

Pengontrolan Glukosa Darah dapat Mencegah Terjadinya Tuberkulosis: Kajian Pustaka

Annisa Humairra^{*}, Wida Purbaningsih, Winni Maharani

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

^{*}annisahumairra1202@gmail.com, widapurbaningsih@gmail.com, winni.md@gmail.com

Abstract. Tuberculosis (TBC) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb), the third leading cause of death in the world and one of the ten leading causes of death. There are several factors that can affect the course of type 2 DM that they are more likely susceptible to TBC, namely, changes in metabolism and blood glucose control through medication. Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disease caused by insulin resistance and decreased insulin secretion which causes impaired glucose utilization, hyperinsulinemia, dyslipidaemia, and pancreatic beta cell dysfunction. Lifestyle changes are needed, including diet and exercise, and pharmacological treatment consisting of oral drugs and injections is needed to achieve good blood glucose levels that can reduce the risk of macrovascular and microvascular complications, and also increase the immune response that can minimize the risk of infection.

Keywords: *DM, DM Drugs, Tuberculosis.*

Abstrak. Tuberkulosis (TBC) adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb), penyebab kematian ketiga di dunia dan salah satu dari sepuluh penyebab utama kematian. Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi perjalanan penyakit DM tipe 2 sehingga lebih rentan terhadap TBC yaitu, adanya perubahan metabolisme dan pengontrolan glukosa darah melalui pengobatan. DM tipe 2 merupakan penyakit metabolik kronis yang disebabkan oleh resistensi insulin dan penurunan sekresi insulin yang menyebabkan gangguan penggunaan glukosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, serta disfungsi sel beta pankreas. Diperlukan adanya perubahan gaya hidup termasuk diet dan berolahraga, dan pengobatan farmakologis yang terdiri dari obat oral dan suntikan diperlukan untuk mencapai kadar glukosa darah yang baik yang dapat menurunkan risiko komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular, dan juga meningkatkan respon imun yang dapat meminimalkan risiko terjadinya infeksi.

Kata Kunci: *DM, Obat DM, Tuberkulosis.*

A. Pendahuluan

Tuberkulosis (TBC) adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb), penyebab kematian ketiga di dunia dan salah satu dari sepuluh penyebab utama kematian. *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa terdapat 10 juta orang dengan TBC dan 1,4 juta orang meninggal akibat TBC pada tahun 2019. Faktor risiko utama TBC adalah diabetes melitus (DM) tipe 2.¹⁻⁴ Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi perjalanan penyakit DM tipe 2 sehingga lebih rentan terhadap TBC yaitu, adanya perubahan metabolisme dan pengontrolan glukosa darah melalui pengobatan.⁵

DM tipe 2 merupakan penyakit metabolik kronis yang disebabkan oleh resistensi insulin dan penurunan sekresi insulin yang menyebabkan gangguan penggunaan glukosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, serta disfungsi sel beta pankreas.⁶ Prevalensi diabetes diperkirakan meningkat dari 463 juta orang pada tahun 2019 menjadi 578 juta orang pada tahun 2030 dan 700 juta orang pada tahun 2045.⁷ Diperlukan adanya perubahan gaya hidup yaitu diet dan berolahraga, dan pengobatan farmakologis sehingga tercapai kontrol metabolik yang baik yang dapat menurunkan risiko komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular.⁸ Selain itu juga, kontrol glikemik yang baik dapat meningkatkan respon imun yang dapat meminimalkan risiko terjadinya infeksi.⁹

Pasien DM lebih rentan terhadap TBC karena respon imun yang lemah akibat kontrol glikemik yang buruk.¹⁰⁻¹² Penatalaksanaan terhadap pasien DM bertujuan untuk mengontrol kadar glukosa darah sehingga akan meningkatkan kualitas hidup, mengurangi risiko komplikasi akut, mencegah dan memperlambat perkembangan komplikasi mikroangiopati dan makroangiopati, meningkatkan respon imun, dan mengurangi morbiditas dan mortalitas.

