

## TUBERKULOSIS MULTIDRUG-RESISTANT PADA DIABETES MELITUS TIPE 2 (Multidrug-Resistant Tuberculosis in Diabetes Mellitus Type 2)

Diana<sup>1</sup> dan Arfan Sanusi<sup>2</sup>, Muhammad Nasir<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical Profession Program, Faculty of Medicine, Tadulako University, Palu, Indonesia, 94118

<sup>2</sup>Departement of Internal Medicine, Anutapura Hospital, Palu, Indonesia, 94111

<sup>3</sup>Department of Tropical Diseases and Traumatology, Faculty of Medicine, Universitas Tadulako, Palu, Indonesia, 94118

\*Corresponden Author : [dianabadolo97@gmail.com](mailto:dianabadolo97@gmail.com)

### ABSTRACT

**Background:** The relationship between TB and diabetes has long been known. People with low immune systems due to chronic diseases such as diabetes have a higher risk of developing latent TB becoming active TB. DM patients had 2 to 3 times the risk of developing TB compared to people without diabetes. The innate immune system is plagued by high levels of blood glucose. **Case report:** This report describes the case of a male patient aged 30 years with MDR TB and Type 2 Diabetes Mellitus. **Conclusion:** Patients with diabetes type 2 are a risk factor for the development of active TB caused by various factors so that TB patients with DM need to be treated comprehensively to get good blood sugar control so as to provide optimal TB treatment results. **Key words:** MDR TB, Diabetes Mellitus Type 2.

### ABSTRAK

**Latar Belakang :** Hubungan antara TB dan DM sudah lama diketahui. Orang dengan sistem imun rendah karena penyakit kronik seperti DM memiliki risiko lebih tinggi berkembangnya TB laten menjadi TB aktif. Pasien DM memiliki 2 sampai 3 kali risiko untuk menderita TB dibanding orang tanpa DM. Sistem kekebalan tubuh bawaan terganggu oleh tingginya tingkat glukosa darah. **Laporan kasus:** Laporan ini memaparkan kasus pasien laki-laki berusia 30 tahun dengan TB MDR dan Diabetes Mellitus Tipe 2. **Kesimpulan :** Penderita DM tipe 2 merupakan faktor resiko terjadinya perkembangan TB aktif yang disebabkan oleh berbagai faktor sehingga pasien TB dengan DM perlu dilakukan penanganan secara komprehensif untuk mendapatkan kontrol gula darah yang baik sehingga memberikan hasil pengobatan TB yang optimal. **Kata Kunci :** TB MDR, Diabetes Mellitus Tipe 2.

### PENDAHULUAN

Tuberkulosis adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis complex*. Gejala klinis yang dapat timbul, antara lain demam dan keringat malam, penurunan berat badan, batuk lebih dari 2 minggu, batuk darah, sesak napas, dan nyeri dada. Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan suara napas bronkial, amforik, suara napas yang melemah, dan rhonki basah. Diagnosis pasti tuberkulosis paru adalah dengan menemukan kuman *Mycobacterium TB* dalam sputum atau jaringan paru biakan. Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan adalah dengan pencitraan radiologi, pemeriksaan *Becton Dickinson Diagnostic Instrument System* (BACTEC), *Polymerase Chain Reaction* (PCR), *Enzym Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), *Immunochromatographic Tuberculosis* (ICT), *Mycodot*, *Peroksidase Anti Peroksidase* (PAP).<sup>(1,2)</sup>

Diabetes Melitus (DM) diklasifikasikan menjadi empat kelompok, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe khusus yang lain, dan DM pada kehamilan. Secara klinis, berbagai keluhan dapat ditemukan pada pasien DM, baik keluhan klasik maupun keluhan tambahan. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik DM seperti poliuria, polidipsia, polifagia,

dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Keluhan tambahan lainnya berupa lemah badan, kesemutan, gatal, pandangan kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.<sup>(3-5)</sup>

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang paling penting di seluruh dunia. Jumlah kasus baru TB di Indonesia sebanyak 420.994 kasus pada tahun 2017 (data per 17 Mei 2018). Berdasarkan jenis kelamin, jumlah kasus baru TBC 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 fakto risiko TBC 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. Pengendalian TB saat ini diperkirakan mulai mengalami kendala seiring dengan peningkatan jumlah pasien diabetes melitus (DM) di dunia, yaitu terdapat sekitar 285 juta pasien DM dan akan bertambah menjadi 438 juta di tahun 2030.<sup>(6,7)</sup>

