

PREVALENSI DIABETES MELITUS PADA TUBERKULOSIS DAN MASALAH TERAPI

The Prevalence of Diabetes Mellitus in Tuberculosis and the Treatment Problems

Laurentia Mihardja¹, Dina Bisara Lolong², Lannywati Ghani³

¹Peneliti Pusat Biomedis Teknologi Dasar Kesehatan

²Peneliti Pusat Teknologi Intervensi Kesehatan Masyarakat

³Peneliti Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik

Email: laurentialitbang@yahoo.com

Diterima: 25 Februari 2015; Direvisi: 25 Agustus 2015; Disetujui: 9 Desember 2015

ABSTRACT

The incidence and prevalence of diabetes mellitus (DM) is rapidly increasing across the world. DM has been known as one of the risk factors for tuberculosis (TB). DM was seen to have a negative effect on the outcome of TB treatment. This paper is a literature review based on articles about DM and TB taken from PubMed, Google, and Mendeley published ten years behind. Screening for DM in persons with TB demonstrated that DM prevalence in TB population is high. DM prevalence in TB was about 5,4 % – 44,0 %. Diabetes mellitus is a risk factor to develop active tuberculosis (OR: 1,5 – 8,9). DM impairs the immunity of the patients and therefore DM is an independent risk factor for infections such as TB. Lack control of diabetes predisposes the patient to tuberculosis. People with diabetes are more likely to fail TB treatment compared to those without diabetes. Effective management of both diseases require the same elements including early detection, providing guided standard treatment, and proper drug intake

Keywords: Tuberculosis, diabetes mellitus, therapy

ABSTRAK

Insiden dan prevalensi diabetes melitus (DM) meningkat cepat di dunia. DM telah diketahui sebagai salah satu faktor risiko tuberkulosis (TB). DM cenderung memberikan efek negatif terhadap hasil terapi TB. Artikel ini merupakan *literature review* dari berbagai artikel tentang DM dan TB yang diperoleh dari PubMed, Google, dan Mendeley dalam 10 tahun terakhir. Hasil skrining DM pada penderita TB menunjukkan prevalensi yang tinggi yaitu sekitar 5,4 % – 44,0 %. Diabetes melitus sebagai faktor risiko menjadikan TB aktif (OR:1,5 – 8,9). DM mengganggu imunitas pasien dan selanjutnya menjadi faktor risiko bebas untuk infeksi seperti TB. Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik pada pasien dapat menjadi predisposisi tuberkulosis. Penderita diabetes cenderung mengalami kegagalan dalam terapi TB dibanding bukan penderita DM. Management efektif dari kedua penyakit menghendaki unsur – unsur yang sama termasuk deteksi dini, terapi terstandar dan terarah, serta pemberian obat yang efektif.

Kata kunci: Tuberkulosis, diabetes melitus, terapi

PENDAHULUAN

Tuberculosis (TB) adalah penyakit infeksi paru yang menjadi penyebab utama kesakitan dan kematian seluruh dunia dan merupakan problem kesehatan di negara dengan sosial ekonomi menengah ke bawah. TB sebagai penyebab kematian kedua dari penyakit infeksi dan menginfeksi 9,4 juta orang serta membunuh 1,7 juta di dunia setiap tahun (WHO, 2013). Di Indonesia TB menjadi penyebab kematian nomor dua tertinggi setelah Stroke dan menjadi

pembunuh nomor satu diantara penyakit menular (Balitbangkes, 2008). Penderita diabetes melitus (DM) berisiko lebih tinggi berkembang menjadi TB dibanding tanpa DM. Penelitian menunjukkan di negara dengan prevalensi DM meningkat, prevalensi TB juga meningkat. TB dan DM tergolong dalam 10 penyebab kematian utama di dunia pada negara dengan penghasilan menengah ke bawah. Beban kesehatan akibat TB akan meningkat sehubungan dengan meningkatnya prevalensi DM (Magee M.J, 2011).