Untuk mencapai tujuan tersebut salah satunya diperlukan pemantauan glukosa darah. Pengobatan farmakologis yang terdiri dari obat oral dan suntikan diperlukan untuk mencapai kadar glukosa darah yang baik.¹³

B. Metodologi Penelitian

Klasifikasi

Berdasarkan cara kerjanya, obat anti-hiperglikemia oral dibagi menjadi 5 golongan:

1. Pemacu Sekresi Insulin (*Insulin Secretagogue*)

- Sulfonilurea

Mekanisme kerja dari sulfonilurea adalah dengan mengikat reseptor sulfonilurea 1 (SUR1) sehingga akan merangsang sekresi insulin dan insulin basal. SUR1 adalah bagian dari saluran K^+ ATP-sensitif (KATP). Interaksi antara sulfonilurea dengan SUR1 menyebabkan penghambatan saluran KATP, penurunan efluks K^+ dan depolarisasi sel beta. Hal ini menginduksi pembukaan saluran Ca^{2+} yang bergantung pada tegangan, menghasilkan masuknya Ca^{2+} dan peningkatan Ca^{2+} intraseluler yang menyebabkan lonjakan kadar Ca^{2+} intraseluler sehingga akan memicu fusi zimogen insulin dengan membran plasma dan sekresi insulin.⁶

Sulfonilurea mengikat protein plasma (95–99%), dieliminasi oleh metabolisme hati, dan diekskresikan dalam urin dan feses. Hasil dari farmakokinetiknya, efek utama sulfonilurea adalah menurunkan kadar glukosa plasma puasa^{8,14,15} Sulfonilurea memiliki efektivitas yang tinggi karena dapat menurunkan kadar HbA1c sebesar 1–1,5%⁸

- Glinid

Memodulasi pelepasan insulin oleh sel beta dengan mengatur efluks kalium melalui saluran kalium yang sensitif terhadap ATP dan menekan peningkatan sekresi insulin pada tahap pertama.¹⁶ Golongan ini terdiri dari 2 obat yaitu, Repaglinid (turunan asam benzoate) dan Nateglinid (turunan fenilalanin).¹³

Glinid dikonsumsi sebelum makan, dimetabolisme di hati oleh sitokrom P450 3A4 menjadi produk tidak aktif, yang diekskresikan dalam empedu. Hasil dari farmakokinetiknya, efek utama glinid terutama menurunkan glukosa postprandial.^{8,14} Glinid dapat menurunkan kadar HbA1c sebesar 0,5–1%.⁸

2. Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin

- Metformin

Mengurangi produksi glukosa dengan mengaktifkan enzim *AMP-activated protein kinase* (AMPK, protein kinase yang diaktifkan oleh AMP). Mekanisme aksi sekunder lainnya adalah penghambatan glukoneogenesis di ginjal, memperlambat penyerapan glukosa dari saluran cerna, meningkatkan konversi glukosa menjadi asam laktat oleh enterosit, stimulasi langsung glikolisis dalam jaringan, meningkatkan pengeluaran glukosa dari darah, dan penurunan kadar glukagon plasma.¹⁶

Secara oral, metformin diabsorpsi dengan baik, memiliki waktu paruh 1,5–3 jam, tidak mengikat protein serum, tidak dimetabolisme dan diekskresikan oleh ginjal dalam bentuk urin.^{14,16} Metformin menurunkan kadar glukosa darah puasa sekitar 20% dan HbA1c sebesar 1,5%.⁸

- Tiazolidindion (TZD)

TZD bekerja pada otot, jaringan adiposa, dan hati untuk meningkatkan sensitivitas insulin, meningkatkan penyerapan glukosa dan menurunkan produksi glukosa. TZD mengikat reseptor peroksisom proliferatif aktif (PPAR). PPAR- γ terutama ditemukan di sistem saraf pusat, makrofag, endotel vaskular, jaringan adiposa dan sel beta pankreas.⁸

Secara oral, pioglitazone dan rosiglitazone diserap dengan baik, sangat terikat pada protein dalam plasma, memiliki waktu paruh yang panjang, pioglitazone diekskresikan dalam empedu dan dieliminasi dalam feses, sedangkan rosiglitazone diekskresikan dalam urin.^{14,15}

3. Penghambat Absorpsi Glukosa di saluran pencernaan

Alfa-glukosidase adalah kompleks enzim yang terlokalisasi pada membran *brush border* usus halus yang menghidrolisis oligosakarida menjadi monosakarida. Inhibitor alfa-glukosidase secara struktural mirip dengan oligosakarida alami dengan afinitas yang lebih tinggi terhadap alfa-glukosidase dan secara reversibel menghambat enzim alfa-glukosidase hidrolase usus yang terikat membran. Ini memperlambat penyerapan dan pencernaan karbohidrat dan mengurangi hiperglikemia postprandial. Di usus halus bagian bawah, karbohidrat yang tidak tercerna meningkatkan kadar plasma RAGLP1. Dengan menurunkan kadar glukosa darah, penghambat alfa-glukosidase tidak meningkatkan sekresi insulin.⁸

