

TINJAUAN PUSTAKA

Pengobatan Tuberkulosis Paru dan Diabetes Melitus serta Pengaruhnya terhadap Risiko *Multi-Drug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB)

Karimah Khitami Aziz¹

¹Jurusan Pendidikan Dokter Universitas Lampung, Bandar Lampung

Email: rima.rimpul@gmail.com

Abstrak: Negara dengan peningkatan kejadian DM menjadikan prevalensi TB paru semakin meningkat. Tuberkulosis (TB) paru merupakan suatu penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin ataupun kedua-duanya. Diabetes mellitus merupakan penyakit kronik yang berkaitan dengan gangguan fungsi imunitas tubuh, sehingga penderita lebih rentan terserang infeksi, termasuk TB paru. Efek OAT lini I pada TB akan menurun bila dibarengi dengan pengobatan DM, sehingga akan menimbulkan kasus MDR-TB. Kasus MDR-TB disebabkan oleh berbagai faktor yang pada penulisan ini diakibatkan oleh pengobatan yang tidak adekuat sehingga kuman menjadi kebal dengan OAT, sehingga pasien TB paru yang menderita penyakit DM akan mengalami resistensi.
Kata Kunci : Tuberkulosis, Diabetes Melitus, *Multi-Drug Resistant Tuberculosis*.

Treatment of Lung Tuberculosis and Diabetes Mellitus and Its Effects on the Risk of Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)

Abstract: Countries with high rates of DM make the prevalence of pulmonary TB increase. Pulmonary tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by the *Mycobacterium tuberculosis*. Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic diseases with characteristics of hyperglycemia due to abnormal insulin secretion, insulin action or both. Diabetes mellitus is a chronic disease that is associated with impaired immune function, so patients are more susceptible to infection, including pulmonary TB. The effect of line I OAT on TB will decrease if accompanied by treatment of DM, so that it will cause MDR-TB cases. The MDR-

TB case is caused by various factors which in this writing are caused by inadequate treatment so that the germs become resistant to OAT, so pulmonary TB patients suffering from DM disease will experience resistance.

Keywords : *Tuberculosis, Diabetes Mellitus, Multi-Drug Resistant Tuberculosis.*

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) paru merupakan suatu penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (M. Tb). Infeksi TB dapat menyerang organ-organ manusia seperti saluran pernapasan, kelenjar limfe, ginjal, tulang dan sendi, laring, telinga bagian tengah, kulit, usus, peritoneum dan mata.¹ Gejala utama pasien TB paru yaitu batuk berdarah selama 2 minggu atau lebih diikuti gejala tambahan seperti batuk berdarah, sesak napas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, serta demam meriang lebih dari satu bulan.² Penyakit TB paru menempati peringkat ke-10 penyebab kematian tertinggi di dunia pada tahun 2016.³ Lima negara dengan insiden kasus tertinggi di dunia yaitu India, Indonesia, China, Philipina dan

Pakistan. Insiden kasus TB paru di Indonesia diperkirakan sebesar 403 kasus per 100.000 penduduk dan sekitar 1.000.000 kasus TB paru baru per tahun⁴.

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin ataupun keduanya.^{5,6} Diabetes melitus merupakan ancaman global dan serius dari kelompok penyakit tidak menular. *International Diabetes Federation* (IDF) menyatakan bahwa terdapat 366 juta (8,3%) orang penderita DM di seluruh dunia pada tahun 2011. Indonesia menempati peringkat keempat negara dengan prevalensi DM terbanyak di dunia setelah Amerika Serikat, China dan India pada tahun 2011.⁵ Diabetes mellitus merupakan penyakit kronik yang berkaitan dengan gangguan fungsi imunitas tubuh, sehingga

penderita lebih rentan terserang infeksi, termasuk TB paru. Penyebab infeksi TB paru pada penderita DM kebanyakan akibat adanya gangguan fungsi sel-sel imun dan mekanisme pertahanan tubuh, termasuk gangguan fungsi dari epitel pernapasan serta motilitas silia. Perubahan lain yang mungkin juga terjadi yaitu penurunan elastisitas rekoil paru, penurunan kapasitas difusi karbonmonoksida dan peningkatan endogen produksi karbondioksida.⁶

Multi Drug- Resistant Tuberculosis (MDR-TB) berupa keadaan dimana tubuh resisten terhadap minimal 2 obat anti tuberkulosis (OAT) yaitu Rifampisin dan Isoniazid, dimana kedua obat tersebut adalah obat penting yang digunakan dalam terapi TB paru. Kasus MDR-TB pada tahun 2011 diperkirakan mencapai 3,8% untuk kasus TB paru baru dan 20% untuk kasus TB paru dengan riwayat pengobatan sebelumnya. Kasus MDR-TB di Indonesia diperkirakan mencapai 6100 kasus per tahunnya.⁷

Penanganan MDR-TB mengacu pada standar *International Standard for Tuberculosis Care* (ISTC) yaitu menggunakan OAT lini II dengan minimal 4 obat yang terbukti masih efektif, termasuk obat suntik dan penggunaannya diberikan paling tidak 18 bulan setelah kultur bakteri positif.⁸ Terapi MDR-TB menggunakan beberapa jenis obat sehingga menyebabkan beberapa permasalahan dalam hal toleransi terhadap obat-obatan tersebut. Respons masing-masing individu tidak dapat diprediksi, tetapi pengobatan tidak boleh dihentikan hanya karena ketakutan terhadap reaksi yang timbul.⁹ Pasien yang memiliki penyakit TB paru beserta DM harus mengonsumsi masing-masing obat sesuai penyakitnya. Berbagai efek obat yang dikonsumsi penderita TB dengan DM menyebabkan banyak efek samping yang berakibat pada lemahnya 1 obat dan kuatnya obat lain sehingga tidak muncul efek sebenarnya yang diinginkan. Lemahnya efek obat DM dapat meningkatkan kemungkinan

munculnya komplikasi pada pasien sedangkan lemahnya obat TB dapat memicu resistensi terhadap obat tersebut sehingga kemungkinan akan berujung pada MDR-TB.¹⁰

ISI

Pengobatan tuberkulosis terdiri dari dua fase yaitu fase intensif selama 2 sampai 3 bulan dan fase lanjutan selama 4 sampai 6 bulan, terkadang sampai 12 bulan karena bergantung pada banyaknya jumlah M.Tb yang harus dieradikasi.¹¹ Tatalaksana pengobatan pada penderita TB yang memiliki DM sama dengan penderita TB paru saja, akan tetapi menjadi jauh lebih sulit karena ada beberapa hal penting yang harus diperhatikan, yaitu interaksi antar obat TB paru dengan obat DM dan efek samping obat TB terhadap penderita DM maupun sebaliknya. Hingga saat ini, belum ada rekomendasi kuat untuk menatalaksana pengobatan TB paru pada penderita DM.⁶ *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)* dan WHO

memberikan rekomendasi terapi TB paru pada penderita DM menggunakan regimen yang sama sesuai standar pengobatan TB tanpa penyakit penyerta lain.¹² Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) menyarankan pemberian OAT dan lama pengobatan pasien TB paru dengan DM pada prinsipnya sama dengan TB paru tanpa DM dengan syarat gula darah harus terkontrol. *American Diabetes Association (ADA)* merekomendasikan target HbA1c kurang dari 7% atau setara dengan gula darah sewaktu sebesar 130 mg/dL apabila gula darah tidak terkontrol, pengobatan perlu dilanjutkan hingga 9 bulan.¹³

Lini pertama pengobatan TB paru adalah rifampisin, isoniazid, etambutol, pirazinamid dan streptomisin. Dosis harian rifampisin adalah 8-12 mg/kgBB/hari, maksimal 600 mg. Efek samping rifampisin yang sering yaitu hepatitis imbas obat (HIO), mual dan muntah, warna kemerahan pada urin, serta meningkatkan produksi keringat dan

air mata.⁶ Kadar plasma obat rifampisin pada pasien TB paru yang memiliki DM <50% dibandingkan dengan kadar rifampisin pasien TB paru tanpa DM. Konsentrasi plasma maksimal dosis rifampisin di atas target (8 mg/L) hanya ditemukan pada 6% pasien TB paru dengan DM sedangkan pada pasien yang tidak memiliki DM ditemukan sebesar 89%.^{14,15} Hal ini dapat menjelaskan mengapa pengobatan pasien TB paru dengan DM jauh lebih sulit dibandingkan dengan pasien TB paru tanpa DM.¹⁴