Di Indonesia prevalensi DM semakin meningkat, hal ini dapat dilihat pada penelitian Riskesdas tahun 2007, prevalensi DM pada penduduk usia 15 tahun keatas di daerah urban sebesar 5,7%, dan pada tahun 2013 di daerah urban rural sebesar 6,9%. Toleransi glukosa terganggu (TGT) pada tahun 2007 sebesar 10,2% dan pada tahun 2013 sebesar 29,9%. Prevalensi TB berdasarkan kuesioner Riskesdas tahun 2007 (pernah di diagnosis tenaga kesehatan 12 bulan terakhir) sebesar 0,4%, dan pada tahun 2013 tetap 0,4%. Namun hasil prevalensi survei TB 2004 di Indonesia, berdasarkan konfirmasi laboratorium didapatkan TB 104 per 100.000 populasi, sementara hasil Riskesdas 2010 mengestimasi prevalensi sebesar 289 per 100.000 pada penduduk usia 15 tahun keatas.

International Diabetes Federation (2012) melaporkan penderita diabetes melitus (DM) berisiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi tuberculosis dibanding yang tidak DM yaitu sebesar 2,5 kali. Magee MJ (2011) menyatakan bahwa DM sebagai faktor risiko TB, dan dengan meningkatnya DM perlu memahami hubungan DM dan TB sebagai penentu prioritas kesehatan. Mekanisme DM menyebabkan peningkatan risiko infeksi TB initial atau inaktif menjadi TB progresif aktif belum dimengerti.

Beberapa penelitian menunjukkan dampak diabetes pada tuberculosis adalah terapi TB cenderung gagal dan penderita cenderung meninggal selama terapi dibandingkan yang bukan diabetes (IDF, 2012). Dalam penulisan ini ingin diketahui prevalensi DM pada tuberculosis, mekanisme berkembangnya DM menjadi TB serta masalah terapi TB-DM berdasarkan tinjauan pustaka 10 (sepuluh) tahun terakhir.

BAHAN DAN CARA

Review artikel dilakukan berdasarkan penelusuran pustaka melalui internet dan studi kepustakaan. Pencarian literatur menggunakan elektronik data base yang berasal dari PubMed, Google dan Mendeley. Kata kunci yang dipergunakan adalah diabetes melitus, tuberculosis dan terapi. Dipilih hasil penelitian, review, meta analisis 10 tahun terakhir dengan naskah

lengkap berbahasa Indonesia atau Inggris. Artikel yang dicari dalam studi kepustakaan meliputi artikel ilmiah hasil penelitian. Jumlah artikel yang didapat sejumlah 156 artikel. Kriteria artikel yang dipilih hanya yang terkait dengan judul penulisan yaitu prevalensi DM pada tuberculosis dan masalah terapi. Diantara 156 artikel, yang dieksklusi adalah yang tidak sesuai dengan topik seperti patogenesis diabetes, genetik, eksperimen dll, artikel tidak lengkap dan yang duplikasi, sehingga sisa artikel yang didapat sejumlah 41 buah.

HASIL

Prevalensi DM sebagai Faktor Resiko TB

Jeon CY, Murray MB (2008) berdasarkan sistematik review tahun 1965 sampai 2007 dari 13 studi populasi observasi (1.786.212 partisipan) dengan 17.698 kasus TB dari berbagai negara (Canada, India, Mexico, Rusia, Korea Selatan, Taiwan, Inggris, Amerika Serikat) mendapatkan berdasar *random effects metanalysis* dari studi kohort, DM meningkatkan risiko TB dengan RR 3,11 x (95% CI 2,27 – 4,26) dan dari case control yang bervariasi didapat OR berkisar 1,16 – 7,83. Amare H dkk (2013) yang melakukan studi cross sectional di rumah sakit rujukan di Ethiopia dengan jumlah sampel 236 pasien TB mendapatkan penderita DM berisiko 3 kali berkembang menjadi TB aktif dibanding yang tidak diabetes. Prevalensi suspek TB berdasar smear positif TB sebesar 6,2% diantara penderita DM. Pasien DM urban berisiko 5,5 kali (95%CI 1,07 – 28,2) menjadi TB aktif dibanding rural. Prevalensi risiko lebih tinggi pada penderita diabetes yang sudah menderita diabetes 10 tahun atau lebih 8,9 x (95%CI 1,8 – 58,1), yang mempunyai riwayat TB 13,4 x (95%CI 2,7 – 65,7), dan mempunyai kontak TB dalam keluarga 9,4 x (95%CI 1,8 – 48,5). Magee MJ (2011) dalam review menyatakan diantara 10 negara dengan prevalensi tertinggi TB ditemukan 11,4% kasus insiden TB akibat DM dan pada tahun 2030 diperkirakan meningkat menjadi sebesar 14,1%. Penelitian Alisyabahana B dkk yang dilakukan di klinik TB di Indonesia (Jakarta, Bandung) secara *prospective cohort study* didapatkan dari 634 pasien usia 15

tahun ke atas yang baru terdiagnosa TB dengan pemeriksaan laboratorium ditemukan yang menderita DM sebesar 14,8%

Harries AD (2010) dan Sen T (2009) menyatakan bahwa 95% pasien TB dan 70% pasien DM hidup di negara dengan ekonomi menengah kebawah. Dooley KE dkk (2009) dengan melakukan *prospective study* di daerah Tamil Nadu (India) pada 584 pasien TB usia ≥ 30 tahun yang dibagi 2 kelompok yaitu dengan DM dan tanpa DM, mendapatkan prevalensi pasien DM sebesar 14% diantara pasien TB dan pasien TB dengan DM berisiko kematian 2 kali lebih tinggi dibanding tanpa diabetes. Corona dkk (2013) dengan melakukan *prospective study* populasi di Southern Mexico mendapatkan prevalensi DM sebesar 29,63% pada 1262 pasien TB. Restrepo BI dkk (2011) pada *prospective study* 2005- 2007 melaporkan dari 233 penderita suspek TB usia > 20 tahun di klinik rujukan TB didapatkan insiden DM sebesar 39% pada pasien rujukan dari Texas dan 36% dari Mexico. Diantara pasien TB tersebut yang telah mengetahui dirinya menderita diabetes hanya 4,2% dari Mexico dan 19,4% dari Texas Selatan.

Penderita TB dengan diabetes cenderung terdapat pada usia lebih tua dan berat badan lebih atau obesitas. Kishan J (2010) mendapatkan dari 100 pasien yang mengidap DM dan TB di departemen tuberkulosis di Patiala (India), umumnya berusia 40 - 60 tahun dan sejumlah 57% telah mengetahui dirinya menderita DM sebelum di diagnosa TB dan hanya 11% yang mempunyai kadar glukosa darah terkontrol. Dua puluh persen (20%), mengetahui dirinya menderita DM saat di diagnosa TB.

Berdasarkan gambaran radiologis hanya 32 pasien yang mempunyai lesi typical, 68 lainnya atypical yaitu pada lobus bagian bawah, multi lobus, terdapat kavitas atau bayangan di luar hilus. Lin Y dkk (2012) mendapatkan hasil screening TB pada pasien DM di klinik jauh lebih tinggi dibandingkan dari populasi umumnya. Li L (2012) mendapatkan prevalensi DM pada pasien TB di 6 (enam) rumah sakit di China sebesar 12,4% dan diantaranya 9,7% telah mengetahui dirinya menderita DM. Prevalensi yang berasal dari urban (14%)

lebih tinggi dari rural (10,6%). Niazi A.K, & Kalra S (2012) dalam review menyampaikan bahwa kontrol diabetes yang tidak optimal menjadi predisposisi terjadinya TB. DM mengganggu imunitas pasien sehingga menjadi faktor risiko bebas untuk infeksi seperti TB. Dari beberapa studi menunjukkan 5 - 30% pasien TB menderita DM dan DM meningkatkan risiko TB 1,5 - 7,8 kali (Ruslami R, 2010). Santos B.R dkk (2013) dengan menggunakan data dari surveilans nasional Brazilia, mendapatkan prevalensi DM 5,4% (95% CI, 5,2 - 5,5%) diantara 84.691 kasus TB. Subjek TB yang menderita DM lebih banyak pada usia lebih tua.

Bailey (2011) melaporkan pada studi di Sao Paulo ditemukan DM sebagai comorbiditas pada 16% kematian TB. DM sebagai faktor berisiko 2 kali lebih tinggi terhadap kematian pada TB.

Buchary ZA (2008) dalam overview literatur 1990 - 2007 untuk Saudi Arabia mendapatkan DM sebagai salah satu faktor risiko mengembangkan TB aktif dengan OR 4,7 (95% CI 2,7 - 8,1). Sulaiman SAS (2013) mendapatkan 26,7% pasien menderita TB dan DM dari 1267 pasien TB di RS Pulau Pinang Malaysia. Berdasarkan hasil analisis multivariat didapat kelompok usia 46 - 60 tahun mempunyai OR 3,168, $p < 0,001$, dan usia > 60 tahun OR 2,524, $p < 0,001$ dibanding usia ≤ 30 tahun. Dobler dkk (2012) dalam penelitian kohort DM di Australia mendapatkan penderita DM berisiko TB 1,78 (95% CI 1,17 - 2,73). Pada DM yang menggunakan insulin berisiko TB 2,16 (95% CI 1,19 - 3,93).

Sen T (2009) dalam review artikel menyatakan di India prevalensi DM dan toleransi glukosa pada TB sebesar 4 - 20% dan 16 - 29%. TB di daerah urban 15,2% lebih tinggi daripada rural, kemungkinan akibat kondisi tinggal di daerah urban yang lebih padat. TB dengan DM lebih tinggi pada daerah dengan sosio ekonomi ke bawah. Balakrishnan S et al (2012) mendapatkan proporsi DM sebesar 44% pada 552 pasien TB usia 15 tahun keatas yang berobat di Unit TB Kerala India pada Juni dan Juli 2011. Jali M.V dkk (2013) yang melakukan skrining di *Department Diabetes Centre dan Pulmonary Medicine* mendapatkan dari 307 pasien yang terdiagnosis TB terdapat 9,7 %

yang merokok, 19,54% telah menderita Diabetes dan 15,96% merupakan kasus diabetes baru. Sebaliknya dari 4118 pasien diabetes terdapat 111 pasien menderita TB. Raghuraman S et al (2014), mendapatkan pada usia 18 tahun keatas prevalensi diabetes pada tuberkulosis sebesar 29% (telah terdiagnosis sebesar 20,7% dan kasus diabetes baru diketahui 8,3%). Diabetes dihubungkan dengan usia lebih tua, riwayat diabetes, konsumsi alkohol dan sputum positif. Indeks massa tubuh pada pasien diabetes dengan TB lebih tinggi dari TB tanpa diabetes namun tidak berbeda bermakna.

Patogenesis DM menjadi TB

Santos BR (2013) menyatakan respon imunologik yang menurun pada seseorang memudahkan berkembangnya penyakit infeksi termasuk Mycobacterium tuberculosis. Hiperglikemia menyebabkan gangguan fungsi netrofil dan monosit sehingga kemotaktik, fagositosis dan daya bunuh bakteri menurun. Kemungkinan penyebab meningkatnya insiden tuberkulosis paru pada pengidap diabetes akibat defek fungsi sel imun dan mekanisme pertahanan pejamu. Mekanisme yang mendasari terjadinya hal tersebut masih belum dapat dipahami hingga saat ini, meskipun telah terdapat hipotesis mengenai peran sitokin sebagai suatu molekul yang penting dalam mekanisme pertahanan manusia terhadap TB. Selain itu, ditentukan juga oleh aktivitas bakterisid leukosit yang berkurang pada pasien DM, terutama bagi mereka yang mempunyai kontrol gula darah yang buruk (Jeon C.Y, 2008). Diabetes dihubungkan dengan menurunnya imunitas selular, T lymphosit dan neutrofil. Menurunnya respon T-helper1 (Th1) cytokine, TNF alpha production, and IL-1 beta and IL-6 production terdapat pada TB-DM dibanding non DM. Th1 cytokines bersifat vital dalam mengontrol dan menghambat mycobacterium tuberculosis. Menurunnya jumlah dan fungsi T lymphosit mengakibatkan kerentanan diabetes berkembang menjadi TB. Fungsi macropag juga dihambat pada individu dengan diabetes akibat terjadinya gangguan produksi *reactive oxigen* spesies dan fungsi pagosit serta kemostatik.

