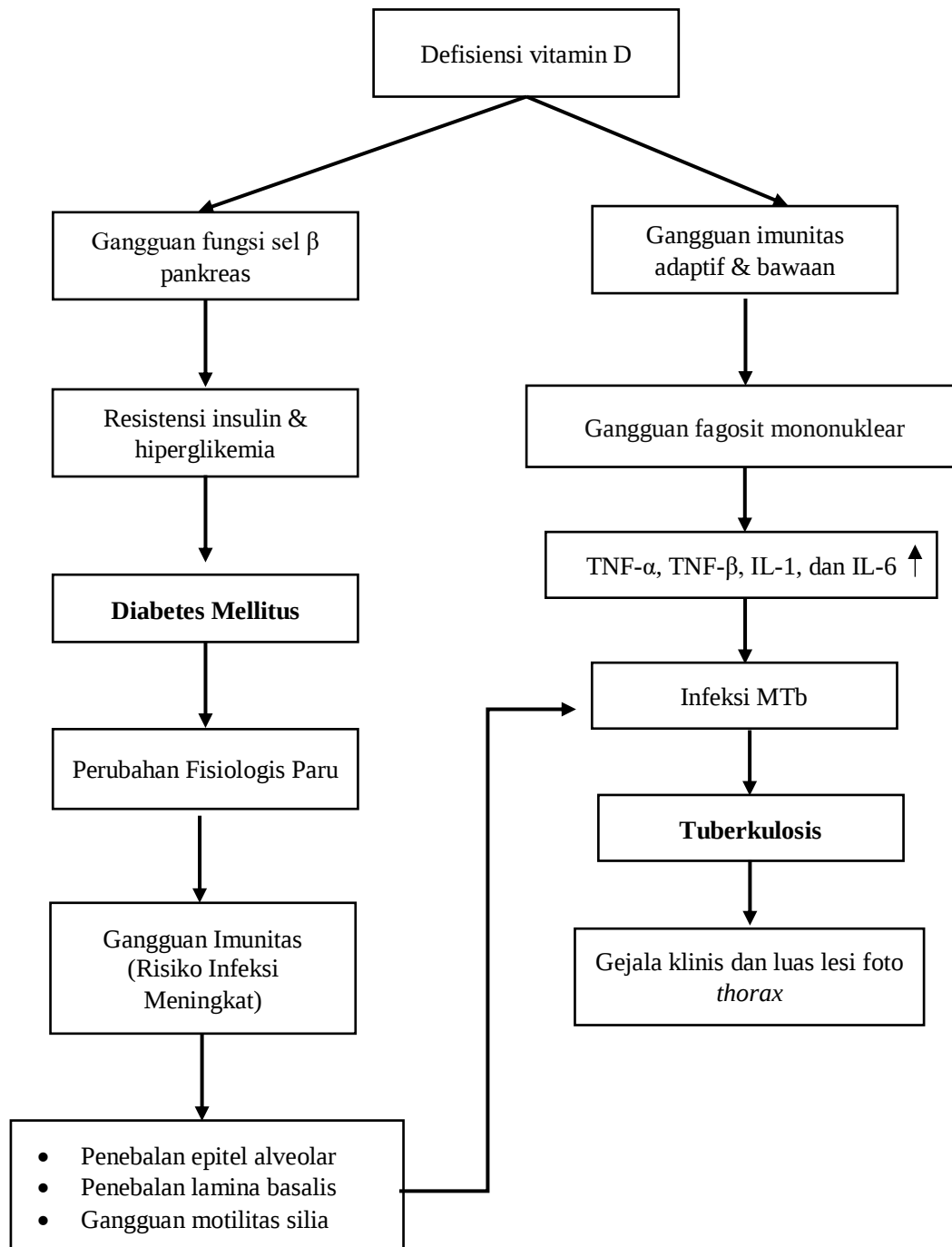


terlokalisasi, ditambah dengan ekspresi VDR endogen menunjukkan adanya sistem autokrin atau intrakrin untuk tindakan vitamin D pada monosit/makrofag normal. Vitamin D merupakan efektor penting fungsi makrofag dan dengan demikian membatasi pertumbuhan atau kelangsungan hidup patogen intraseluler MTb. Vitamin D memodifikasi ekspresi gen dalam jaringan dengan mengikat reseptor spesifik (VDR). Vitamin D yang menginduksi toleransi imun berhubungan dengan metabolisme glukosa dan perkembangan DM serta sindrom metabolik. Makrofag dan sel imun lainnya dapat mengekspresikan 1α -hidroksilase, enzim yang mengubah 25-hidroksivitamin D3 yang bersirkulasi menjadi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, bentuk aktif vitamin D.⁴⁰