Berdasarkan data WHO (World Health Organization) tahun 2015. Penyakit tuberkulosis paru menduduki peringkat kesembilan dengan perkiraan kasus 1,37 juta/tahun. Dari seluruh kasus TB paru di dunia Negara India, Indonesia, China merupakan negara dengan penderita TB terbanyak yaitu berturut-turut 23%, 10% dan 10% dari seluruh penderita di dunia. Kecenderungan penurunan kasus TB secara global belum mencapai target dimana untuk mengurangi beban global tuberkulosis pada tahun 2035, WHO membuat strategi yang bertujuan untuk mengurangi 50% tingkat insidensi tuberkulosis global dan pengurangan 75% tingkat kematian akibat tuberkulosis global pada tahun 2025, dan penurunan 90% dan 95% pada masing-masing hasil tersebut pada tahun 2035. Oleh karena itu, perlu dilakukan upaya tambahan untuk meningkatkan deteksi TB dan kesuksesan terapi melalui peninjauan pada populasi khusus dengan faktor risiko TB, diantaranya DM.<sup>(3,8)</sup>

Banyaknya pasien DM yang mengalami TB dapat meningkatkan morbiditas maupun mortalitas TB maupun DM. Dengan demikian penting untuk diketahui lebih lanjut epidemiologi, patogenesis, manifestasi klinis, maupun pengobatan kasus TB yang terjadi pada pasien DM.<sup>(9)</sup>

Hubungan antara TB dan DM telah lama diketahui karena pada kondisi diabetes terdapat penekanan pada respon imun penderita yang selanjutnya akan mempermudah terjadinya infeksi oleh mikobakteri *Mycobacterium Tuberculosis* (*M. Tuberculosis*) dan kemudian berkembang menjadi penyakit tuberkulosis. Pasien dengan diabetes memiliki risiko terkena tuberkulosis sebesar 2 - 3 kali lipat dibandingkan dengan orang tanpa diabetes. Interaksi antara penyakit kronik seperti TB dengan DM perlu mendapatkan perhatian lebih lanjut karena kedua kondisi penyakit tersebut seringkali ditemukan secara bersamaan yaitu sekitar 42,1%, terutama pada orang dengan risiko tinggi menderita TB. Diabetes Melitus telah dilaporkan dapat mempengaruhi gejala klinis TB serta berhubungan dengan respons lambat pengobatan TB dan tingginya mortalitas. Peningkatan reaktivasi TB juga telah dicatat pada penderita DM.<sup>(1,10,11)</sup>

Sebaliknya juga bahwa penyakit tuberkulosis dapat menginduksi terjadinya intoleransi glukosa dan memperburuk kontrol glikemik pada pasien dengan DM, namun akan mengalami perbaikan dengan pengobatan anti TB (OAT). Upaya pencegahan dan pengendalian dua penyakit mematisan DM dan TB sangat penting untuk menurunkan mortalitas karena TB, oleh karena itu penting untuk diketahui bagaimana mekanisme DM dapat menyebabkan TB dan bagaimana TB dapat mempengaruhi kontrol glikemik pada penderita DM.<sup>(3,12,13)</sup>

## LAPORAN KASUS

Pasien laki-laki usia 30 tahun masuk rumah sakit undata pada bulan april 2018 dengan keluhan batuk sejak kurang lebih 2 minggu yang lalu sebelum masuk rumah sakit. Batuk yang dikeluhkan pasien adalah batuk berdahak dengan dahak berwarna putih tidak disertai dengan bercak darah. Batuk muncul sewaktu-waktu. Pasien juga mengeluhkan muntah sejak 1 minggu yang lalu serta mengeluh sesak yang dirasakan pasien setelah batuk dan melakukan aktivitas. Pasien tidak mengeluhkan berkeringat pada malam hari, nafsu makan menurun. Pasien tidak mengeluhkan adanya demam dan sakit kepala, mual tidak ada, tidak mengalami sakit dada dan nyeri ulu hati. Buang Air Kecil dan Buang Air Besar baik. Pasien mengatakan telah mendapat pengobatan OAT dan telah tuntas pengobatan 6 bulan. Tetapi kemudian pasien datang kembali dan kemudian dilakukan pemeriksaan didapatkan hasil diagnosis TB MDR dan sementara dalam pengobatan selama 1 bulan. Dari hasil anamnesis pasien memiliki riwayat diabetes melitus tipe 2 sejak tahun 2010.