Acarbose diabsorpsi dengan buruk, dimetabolisme oleh bakteri di usus dan diekskresikan dalam urin. Sedangkan, miglitol diserap dengan sangat baik tetapi tidak memiliki efek sistemik.¹⁴ Penghambat alfa glukosidase memiliki efek penurunan HbA1c yang sederhana dan efikasi yang lebih rendah dibandingkan obat anti-hiperglikemia lainnya.⁸

4. Penghambat DPP-IV (Dipeptidyl Peptidase-IV inhibitors)

Sitagliptin, saxagliptin, dan alogliptin adalah inhibitor DPP-4, enzim yang memecah hormon inkretin. Obat-obat ini meningkatkan kadar GLP-1 alami dan polipeptida insulinotropik (GIP) yang bergantung pada glukosa dalam darah, yang pada akhirnya meningkatkan sekresi insulin dan menekan kadar glukagon, sehingga menurunkan penyimpangan kadar glukosa pasca-makan.¹⁶

Secara oral, diserap dengan baik dan tidak dipengaruhi oleh makanan. Alogliptin dan sitagliptin terutama diekskresikan tidak berubah dalam urin. Saxagliptin dimetabolisme oleh ginjal dan diekskresikan melalui urin. Linagliptin diekskresikan melalui sistem enterohepatik.¹⁴ Sitagliptin menurunkan kadar HbA1c secara signifikan, saxagliptin dapat menurunkan kadar HbA1c sebesar 0,5%, linagliptin menurunkan kadar HbA1c sebesar 0,44%, dan alogliptin menurunkan kadar HbA1c sebesar 0,64%.⁸

5. Penghambat SGLT-2 (Sodium Glucose Co-transporter 2 inhibitors)
 iSGLT2 bekerja pada ginjal dengan menghambat reabsorpsi glukosa, terutama ketika terdapat hiperglikemia, yang mengakibatkan peningkatan ekskresi glukosa urin (UGE). Mekanisme aksi ini meningkatkan kontrol glikemik dengan risiko hipoglikemia yang terbatas, menurunkan berat badan melalui peningkatan glikemik terkait efek osmotik dan penurunan tekanan darah.^{8,17}
 Canagliflozin dan dapagliflozin dimetabolisme menjadi metabolit tidak aktif terutama oleh glukuronidasi. Canagliflozin diekskresikan terutama melalui feses, tetapi sekitar sepertiga dari dosis diekskresikan oleh ginjal melalui urin.¹⁴ Canagliflozin menurunkan kadar glukosa darah puasa sebesar 27–34 mg/dL dan menurunkan kadar HbA1c secara signifikan sebesar 0,77–1,03%.⁸

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Tabel 1. Profil obat anti-hiperglikemia oral

Golongan Obat	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama
Metformin	Menurunkan produksi glukosa hepar dan meningkatkan sensitivitas terhadap insulin	Diare, asidosis laktat, dan dispepsia
Sulphonylurea	Meningkatkan sekresi insulin	Berat badan naik dan hipoglikemia
<i>Alpha-glucosidase inhibitors</i>	Menghambat penyerapan glukosa	Tinja lembek dan flatulen
Tiazolidindion	Meningkatkan sensitivitas terhadap insulin	Edema
Glinid	Sekresi insulin meningkat	Hipoglikemia dan berat badan bertambah
<i>Sodium glucose co-transporter-2 inhibitor</i>	Penyerapan kembali dari glukosa di tubulus distal ginjal dihambat	Infeksi saluran kemih dan dehidrasi
<i>Dipeptidyl Peptidase-IV (DPP-IV) inhibitors</i>	Sekresi glukagon dihambat dan sekresi insulin meningkat	Muntah

Dikutip dari: Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia¹³

Termasuk anti hiperglikemia suntik, yaitu

1. Insulin
 Berdasarkan durasi kerjanya, insulin dibagi menjadi 5 jenis:¹³
 - Insulin kerja cepat (Rapid-acting Insulin)
 - Insulin kerja pendek (Short-acting Insulin)
 - Insulin kerja menengah (Intermediate-acting Insulin)
 - Insulin kerja panjang (Long-acting Insulin)
 - Insulin kerja ultra panjang (Ultra long-acting Insulin)
 - Insulin campuran tetap, kerja pendek dengan menengah dan kerja cepat dengan menengah (Premixed Insulin)

Tabel 2. Farmakokinetik Insulin Eksogen Berdasarkan Waktu Kerja

Jenis Insulin	Onset	Puncak Efek	Durasi Kerja	Kemasan
Insulin Kerja Cepat (<i>Rapid-acting</i>) (Insulin Analog)				
Insulin Lispro (Humalog®) Insulin Aspart (Novorapid®) Insulin Glulisin (Apidra®)	5–15 menit	1–2 jam	4–6 jam	Pen/catridge Pen, vial pen
Insulin Kerja Pendek (<i>Short-acting</i>) (Insulin Reguler, Insulin Manusia)				
Humulin®R Actrapid® Sansulin®	30–60 menit	2–4 jam	6–8 jam	Vial, pen/catridge
Insulin Kerja Menengah (<i>Intermediate-acting</i>) (NPH, Insulin Manusia)				
Humulin N® Insulatard® Insuman Basal®	1,5–4 jam	4–10 jam	8–12 jam	Vial, pen/catridge
Insulin Kerja Panjang (<i>Long-acting</i>) (Insulin Analog)				
Insulin Glargine (Lantus®) Insulin Detemir (Levemir®) Lantus 300	1–3 jam	Hampir tanpa puncak	12–24 jam	Pen
Insulin Kerja Ultra Panjang (<i>Ultra Long-acting</i>) (Insulin Analog)				
Degludec (Tresiba®)	30–60 menit	Hampir tanpa puncak	Sampai 48 jam	
Insulin Campuran Tetap (<i>Premixed Insulin</i>) (Insulin Manusia)				
70/30 Humulin® (70% NPH, 30% reguler) 70/30 Mixtard® (70% NPH, 30% reguler)	30–60 menit	3–12 jam		
Insulin Campuran Tetap (<i>Premixed Insulin</i>) (Insulin Manusia)				
75/25 Humalogmix® (75% protamin lispro, 25% lispro) 70/30 Novomix® (70% protamine aspart, 30% aspart) 50/50 Premix	12–30 menit	1–4 jam		

Dikutip dari: Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia¹³

2. Agonis GLP-1

Efek utama RA-GLP1 (*Receptor Agonist GLP-1*) adalah kontrol glikemik yang baik melalui aksi pada reseptor GLP-1 di pankreas yang merangsang pelepasan insulin dari sel pulau pankreas dan menekan sekresi glukagon dari pulau sel alfa (α) pankreas sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah.¹⁸

RA-GLP1 dapat diklasifikasikan sebagai jangka pendek atau jangka panjang berdasarkan durasinya. Obat RA-GLP1 jangka pendek adalah exenatide dan lixisenatide dua kali sehari. Obat RA-GLP1 jangka panjang adalah liraglutide, exenatide sekali seminggu (exenatide LAR), albiglutide, dan dulaglutide.⁸ Exenatide dapat menurunkan kadar HbA1c sebesar 0,7–0,9% dan kadar glukosa darah puasa sebesar 17,5–18,7%. Liraglutide menurunkan kadar HbA1c sebesar 0,6–1,6%.⁸

Dengan mengontrol kadar glukosa darah, penderita DM dapat meminimalkan kemungkinan terkena TBC. Metformin dapat mencegah dan menurunkan risiko terjadinya TBC dengan mengaktifkan AMPK (*adenosine monophosphate-activated protein kinase*) sehingga dapat meningkatkan produksi *mitochondrial reactive oxygen species* (mROS) yang dapat secara langsung membunuh *M.tb* dengan merusak DNA, protein dan lipid atau secara tidak langsung melalui oksidasi nukleotida, meningkatkan fagositosis, autofagi di makrofag dan fusi fagolisosom, dan diferensiasi sel T memori CD8 yang penting dalam menyerang *M.tb* intraseluler. Terapi metformin dapat mengurangi inflamasi jaringan dengan mengurangi ekspresi gen yang mengkode sitokin dan kemokin, seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan lainnya, pertumbuhan bakteri, patologi dan juga meningkatkan respon sel T spesifik *Mtb* yang dapat melindungi dari infeksi tuberkulosis laten. Pemberian metformin akan menyebabkan peningkatan kontrol kadar glukosa darah pada pasien DM tipe 2 sehingga dapat memperbaiki disfungsi imun yang berkaitan dengan hiperglikemia.^{19–23} Glimepiride adalah golongan *sulphonylurea* yang digunakan sebagai penghambat sintase asam aseto hidroksi (*aceto hydroxy acid synthase/AHAS*) yang mengkatalisis jalur biosintesis bakteri. Beberapa *sulphonylurea*, seperti *sulfometuron methyl* (SM), *chlorimuron methyl*, and *metsulfuron methyl* telah terbukti dapat membunuh *M.tb* dengan menargetkan AHAS.^{20,24}

D. Kesimpulan

Faktor risiko TBC adalah DM tipe 2. Pengontrolan kadar glukosa darah pada pasien DM tipe 2 akan meningkatkan respon imun sehingga dapat mencegah terjadinya TBC. Metformin dan Glimepiride terbukti dapat mencegah dan menurunkan kejadian TBC baik secara langsung maupun tidak langsung melalui kontrol glukosa darah.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan tim skripsi yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. Edisi ke-19. 2015
- [2] McCance KL, Huether SE, Brashers VL, Rote NS. McCance Pathophysiology. Edisi ke-6. 2010.
- [3] World Health Organization [homepage pada internet]. Tuberculosis. 2020 [updated 2020 Okt 4; cited 2021 Jan 29].
- [4] Kumar NP, Sridhar R, Nair D, Banurekha V V., Nutman TB, Babu S. Type 2 diabetes mellitus is associated with altered CD8+ T and natural killer cell function in pulmonary tuberculosis. *Immunology*. 2015;144(4):677–86.
- [5] Segura-Cerda CA, López-Romero W, Flores-Valdez MA. Changes in Host Response to Mycobacterium tuberculosis Infection Associated With Type 2 Diabetes: Beyond Hyperglycemia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9(October):1–10.
- [6] Nasykhova YA, Tonyan ZN, Mikhailova AA, Danilova MM, Glotov AS. Pharmacogenetics of type 2 diabetes—progress and prospects. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):1–26.
- [7] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, dkk. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045 : Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas , 9 th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019;157:107843.

- [8] Marín-Peñalver JJ, Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Cañizo-Gómez FJ del. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2016;7(17):354.
- [9] Geerlings SE, Hoepelman AIM. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(3–4):259–65.
- [10] Pal R, Ansari MA, Hameed S, Fatima Z. Diabetes Mellitus as Hub for Tuberculosis Infection: A Snapshot. *Int J Chronic Dis*. 2016;2016:1–7.
- [11] Dooley, Kelly E. Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Handchirurgie Mikrochirurgie Plast Chir*. 2009;14(4):223–5.
- [12] Trusda SAD, Purbaningsih W, Budiman B, Fitriadi SSN. Characteristics of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Al-Ihsan Regional General Hospital. *Glob Med Heal Commun*. 2021;9(2):150–7.
- [13] Soelistijo S, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P, Suastika K, Manaf A, dkk. Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe2 Di Indonesia 2015. *Perkeni*. 2015. 82 p.
- [14] Whalen K. Lippincott Pharmacology 6th Edition. Vol. 53. 2013. 1689–1699 p.
- [15] Holstein A, Beil W. Oral antidiabetic drug metabolism: Pharmacogenomics and drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5(3):225–41.
- [16] Trevor AJ, Katzung BG, Kruidering-Hall M. Pharmacology Examination & Board Review. Edisi ke-12. 2008.
- [17] Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(1):33–59.
- [18] Cornell S. A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A focus on the mechanism of action of once-weekly agents. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(S1):17–27.
- [19] Yew WW, Chan DP, Chang KC, Zhang Y. How does metformin act as a host-directed agent in tuberculosis associated with diabetes mellitus? *J Thorac Dis*. 2020;12(3):1124–6.
- [20] Zhang S, Tong X, Wang L, Zhang T, Huang J, Wang D, dkk. Clinical Characteristics and Prognostic Analysis of Patients With Pulmonary Tuberculosis and Type 2 Diabetes Comorbidity in China: A Retrospective Analysis. *Front Public Heal*. 2021;9(August):1–9.
- [21] Restrepo BI. Metformin: Candidate host-directed therapy for tuberculosis in diabetes and non-diabetes patients. *Tuberculosis*. 2016;101:S69–72.
- [22] Yew WW, Chang KC, Chan DP, Zhang Y. Metformin as a host-directed therapeutic in tuberculosis: Is there a promise? *Tuberculosis [Internet]*. 2019;115(February):76–80.
- [23] Singhal A, Jie L, Kumar P, Hong GS, Leow MKS, Paleja B, dkk. Metformin as adjunct antituberculosis therapy. *Sci Transl Med*. 2014;6(263).
- [24] Liu Y, Bao P, Wang D, Li Z, Li Y, Tang L, et al. Evaluation of the in vivo efficacy of novel monosubstituted sulfonylureas against H37Rv and extensively drug-resistant tuberculosis. *Jpn J Infect Dis*. 2014;67(6):485–7.
- [25] Saputri, Yuyun, Damayanti (2021). Karakteristik Pasien dengan Nodul Tiroid di Rumah Sakit Al-Ihsan Bandung. 1(2). 71-79.