Kekurangan vitamin D meningkatkan resistensi insulin jaringan perifer selain mengurangi sekresi insulin dari sel- β pankreas. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ berperan dalam meningkatkan sekresi insulin, sensitivitas insulin, dan mengurangi glukosa darah. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ membantu meningkatkan sensitivitas insulin dengan meningkatkan ekspresi gen reseptor insulin dan menurunkan sitokin inflamasi.⁴¹ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ menginduksi ekspresi NO dan menekan laju proliferasi MTb.⁷ Vitamin D meningkatkan produksi *Nitric Oxide* yang mempunyai peran yang penting di dalam mematikan *M.tuberculosis* melalui mekanisme fusi fago-lisosom. Penelitian juga menunjukkan bahwa vitamin D bentuk aktif meningkatkan autophagy pada monosit, responsnya tidak hanya terbatas pada protein antibakteri, tetapi penelitian terbaru juga menunjukkan peran vitamin D dalam meningkatkan lingkungan yang berkaitan dengan aktivitas antibakteri. Vitamin D juga menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) yang memiliki efek bakterisida.^{7,8,10,37}



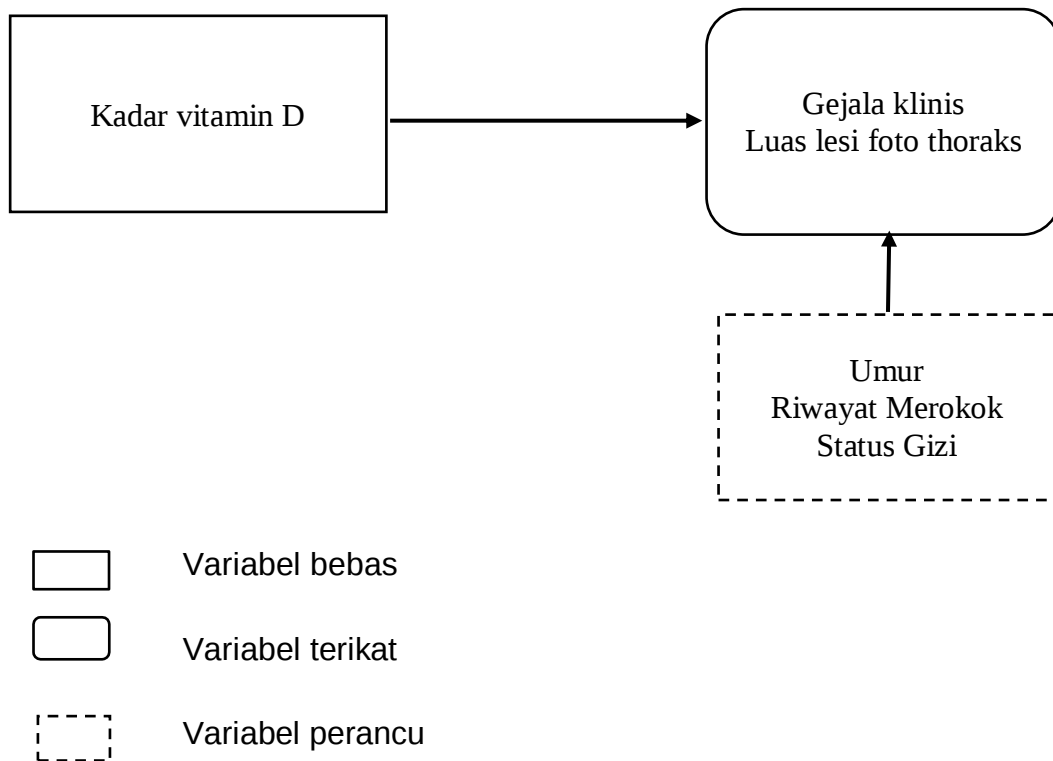
2.5. Kerangka Teori



Gambar 7. Kerangka Teori



2.6. Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep