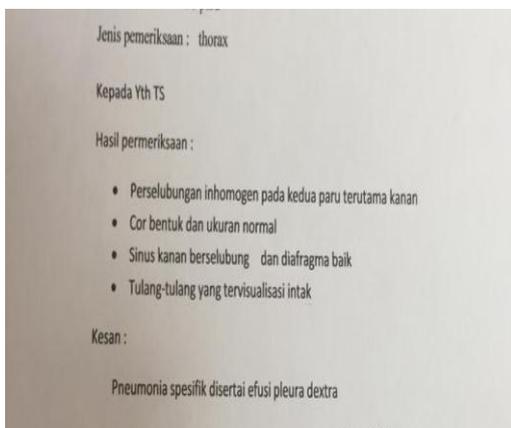
Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan sakit sedang, berat badan 53 kg, tinggi badan 162 cm, IMT 20.2, kesadaran compos mentis,. Pada pemeriksaan tanda-tanda vital, Tekanan darah : 160/100 mmHg, Nadi : 87 kali/ menit, Pernapasan : 28 kali/ menit dan suhu : 36,5 °C. Pada pemeriksaan kepala dan leher dalam batas normal. Pada pemeriksaan Thoraks didapatkan pada perkusi redup (+/+), auskultasi rhonki (+/+). Pada pemeriksaan jantung dalam batas normal dan pada abdomen didapatkan nyeri tekan pada daerah epigastrium. Pada pemeriksaan anggota

gerak didapatkan akral hangat, edema (-/-) dan tidak ada hambatan gerak.

Pada hasil pemeriksaan laboratoriu didapatkan RBC: 3,88x10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup> (menurun), HGB: 11,9 g/dL (menurun), HCT: 35,4 % (menurun), PLT: 131x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> (menurun), WBC: 5,7x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, GDS : 218 mg/dl (meningkat), Albumin: 4,0 g/dl, ureum: 208,9 mg/dL (meningkat), kreatinin: 7,76 mg/dL (meningkat), SGOT :63,6 U/L,SGPT : 85,6 U/L, elektrolit darah : Na : 136 mmol/L, K: 3,9 mmol/L, Cl : 96 mmol/L, GeneXpert : *MTB DETECTED MEDIUM* dan *Rif Resistance DETECTED*, dan telah dilakukan pemeriksaan X-Ray. Dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang maka pasien didiagnosis dengan Tuberkulosis MDR + DM Tipe 2.



Gambar 1. Foto Thorax



Gambar 2. Hasil Foto Thorax

Penatalaksanaan pada pasien ini adalah dilakukan perawatan dirumah sakit undata selama 11 hari dimana terapi yang diberikan; *Intra Vena Fluid Device* (IVFD) Ringer Laktat (RL) 24 tpm/ 12 jam/ intravena, kemudian diberikan Antibiotik Cetriaxone injeksi 1 g/1 amp dalam 100 cc Nacl 0.9% / 12 jam/intravena, Codein 3 x 10 mg tablet, Farbion injeksi 3ml/1 amp/ 24 jam/ intravena, Ranitidin injeksi 2 ml/1 amp.12 jam/ intravena dan diberikan Novorapid 0-0-10 IU secara subkutan. Setelah diagosis pasti ditegakan kemudia pada hari ke 3 perawatan, selanjutnya pengobatan yang diberikan; *Intra Vena Fluid Device* (IVFD) Ringer Laktat (RL) 24 tpm/ 12 jam/ intravena, Ondasentron 8 mg tab (KP), Ethionamide 2 x 250 mg tab, Etambutol 4 x 250 mg tab, Levofloxacin 3 x 250 mg tab, Kanamicin 1gr /Vial / IM, Cikloserin 3 x 250 mg tab, Pyrazinamide 2 x 500 mg tab, Novorapid 0-0-10 IU.

Pasien diberikan edukasi agar menjaga etika batuk dengan cara menutup mulut ketika batuk atau memakai masker, hindari aktivitas berat, menjaga pola makan, dan disertai olahraga yang teratur.