Dosis harian isoniazid adalah 4-6 mg/kgBB/hari, maksimal 300 mg. Efek samping isoniazid berupa gejala-gejala saraf tepi, kesemutan, rasa terbakar di kaki dan nyeri otot. Pasien DM juga sering disertai dengan gejala neuropati ditambah dengan efek isoniasid yang dapat menyebabkan toksisitas berupa neuropati perifer yang dapat memperburuk atau menyerupai neuropati diabetik sehingga perlu diberikan vitamin B6 (piridoksin) 100 mg/hari untuk mencegah

neuropati perifer akibat pemberian isoniazid. Isoniazid merupakan penghambat enzim sitokrom P450 sehingga dapat mengurangi efek rifampisin.¹⁶

Dosis harian etambutol adalah 15-20 mg/kgBB/hari. Pemberian etambutol pada penderita DM harus hati-hati karena efek sampingnya adalah penurunan tajam penglihatan, serta buta warna hijau dan merah sedangkan penderita DM sendiri kebanyakan sering mengalami retinopati.¹⁶

Dosis harian obat pirazinamid adalah 20-30 mg/kgBB/hari. Efek samping utamanya adalah hepatitis imbas obat (HIO) dan dapat menyebabkan nyeri sendi, tetapi masih dapat ditanggulangi dengan pemberian aspirin. Pirazinamid dan etambutol tidak mempengaruhi kadar obat antiglikemik dalam darah tetapi tetap harus diperhatikan efek samping dari masing-masing OAT bagi penderita DM.¹⁷

Pengobatan TB paru menjadi lebih sulit sejalan dengan sulitnya pengendalian kadar gula darah pasien

DM. Negara dengan peningkatan angka DM menjadikan prevalensi TB paru lebih meningkat. Selain TB paru, DM juga merupakan faktor risiko terhadap semua infeksi saluran napas bawah. DM meningkatkan risiko TB 1,5 hingga 7,8 kali lipat dibandingkan non DM. Semakin banyak pasien dan semakin lama pasien menderita DM dengan kadar gula tidak terkontrol sangat memudahkan terinfeksi oleh kuman TB sehingga pengobatan menjadi tidak efektif hingga mengalami MDR-TB.^{18,19} Pada pasien DM, aktivitas fagositosis dan bakterisid neutrofil terganggu. Selain itu, terjadi penurunan jumlah limfosit T yang menyebabkan penurunan sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi bakteri TB yang sebagian besar dimediasi oleh imunitas seluler dan beberapa sitokin (IFN- γ dan IL-12). Jumlah limfosit T, neutrofil, kadar sitokin-sitokin TNF α , IL- β dan produksi IL-6 juga menurun pada pasien TB paru yang memiliki DM.^{19,20} Akibat menurunnya respon imun dan menurunnya efektivitas

OAT lini I pada pasien TB paru yang disertai penyakit DM, meningkatkan risiko 1,5 sampai 6,8 kali lebih besar, dari TB paru menjadi MDR-TB.^{20,21}

Kasus MDR-TB bisa disebabkan oleh berbagai faktor, yaitu akibat pengobatan yang tidak adekuat sehingga kuman menjadi kebal dengan OAT, keterlambatan mendiagnosis pasien sebagai MDR-TB, pasien TB dengan resistensi OAT yang tidak bisa disembuhkan, pasien resisten OAT yang sangat sulit diobati, dan adanya koinfeksi HIV yang mempermudah terjadinya resistensi.²² Pengobatan TB berbeda dengan pengobatan MDR-TB. Pengobatan MDR-TB sudah tidak menggunakan OAT lini I melainkan menggunakan OAT lini II yang memiliki 5 golongan obat, yaitu:

1. Kelompok 1 (OAT lini I oral) yaitu Pirazinamid dan Ethambutol.
2. Kelompok 2 (OAT suntik) yaitu Kanamisin, Amikasin dan Krapeomisin.
3. Kelompok 3 (fluorokuinolon), yaitu

- Levofloksasin dan Miksofloksasin.
4. Kelompok 4 (OAT lini II oral), yaitu para-amino salisilat, Sikloserin dan Ethionamid.
 5. Kelompok 5 (masih belum jelas manfaatnya untuk pengobatan TB resisten) yaitu Klofazimin, Linezolid, Amoxicillin/ Klavulanat, Imipenem/ Cilastatin, Isoniazid dosis tinggi, Klaritromisin, Tioasetazon dan Bedaquilin.²³

Pilihan paduan OAT MDR-TB di Indonesia saat ini adalah paduan standar (*standardized treatment*) yang pada permulaan pengobatan akan diberikan kepada semua pasien yang terbukti MDR-TB. Paduan standar yang diberikan adalah Kanamisin (Km) - Levofloksasin (Lfx) - Ethionamid (Eto) - Sikloserin (Cs) - Pirazinamid (Z) - Ethambutol (E) / Lfx - Eto - Cs - Z - (E).²⁴ Penelitian mengindikasikan bahwa pasien MDR-TB dengan DM lebih sulit untuk mentolerir obat

dibandingkan pasien MDR-TB tanpa DM. Di sisi lain, pengobatan MDR-TB sendiri memerlukan jangka waktu lama yakni 18-24 bulan serta memerlukan biaya yang sangat tinggi.

Masalah TB akan tetap besar karena keterkaitan TB dengan penyakit DM, HIV/AIDS ataupun merokok. Hal ini menyebabkan perlu dipertimbangkannya skrining TB pada pasien DM yang berada di daerah dengan prevalensi TB tinggi dan juga sebaliknya yakni skrining DM pada pasien TB.²⁵ Karenanya, pasien MDR-TB dengan DM harus selalu memerlukan monitoring dalam pengobatan dan usaha maksimal dalam mengontrol gula darah adalah kunci utama dalam penanganan pasien TB, khususnya MDR-TB.²⁶

Meningkatnya angka kejadian DM berkesinambungan dengan munculnya angka infeksi TB. Efek pengobatan DM dapat melemahkan efek OAT lini I pada TB, khususnya obat Rifampisin dan Isoniazid. Tidak adekuatnya pengobatan TB tersebut 1,5 kali lebih besar meningkatkan

perubahan diagnosis, dari TB menjadi MDR-TB. Pengobatan MDR-TB di Indonesia saat ini menggunakan panduan standar yang bila disertai pengobatan DM memerlukan waktu dan biaya yang sangat tinggi sehingga kontrol gula darah menjadi kunci penting untuk mengoptimalkan efek obat MDR-TB dan DM sekaligus.

KESIMPULAN

Pasien TB dengan DM yang selanjutnya menjadi MDR-TB harus mengikuti panduan standar pengobatan MDR-TB. Tetapi pengobatan tersebut perlu dibarengi dengan kontrol gula darah yang baik agar tubuh dapat mentolerir semua obat yang masuk dan efek yang diinginkan akan tercapai.

DAFTAR PUSTAKA

1. N. Afiat, S. Mursyaf, H. Ibrahim. *Keberhasilan pengobatan tuberkulosis (tb) paru di wilayah kerja Puskesmas Panambungan Kota Makassar*. Higiene, vol. 4(1), pp. 33-40. 2018.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Infodatin: tuberkulosis*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2018.
3. World Health Organization. *WHO methods data sources for global burden of disease estimates 2000-2016*. Geneva: WHO Press 2018.
4. Kementerian Kesehatan RI: *Petunjuk teknis manajemen dan tatalaksana tuberkulosis anak*. Jakarta: Direktorat Jendral Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. 2016.
5. D. F. Fauziah dan A. M. Masrul Basyar. *Insidensi Tuberkulosis Paru pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Ruang Rawat Inap Penyakit di RSUP Dr. M. Djamil Padang*. J Kesehat Andalas. vol. 5(2), pp. 297–8. 2016.
6. I. Wijaya. *Tuberkulosis Paru pada Penderita Diabetes Melitus*. Cdk-229. vol. 42(6), pp. 412–7. 2015.

7. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2012*. Geneva: WHO Press. 2012.
8. P. C. Hopewell, E. L. Fair, M. Uplekar. *Updating the international standards for tuberculosis care*. J Ann Am Thorac Soc. vol. 11(3), pp. 273-85. 2014.
9. P. Kusnanto, V. Eko, H. Pakiding, D. Nurwidiasih. *Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB): Tinjauan Epidemiologi dan Faktor Risiko Efek Samping Obat Anti Tuberculosis*. MKB. vol. 46(4), pp. 189–96. 2014.
10. Q. Liu, W. Li, M. Xue, Y. Chen, X. Du, C. Wang, et al. *Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis: A meta-analysis*. vol. 7(1), pp. 1–7. 2017.
11. S. Sulaiman, M. Zain, M. Munyin, Abdul, M. Tajuddin, Khairuddin. *Tuberculosis Among Diabetic Patient*. Webmed Central Infect Dis. vol. 32(3), pp. 1–13. 2011.
12. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *Tuberculosis. Pedoman diagnosis & Penatalaksanaan Di Indonesia*. 2006
13. Perhimpunan Endokrinologi Indonesia. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. PERKENI. 2011.
14. N. Gawde dan A. Viswanathan. *Effect of type II diabetes mellitus on treatment outcomes of tuberculosis*. Lung India. vol. 31(3), pp. 244. 2014.
15. M. Niemi, J. T. Backman, M. Neuvonen, P. J. Neuvonen, K. T. Kivisto. *Effects of rifampin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide and glipizide*. Clin Pharmacol Ther. vol. 69(6), pp. 400–6. 2012.
16. N. Lumbanraja. *Karakteristik Penderita Diabetes Melitus Tipe II dengan Tuberculosis Paru di RSUD DR. Pirngadi Medan Tahun 2016*. Repositori Universitas Sumatra Utara. 2017.

17. R. Ruslami, R. E. Aarnoutse, B. Alisjahbana, A. J. A. M. Van Der Ven, R. Van Crevel. *Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care*. Trop Med Int Heal. vol. 15(11), pp. 1289–99. 2010.
18. S. M. Alavi, M. M. Khoshkhoy. *Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus: Co-existence of both diseases in patients admitted in a teaching hospital in the southwest of Iran*. Casp J Intern Med. vol. 3(2), pp. 421–4. 2012.
19. A. Badawi, S. Sayegh, M. Sallam M, E. Sadoun, M. Al-Thani, M. W. Alam, et al. *The Global Relationship Between the Prevalence of Diabetes Mellitus and Incidence of Tuberculosis: 2000-2012*. Glob J Health Sci. vol. 7(2), pp. 183–91. 2014.
20. B. I. Restrepo, S. P. Fisher-Hoch, P. A. Pino, A. Salinas, M. H. Rahbar, F. Mora, et al. *Tuberculosis in Poorly Controlled Type 2 Diabetes: Altered Cytokine Expression in Peripheral White Blood Cells*. Clin Infect Dis. vol. 47(5), pp. 634–41. 2008.
21. A. M I. Saktiawati dan Y. W. Subronto. *Influence of Diabetes Mellitus on the Development of Multi Drug Resistant-Tuberculosis in Yogyakarta*. Acta Med Indones. vol. 50(1), pp. 11–7. 2018.
22. Kementerian Kesehatan RI. *Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana tuberkulosis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. 2013.
23. Perkumpulan Pemberantasan Tuberkulosis Indonesia. *Jurnal tuberkulosis indonesia*. vol. 8, pp. 1-35. 2012.
24. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. *Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. 2014.
25. Kementerian Kesehatan RI. *Strategi Nasional Pengendalian Tuberkulosis*. Direktorat Jenderal



Pengendalian Penyakit dan
Penyehatan Lingkungan. 2014.

26. S. T. Balewgizle, M. M.
Melkamu, A. T. Andreas, A. A.
Mamaru, D. H. Tesfa.
*Association between diabetes
mellitus and multi-drug-resistant
tuberculosis: Evidence from a
systematic review and meta-
analysis.* Medical and Health
Sciences Public Health and
Health Services. vol. 7(1). 2018.