

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit tuberkulosis masih merupakan salah satu permasalahan kesehatan di dunia walaupun upaya pengendalian dengan strategi DOTS (*Directly Observed Treatment Short Course Chemoterapy*) telah diterapkan pada banyak negara (Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis, 2014).

Penyakit tuberkulosis merupakan penyebab kematian nomor tiga di dunia setelah HIV/AIDS dan Malaria. Secara global pada tahun 2016 terdapat 10,4 juta kasus insiden tuberkulosis (CI 8,8 juta – 12, juta) yang setara dengan 120 kasus per 100.000 penduduk. Lima negara dengan insiden kasus tertinggi yaitu India, Indonesia, China, Philipina, dan Pakistan. Sebagian besar estimasi insiden penyakit tuberkulosis pada tahun 2016 terjadi di Kawasan Asia Tenggara (45%) dan Indonesia merupakan salah satu di dalamnya dan 25% nya terjadi di kawasan Afrika. Badan kesehatan dunia mendefinisikan negara dengan beban tinggi/high burden countries (HBC) untuk peyakit tuberkulosis berdasarkan 3 indikator yaitu TBC, TBC/HIV, dan MDR-TBC. Terdapat 48 negara yang masuk dalam daftar tersebut. Satu negara dapat masuk dalam salah satu daftar tersebut, atau keduanya, bahkan bisa masuk dalam ketiganya. Indonesia bersama 13 negara lain, masuk dalam daftar HBC untuk ke 3 indikator tersebut. Artinya Indonesia memiliki permasalahan besar dalam menghadapi penyakit TBC (Kemenkes, 2018).

Jumlah kasus baru penyakit tuberkulosis paru di Indonesia sebanyak 420.994 kasus pada tahun 2017 (data per 17 Mei 2018). Berdasarkan jenis kelamin, jumlah kasus baru tuberkulosis tahun 2017 pada laki-laki 1,4 kali lebih besar dibandingkan

pada perempuan. Bahkan berdasarkan Survei Prevalensi Tuberkulosis prevalensi pada laki-laki 3 kali lebih tinggi dibandingkan pada perempuan. Begitu juga yang terjadi di negara-negara lain. Hal ini terjadi kemungkinan karena laki-laki lebih terpapar pada faktor risiko penyakit tuberkulosis misalnya merokok dan kurangnya ketidapatuhan minum obat. Survei ini menemukan bahwa dari seluruh partisipan laki-laki yang merokok sebanyak 68,5% dan hanya 3,7% partisipan perempuan yang merokok.

Berdasarkan Survei Prevalensi Tuberkulosis tahun 2013-2014, prevalensi TBC dengan konfirmasi bakteriologis di Indonesia sebesar 759 per 100.000 penduduk berumur 15 tahun ke atas dan prevalensi TBC BTA positif sebesar 257 per 100.000 penduduk berumur 15 tahun ke atas (Kemenkes, 2018).

Tingginya angka insidensi tuberkulosis salah satunya disebabkan karena cara penyebarannya yang sangat mudah. Penyakit tuberkulosis adalah penyakit yang menyebar melalui inhalasi, penyebarannya mirip seperti flu biasa. *Mycobacterium tuberculosis* menular secara droplet ketika penderita bersin, batuk atau bahkan berbicara. Kuman tersebut dapat tetap di udara selama beberapa jam, khususnya di daerah padat dan kurang ventilasi (Raviglione, 2015).

Mycobacterium tuberculosis merupakan bakteri yang bersifat intraseluler dan banyak menyerang organ paru, respon imunitas seluler memegang peranan penting pada kondisi ini, sehingga memerlukan koordinasi yang baik antara sel fagosit mononuklear atau makrofag dan sel limfosit T untuk mendapatkan perlindungan yang optimal. Selama infeksi, jumlah sel makrofag seiring akan meningkat yang bertugas dalam penelanan dan pembunuhan bakteri. Makrofag diturunkan dari sel monosit yang berasal dari sumsum tulang. Makrofag berperan dalam *Antigen*

Presenting Cell (APC) yang akan mempresentasikan protein bakteri pada permukaan selnya dan selanjutnya akan dikenali oleh sel limfosit T, khususnya pada sel Th1 atau yang dikenal dengan Sel T CD4⁺ (Jawetz *et al*, 2012).

Sel Th 1 / sel T CD4⁺ kemudian aktif memproduksi sitokin, antara lain INF- γ dan IL-2, IL-2 akan mengaktivasi makrofag (*paracrine*) dan sel T sendiri (*autocrine*) sehingga ekspresi reseptor meningkat sedangkan INF- γ menstimulasi makrofag menjadi makrofag yang teraktivasi (*activated macrophage*). Makrofag yang teraktivasi akan meningkatkan aktivitas fagositosis dengan meningkatkan produksi enzim-enzim lisosom yang berperan toksik membunuh dinding sel dan RNA bakteri dalam suasana asam (Mertaniasih dkk, 2013). INF γ dihasilkan terutama oleh sel limfosit T CD4⁺ dan sel *Natural Killer* (NK) yang telah teraktivasi akibat adanya respon terhadap stimulus antigen spesifik. INF γ merupakan sitokin utama yang berperan dalam aktivasi makrofag dan memiliki fungsi yang sangat penting dalam *cell-mediated immunity* (CMI) terhadap mikroba intraseluler. (Janeway, 2017)