Setelah perawatan selama 11 hari di rumah sakit pasien dipulangkan berdasarkan kelayakan untuk rawat jalan yaitu tidak ditemukan efek samping atau efek samping dapat ditangani dengan baik, keadaan umum pasien baik, pasien telah mengetahui cara minum obat dan jadwal suntikan sesuai pedoman pengobatan. Selanjutnya pasien dikembalikan ke fasilitas pelayanan kesehatan satelit/sub rujukan yang ditelah ditentukan untuk melanjutkan pengobatan pasien.

## PEMBAHASAN

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang didapatkan bahwa pasien didiagnosis menderita Tuberkulosis MDR dan Diabetes Melitus tipe 2. <sup>(12,16)</sup>

Pada kasus ini tatalaksana awal yang diberikan adalah secara simtomatik serta dilakukan terapi kontrol gula darah dengan pemberian Novorapid 0-0-10 IU, kemudian dilanjut dengan tatalaksana TB MDR dimana tatalaksana mengacu pada panduan standar pengobatan TB MDR yaitu pemberian obat anti tuberkulosis (OAT) untuk pengobatan MDR-TB menurut *Guidelines for the Programmatic*

Management of Drug-resistant Tuberculosis (PMDT) dibagi atas 5 kelompok berdasarkan potensi dan efikasi obat. Kelompok 1, obat oral lini pertama adalah kelompok obat yang paling efektif dan paling baik ditoleransi oleh tubuh, yaitu pirazinamid dan etambutol. Kelompok 2, obat suntik yaitu kanamisin, amikasin, kapreomisin dan streptomisin. Obat-obat ini bersifat bakterisidal, diberikan pada fase awal dalam dosis maksimal. Kelompok 3, obat golongan fluorokuinolon, terdiri dari moksifloksasin, gatifloksasin, levofloksasin, dan ofloksasin. Kelompok ini bersifat bakterisidal kuat dan digunakan apabila bakteri masih sensitif dengan fluorokuinolon. Kelompok 4, obat oral yang bersifat bakteriostatik kuat. Pilihan dalam kelompok ini berupa etionamid, protionamid, sikloserin, dan asam para-aminosalisilat (PAS). Penggunaan obat kelompok 4 ini dimulai dengan dosis rendah terlebih dahulu, kemudian dosis dapat diekskalasi setelah 2 minggu karena sering menimbulkan gangguan pencernaan dan hipotiroid. Kelompok 5, merupakan kelompok obat-obatan yang tidak direkomendasikan oleh WHO karena efikasinya dalam pengobatan MDR-TB belum jelas. Contoh obat kelompok ini yaitu klofazimin, amoksisilin-klavulanat, imipenem, klaritromisin, dan isoniazid dosis tinggi. Lama pengobatan fase intensif sekurang-kurangnya 8 bulan dan lama keseluruhan pengobatan sekurang-kurangnya 20 bulan.<sup>(12,16)</sup>

Tuberculosis adalah infeksi bakteri kronik yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, TB ditandai secara patologis oleh formulasi granuloma. Tempat yang paling sering terjadi infeksi adalah paru-paru, tapi organ lain dapat terinfeksi juga.<sup>(14)</sup>

*MDR-Tuberculosis* didefinisikan sebagai penyakit tuberculosis dengan resisten terhadap sekurang-kurangnya dua obat antituberkulosis tingkat pertama, isoniazid dan rifampicin, dengan atau tanpa resisten terhadap obat antituberkulosis yang lain.<sup>(15)</sup>

Istilah *mono*, *poly*, dan *multidrug resistance* telah digunakan pada literature medis barat. *Monodrug resistance* didefinisikan sebagai resistensi terhadap satu agen antituberkulosis saja; *polydrug resistance* didefinisikan sebagai resistensi terhadap lebih dari satu agen antituberkulosis tapi bukan isoniazid dan rifampicin; dan *MDR* adalah resistensi sekurang-

kurangnya terhadap isoniazid dan rifampicin. Terjadinya TB MDR dipengaruhi oleh banyak faktor yang memberikan kontribusi terhadap resisten obat termasuk ketidak tahuan penderita tentang penyakitnya, kepatuhan penderita buruk, pemeberian monoterapi atau regiment obat yang tidak efektif, dosis tidak adekuat, instruksi yang buruk, keteraturan berobat yang rendah, motivasi penderita kurang, suplai obat yang tidak teratur, *bioavailability* yang buruk dan kualitas obat memberikan kontribusi terjadinya resistensi obat sekunder. Faktor-faktor lain untuk terjadinya TB MDR adalah infeksi HIV, sosial ekonomi, jenis kelamin, kelompok umur, merokok, konsumsi alkohol, diabetes, dosis obat yang tidak tepat sebelumnya.<sup>(15)</sup>

Organ paru pada penderita DM akan mengalami perubahan patologis, seperti penebalan epitel alveolar dan lamina basalis kapiler paru yang merupakan akibat sekunder dari komplikasi mikroangopati sama seperti yang terjadi pada retinopati dan nefropati. Gangguan neuropati dari saraf otonom dapat berupa hipoventilasi sentral dan sleep apneu. Selain itu juga dapat terjadi penurunan elastisitas rekoil paru, penurunan kapasitas difusi karbon monoksida, dan peningkatan endogen produksi karbondioksida.<sup>(3,17)</sup>

Kejadian infeksi paru pada penderita DM merupakan akibat kegagalan sistem pertahanan tubuh, dalam hal ini paru mengalami gangguan fungsi pada epitel pernapasan dan juga motilitas silia. Gangguan fungsi dari endotel kapiler vaskular paru, kekakuan korpus sel darah merah, perubahan kurva disosiasi oksigen akibat kondisi hiperglikemia yang lama menjadi faktor kegagalan mekanisme pertahanan melawan infeksi.<sup>(5,18)</sup> Peningkatan daya lekat kuman *Mycobacterium TB* pada sel penderita DM, adanya komplikasi mikroangiopati, makroangiopati dan neuropati, dan banyaknya intervensi medis pada pasien tersebut. Pada pasien TB yang juga menderita DM dapat ditemukan gejala, seperti batuk lebih dari 2 minggu, batuk berdarah, sesak nafas, demam, keringat malam, dan penurunan berat badan, namun gejala cenderung lebih banyak dan keadaan umum lebih buruk dan memiliki risiko penularan TB yang lebih tinggi. Infeksi TB paru dengan DM dapat memberikan gambaran infiltrat

di lobus manapun daripada pola klasik di bagian segmen apeks posterior. <sup>(12,19)</sup>

Hal ini didukung oleh beberapa laporan penelitian oleh Park dkk. dinyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan gejala antara pasien TB yang menderita DM dan non-DM. Alisjahbana dkk. dalam penelitiannya di Indonesia menunjukkan bahwa pasien TB dengan DM sebelum mendapatkan terapi memiliki gejala yang lebih banyak dibandingkan pasien TB tanpa DM. Wang et al. menemukan bahwa pasien DM dengan TB paru menunjukkan frekuensi yang lebih tinggi terhadap demam, hemoptisis, pewarnaan sputum BTA yang positif, lesi konsolidasi, kavitasi, dan lapangan paru bawah, serta angka kematian yang lebih tinggi. <sup>(1,12,19)</sup>

Gangguan imunitas seluler pada DM menyebabkan gambaran infeksi TB paru yang atipikal. Supresi sistem imunitas meningkatkan risiko infeksi TB ekstra paru. DM dengan gangguan imunitas seluler sangat mungkin meningkatkan risiko kejadian ekstra paru, namun hal ini tidak didukung oleh hasil penelitian yang ada. Nissapatom dkk. menunjukkan bahwa TB ekstra paru didapatkan 4,6% pada penderita dengan DM dan 13% pada penderita tanpa DM. Sedangkan penelitian di Guinea, Meksiko, Texas dan Amerika juga menunjukkan persentase yang lebih besar pada penderita non DM. <sup>(9)</sup>

Pada beberapa penelitian gambaran radiologi penderita TB paru dengan DM telah dideskripsikan sebagai gambaran yang atipikal, kebanyakannya melibatkan lobus bawah paru dengan gambaran kavitas. Park dkk. menemukan bahwa terdapat perbedaan gambaran foto toraks antara pasien DM dan non-DM dimana Pasien didapatkan kavitas lebih banyak pada pasien DM yang terdiagnosis TB. Patel dkk. pada penelitiannya di India melaporkan bahwa didapatkan 84% pasien TB dengan DM yang menunjukkan gambaran TB pada lobus bawah dan hanya 16% pada bagian atas paru. 32% menunjukkan keterlibatan kedua bagian paru, dan 68% hanya di satu sisi paru. Perbedaan gambaran radiologis tersebut disebabkan oleh karena penderita DM memiliki gangguan pada imunitas seluler dan disfungsi sel PMN. <sup>(8,20)</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penderita TB dengan DM memiliki persentasi BTA sputum lebih tinggi contoh pada penelitian Dona Arlinda dkk dimana didapatkan

pemeriksaan bakteriologiik Basil Tahan Asam (BTA) positif 1-3 pada TB-DM ditemukan sebanyak 75%, hampir dua kali lebih tinggi dari TB-non DM yaitu 43,9%, konversi BTA lebih lama dan lebih cenderung mengalami resistensi terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT). Hal ini menunjukkan bahwa penderita TB dengan DM sangat mungkin dalam kondisi yang lebih parah dan memiliki risiko penularan TB yang lebih tinggi. Alisjahbana dkk. mendapatkan bahwa setelah terapi TB selama 6 bulan, ditemukan hasil kultur yang masih positif 7,65 kali lebih tinggi pada pasien yang juga menderita DM dibandingkan penderita tanpa DM. penelitian ini memberikan kesimpulan peningkatan risiko waktu konversi untuk kultur sputum pada penderita TB dengan DM. <sup>(3,12,14)</sup>

Beberapa studi menyebutkan tidak ada hubungan resiko peningkatan resiko *multidrug resistant* (MDR) pada pasien DM dengan TB namun terdapat beberapa studi lain yang menyebutkan adanya kaitan antara MDR pada pasien dengan DM koinfeksi TB. Jenis obat yang pernah dilaporkan mengalami resistensi adalah rifampisin dan isoniazid. Tidak ada penjelasan pasti yang menerangkan hubungan DM pada kejadian MDR. Salah satu hipotesis menyebutkan hubungan katG gen yang berperan dalam perlindungan *mycobacterium* terhadap penghancuran oksidatif dan juga dalam mengkode enzim yang mengubah isoniazid menjadi bentuk aktif. Pada DM tipe 2, produksi oksigen reaktif mengalami gangguan, sehingga strain dengan mutasi KatG mungkin akan dapat bertahan hidup. <sup>(1,16)</sup>

Prinsip pengobatan TB paru pada pasien DM serupa dengan yang bukan pasien DM, dengan syarat kadar gula darah terkontrol. Panduan dari perhimpunan dokter paru Indonesia (PDPI) menyarankan paduan OAT dan lama pengobatan yang pada prinsipnya sama dengan TB tanpa DM, dengan sarat gula darah terkontrol dengan baik. Apabila kadar gula darah tidak terkontrol, maka lama pengobatan dapat dilanjutkan sampai 9 bulan. Jenis kombinasi dan lama pengobatan TB paru tergantung dari kasus TB paru yang diderita pasien dan disesuaikan dengan kategori pengobatan TB. <sup>(12,16)</sup>

Terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam memberikan pengobatan TB paru pada pasien DM, salah satunya adalah

kontrol kadar gula darah dan efek samping OAT. Obat lini pertama yang biasa digunakan adalah isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol, dan streptomisin. Penggunaan isoniazid pada pasien TB dengan DM harus lebih ketat dipantau efek neuropati perifer. Efek samping pemberian isoniazid adalah berupa gejala-gejala pada saraf tepi, kesemutan, rasa terbakar di kaki, dan nyeri otot. Keadaan ini terkait dengan terjadinya defisiensi piridoxin (Vit B6) sehingga dapat dikurangi dengan pemberian piridoxin dengan dosis 10 mg/ hari atau dengan vitamin B kompleks.<sup>(3,13)</sup>

Keadaan yang perlu diperhatikan ialah pemberian rifampisin pada pasien DM yang menggunakan obat oral antidiabetes sulfonilurea karena dapat mengurangi efektivitas obat tersebut. golongan obat sulfonilurea dimetabolisme di hati oleh enzim sitokrom P450, dan enzim ini diinduksi oleh rifampisin. Kadar obat antidiabetik tersebut kadarnya akan mengalami penurunan jika diberikan bersama rifampisin. Sehingga pada pasien DM, pemberian sulfonilurea harus dengan dosis yang ditingkatkan. Belum diketahui efek rifampisin dan INH terhadap metabolisme insulin, namun diduga tidak berpengaruh oleh karena insulin di degradasi di hati melalui hidrolisis disulfida antara rantai A dan B oleh *insulin degrading enzyme* (IDE). Metformin tidak dipengaruhi oleh rifampisin, sehingga bisa menjadi obat alternatif yang baik, selain itu metformin juga murah dan menjadi pilihan utama pasien dengan DM tipe 2.<sup>(1)</sup>

Namun jika dikombinasi dengan OAT maka efek samping gastrointestinal meningkat sampai dengan 30%, sehingga dapat menurunkan kepatuhan penderita untuk melanjutkan pengobatan TB atau DM. Penggunaan etambutol pada pasien DM harus hati-hati karena efek sampingnya terhadap mata seperti berkurangnya ketajaman, serta buta warna hijau dan merah, padahal pasien DM sering mengalami komplikasi penyakit berupa kelainan pada mata.<sup>(1)</sup>

Pada pasien DM, untuk mengontrol kadar gula darah dilakukan pengobatan sesuai standar pengobatan DM yang dimulai dengan terapi gizi medis dan latihan jasmani selama beberapa waktu. Bila kadar glukosa darah belum mencapai sasaran, dilakukan intervensi farmakologis dengan obat oral anti diabetes dan atau dengan

suntikan insulin. *American Diabetes Association* (ADA) pada tahun 2011 memberikan rekomendasi target kendali glukosa darah yaitu target HbA1C kurang dari 7 atau setara dengan glukosa darah sebesar 154 mg/dl. Pasien DM dengan TB perlu dilakukan penanganan secara agresif untuk mendapatkan kontrol gula darah yang baik sehingga memberikan hasil pengobatan TB yang optimal. Karena besarnya interaksi obat oral antidiabetes dengan obat TB menyebabkan hasil yang tidak optimal, sehingga disini pemberian terapi insulin harus segera dimulai pada pasien DM dengan TB. Dalam praktek, pasien TB dengan DM memiliki berat badan yang lebih tinggi, sehingga sebenarnya perlu diperhitungkan kembali dosis OAT selama terapi terutama pada fase lanjut dimana kondisi pasien mulai membaik dan berat badan mulai naik.<sup>(6,17)</sup>

## KESIMPULAN

Diabetes Melitus tipe 2 merupakan faktor resiko utama untuk pengembangan TB paru aktif, walaupun mekanisme imunologi yang mendasari interaksi ini belum diketahui. Meningkatnya kepekaan terhadap infeksi TB paru disebabkan oleh berbagai faktor, pada umumnya efek hiperglikemia karena kondisi tersebut akan mengganggu fungsi netrofil, monosit, makrofag dalam kemotaksis, dan fagositosis sebagai upaya mekanisme pertahanan. Selain itu diperkirakan adanya defisiensi insulin yang mengakibatkan aktivitas bakterisidal leukosit dan limfosit berkurang pada penderita yang memiliki kontrol gula yang buruk.

Diabetes dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi saluran pernapasan bawah dan infeksi ditempat lain. Data WHO menunjukkan bahwa DM akan meningkatkan risiko infeksi tuberkulosis (TB) tiga kali lebih besar dibandingkan populasi normal dan meningkatkan risiko reaktivasi TB pada TB laten. Penderita TB dengan diabetes juga lebih sering gagal dalam pengobatan dan lebih sering kambuh dibandingkan penderita TB tanpa diabetes sehingga meningkatkan risiko untuk terjadinya *multidrug resistance* (MDR) TB.

## PERSETUJUAN

Pada laporan kasus ini, penulis telah menerima persetujuan dari pasien dalam bentuk *informed consent*.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa dalam penulisan ini tidak terdapat konflik kepentingan pada tulisan ini.

## REFERENSI

1. Liu Q, Li W, Xue M, Chen Y, Du X, Wang C, dkk. Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Sci Rep*. Desember 2017;7(1):1090.
2. Lara-Gómez RE, Moreno-Cortes ML, Muñiz-Salazar R, Zenteno-Cuevas R. Association of polymorphisms at -174 in IL-6, and -308 and -238 in TNF- $\alpha$ , in the development of tuberculosis and type 2 diabetes mellitus in the Mexican population. *Gene*. Juni 2019;702:1-7.
3. Novita E, Ismah Z, Pariyana P. Angka kejadian diabetes melitus pada pasien tuberculosis. *J Kedokt Dan Kesehat Publ Ilm Fak Kedokt Univ Sriwij*. 22 Januari 2018;5(1):20-5.
4. Delgado-Sánchez G, García-García L, Castellanos-Joya M, Cruz-Hervert P, Ferreyra-Reyes L, Ferreira-Guerrero E, dkk. Association of Pulmonary Tuberculosis and Diabetes in Mexico: Analysis of the National Tuberculosis Registry 2000-2012. DeRiemer K, editor. *PLOS ONE*. 15 Juni 2015;10(6):e0129312.
5. Mihardja L, Lolong DB, Ghani L. Prevalensi Diabetes Mellitus Pada Tuberculosis dan Masalah Terapi. *J Ekol Kesehat*. 3 Maret 2016;14(4):350-8.
6. Critchley JA, Restrepo BI, Ronacher K, Kapur A, Bremer AA, Schlesinger LS, dkk. Defining a Research Agenda to Address the Converging Epidemics of Tuberculosis and Diabetes. *Chest*. Juli 2017;152(1):165-73.
7. Shewade HD, Jeyashree K, Mahajan P, Shah AN, Kirubakaran R, Rao R, dkk. Effect of glycemic control and type of diabetes treatment on unsuccessful TB treatment outcomes among people with TB-Diabetes: A systematic review. Ray RB, editor. *PLOS ONE*. 23 Oktober 2017;12(10):e0186697.
8. Song Q, Zhang G, Jiang H, Ren Y, Lu X. Imaging Features of Pulmonary CT in Type 2 Diabetic Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. Subbian S, editor. *PLOS ONE*. 29 Maret 2016;11(3):e0152507.
9. Fauziah DF, Basyar M, Manaf A. Insidensi Tuberculosis Paru pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Ruang Rawat Inap Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. :6.
10. Yusnitasari AS, Thaha ILM, Syafar M. Komorbiditas Diabetes Mellitus Terhadap Manifestasi Klinik dan Kualitas Hidup Pada Penderita Tuberculosis Paru. 2015;6.
11. Muñoz-Torrico M, Caminero-Luna J, Migliori GB, D'Ambrosio L, Carrillo-Alduenda JL, Villareal-Velarde H, dkk. La diabetes se asocia con reacciones adversas graves en la tuberculosis multirresistente. *Arch Bronconeumol*. Mei 2017;53(5):245-50.
12. Arliny Y. Tuberculosis dan Diabetes Mellitus Implikasi Klinis Dua Epidemik. 2015;15:8.
13. Hu M, Zheng C, Gao F. Use of bedaquiline and delamanid in diabetes patients: clinical and pharmacological considerations. *Drug Des Devel Ther*. Desember 2016;Volume 10:3983-94.
14. Perez-Navarro LM, Restrepo BI, Fuentes-Dominguez FJ, Duggirala R, Morales-Romero J, López-Alvarenga JC, dkk. The effect size of type 2 diabetes mellitus on tuberculosis drug resistance and adverse treatment outcomes. *Tuberculosis*. Maret 2017;103:83-91.
15. Zhussupov B, Hermosilla S, Terlikbayeva A, Aifah A, Ma X, Zhumadilov Z, dkk. Risk Factors for Primary Pulmonary TB in Almaty Region, Kazakhstan: A Matched Case-Control Study. *Iran J Public Health*. April 2016;45(4):441-50.
16. Cao R, Islamoglu H, Teskey G, Gyrjjan K, Abraham R, Onajole OK, dkk. The preclinical candidate indole-2-carboxamide improves immune responses to Mycobacterium tuberculosis infection in healthy subjects and individuals with type 2 diabetes. *Int Microbiol [Internet]*. 19 Juni 2019 [dikutip 26 September 2019]; Tersedia pada: <http://link.springer.com/10.1007/s10123-019-00086-0>
17. Kreisel CF, Passannante MR, Lardizabal AA. The Negative Clinical Impact of Diabetes on Tuberculosis: A Cross-Sectional Study in New Jersey. *J Endocr Soc*. 1 Januari 2019;3(1):62-8.
18. Rumende CM. Risk Factors for Multidrug-resistant Tuberculosis. *Acta Medica Indones*. Januari 2018;50(1):1-2.
19. Zumla A, Rao M, Doodoo E, Maeurer M. Potential of immunomodulatory agents as adjunct host-directed therapies for multidrug-resistant tuberculosis. *BMC Med*. Desember 2016;14(1):89.

20. Sharma P, Lalwani J, Pandey P, Thakur A. Factors Associated with the Development of Secondary Multidrug-resistant Tuberculosis. *Int J Prev Med.* 2019;10:67.