Adanya *M. Tuberculosis* di dalam makrofag akan memberikan signal pada MHC kelas II (HLA-DR) dari kromosom 6 dan DNA makrofag, sehingga reikulum endoplasmanya memproduksi molekul MHC kelas II. Molekul inilah yang kemudian mengangkut fragmen dari *M. Tuberculosis* yang diproses oleh makrofag ke permukaan makrofag dan dipaparkan di sana, sehingga dapat dikenali dan diikat oleh reseptor limfosit T CD4⁺. Sebenarnya dalam tiap respon imun, limfosit Th1 CD4⁺ dan Th2 akan terangsang, namun dalam pertahanan tubuh terhadap invasi dengan bakteri intraseluler, seperti *M. Tuberculosis*, peranan limfosit T CD4⁺ lebih dominan. (Riley, 2016)

TB merupakan *wasting or consumption disease* yang membuat adanya perubahan metabolik pada penderita tuberkulosis. Perubahan metabolik yang terjadi adalah *anabolic block*. *Anabolic block* merupakan keadaan dimana asam amino tidak dapat dibangun menjadi protein yang lebih kompleks. Perubahan metabolik yang dapat terjadi yaitu penurunan nafsu makan, malabsorpsi nutrisi dan malabsorpsi mikronutrisi. (Zheng, 2016)

Hubungan malnutrisi dengan tuberkulosis terdapat dua hubungan yaitu efek tuberkulosis terhadap status nutrisi dan efek malnutrisi terhadap manifestasi klinis dari tuberkulosis sebagai akibat dari kelemahan sistem imun. Malnutrisi juga merupakan faktor resiko utama dari onset aktif tuberkulosis dan juga malnutrisi dapat memperburuk prognosis dari penyakit TB. Malnutrisi berpengaruh terhadap *cell-mediated immunity* (CMI) dan CMI merupakan sistem pertahanan tubuh utama untuk melawan TB. (Hood, 2013)

Defisiensi mikronutrisi merupakan penyebab tersering dari imuodefisiensi sekunder dan tuberkulosis. Pada penderita tuberkulosis didapatkan defisiensi beberapa mikronutrisi seperti Vitamin B. Hal ini menyebabkan terganggunya respon imun tubuh. Defisiensi vitamin B1 menyebabkan penurunan aktivitas fagositosis dan mengurangi jumlah sel T di sirkulasi. Vitamin B6 dan B12 mempunyai peranan yang penting dalam kontribusi makrofag terhadap pertahanan tubuh di tempat infeksi. (Schaible & Kauffman, 2018)

Berdasarkan kondisi tersebut, pengobatan pada pasien tuberkulosis secara komprehensif dan tuntas harus dilakukan untuk meningkatkan persentase keberhasilan pengobatan pada pasien tuberkulosis. Pemberian asupan zat gizi juga penting untuk diperhatikan. Zat gizi mikro (*micronutrient*) dibutuhkan agar sistem

imunitas tubuh berfungsi secara normal. Kekurangan zat gizi mikro akan dapat menekan imunitas dengan mempengaruhi respons imun innate, Sel T dan respons imun adaptif sehingga terjadi ketidakseimbangan (Mikkelsen, 2019).

Salah satu asupan mikronutrient yang dapat digunakan untuk meningkatkan kerja dan respons imunitas tubuh adalah pemberian asupan vitamin. Asupan vitamin yang kurang dapat memicu terjadinya supresi sistem imun dan dapat meningkatkan resiko infeksi. Menurut Kobayashi, *et al.*, 2017 pemberian vitamin B1, B6, dan B12 dapat meningkatkan jumlah limfosit T dan aktivitas sel Natural Killer (Sel NK) yang mana keduanya mampu memicu pelepasan interferon gamma (INF- γ). Pemberian vitamin mampu menurunkan risiko rekuren penyakit tuberkulosis sebesar 45 % dan menurunkan kejadian tuberkulosis ekstrapulmoner.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh rizkiya (2017) diketahui bahwa suplementasi vitamin B1, B6 dan B12 serta pemeberian probiotik selama 2 bulan pada psaien tuberkulosis dapat menurunkan kadar Interferon Gamma dan IL-10 secara signifikan.

Berdasarkan uraian diatas, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin B1, B6 dan B12 secara oral terhadap jumlah sel limfosit T CD4⁺ dan kadar interferom gamma (INF- γ) pada pasien tuberkulosis paru dengan terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) lini pertama.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan hasil terapi suplementasi kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 peroral terhadap kadar Interferon Gamma (IFN- γ) dan jumlah Sel T CD4 pada pasien tuberkulosis paru dengan terapi OAT lini pertama dibandingkan dengan hanya terapi OAT saja ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui perbedaan hasil terapi suplementasi kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 peroral terhadap kadar Interferon Gamma (IFN- γ) dan jumlah Sel T CD4 pada pasien tuberkulosis paru dengan terapi OAT lini pertama dibandingkan dengan hanya terapi OAT saja.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbedaan hasil terapi suplementasi kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 terhadap kadar interferon gamma (IFN- γ) pada pasien tuberkulosis yang mengkonsumsi OAT lini pertama dibandingkan dengan hanya terapi OAT saja.
2. Menganalisis perbedaan hasil terapi suplementasi kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 terhadap jumlah sel T CD4 pada pasien tuberkulosis yang mengkonsumsi OAT lini pertama dibandingkan dengan hanya terapi OAT saja.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan wawasan pengetahuan terkait perbedaan hasil terapi suplementasi kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 peroral terhadap kadar Interferon Gamma (IFN- γ) dan jumlah Sel T CD4 pada pasien tuberkulosis paru dengan terapi OAT lini pertama dibandingkan dengan hanya terapi OAT saja.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar program pengobatan tuberkulosis untuk memberikan suplemen kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 pada pasie TB untuk meningkatkan imunitas.