Niazi (2012) dalam *review* menyatakan pasien TB-DM sering memperlihatkan gambaran kelainan radiologis di bagian lobus bawah dibanding non DM. DM tipe 1 berisiko lebih kuat menjadi TB, terutama pada DM tipe 1 dengan berat badan kurang dan kontrol glikemik yang jelek. Pasien TB dan DM mungkin lebih sering demam, *hemoptysis*, *lethargi*, *fatigue*, berat badan menurun, hilang nafsu makan dan gambaran radiologi yang *atypical*.

Faktor yang mempermudah terjadi TB paru pada DM adalah :

- Fisiokimia: hiperglikemia, hipoglikemia, asidosis menyebabkan tekanan osmosis ekstra cell meningkat, sel dehidrasi (+), fagositosis menurun, adanya penetrasi kuman, angiopati.
- Kekebalan menurun: pada DM terjadi gangguan metabolisme protein, kadar kortisol plasma meningkat, benda keton meningkat, asidosis, aktifitas fagositosis makropag dan imunitas humoral menurun

DM dan Masalah Terapi TB

Corona dkk (2013) dalam penelitiannya menyatakan bahwa pasien yang menderita TB-DM mempunyai manifestasi klinis yang lebih berat dibanding tanpa DM seperti *caviti* OR 1,8 (95% CI 1,35 – 2,41), *conversion* sputum tertunda OR 1,51 (95% CI 1,09 – 2,1), kegagalan terapi yang lebih tinggi OR 2,93 (1,18 – 7,23), *recurrence* HR 1,76 (95% CI 1,11 – 2,79) dan *relapse* HR 1,83 (95% CI 1,04 – 3,23). Kebanyakan reinfeksi kedua akibat bakteri dengan *genotype* yang sama, hanya 19,23% dengan strain yang berbeda. Alisyahbana dkk (2007) mendapatkan pasien DM- TB mempunyai gejala (*symptom*) lebih banyak, namun pemeriksaan darah (Hb, *bloodcount*, *C-reactive protein*), bakteriologik dan radiologik tidak menunjukkan keadaan yang lebih berat. Setelah pengobatan 2 bulan hasil pemeriksaan sputum mikroskopis yang positif lebih tinggi pada yang diabetes (18.1% vs. 10.0%). Setelah 6 bulan terapi pada pasien TB dengan DM, 22,2% kultur spesimen sputum masih positif untuk M

tuberculosis, odds ratio 7,65 (95% CI 1,89 – 30,95, $p = 0,004$). Singla R (2006) mendapatkan dalam penelitian pada kelompok TB yang DM ditemukan smear BTA positif 65,2% dibanding kelompok TB yang tidak DM sebesar 54,1%. Tidak ada perbedaan bermakna dari hasil terapi diantara kedua kelompok. Sen T (2009) menyatakan setelah terapi TB 50% mempunyai kenormalan toleransi glukosa kembali. Beberapa peneliti berpendapat ada hubungan antara derajat beratnya penyakit TB terkait dengan keabnormalan toleransi glukosa.

Ethiopian national drug resistance survey (2005) melaporkan prevalensi multidrug resisten sebesar 1,6% pada kasus TB baru dan 15,3% pada *retreatment*. Dobler CC dkk (2012) menyatakan risiko kegagalan terapi TB lebih besar terdapat pada diabetes yang diterapi dengan insulin. Pada TB-DM diberikan insulin bila keadaan infeksi TB berat, hilangnya fungsi pankreas akibat defisiensi endokrin pankreas dan pada tuberkulosis pancreatitis. Cara penggunaan insulin dimulai dengan dosis rendah, dinaikkan secara bertahap. Penggantian terapi ke oral anti diabetik (OAD) tidak boleh mendadak, insulin diturunkan seiring dengan menaikkan OAD secara bertahap. Biguanid tak dianjurkan karena meningkatkan keluhan TB seperti nafsu makan menurun, berat badan menurun, dan malabsorpsi glukosa (PDPI 2011, Dobler 2012).

Penderita TB dengan DM agak lebih sukar diobati. Orang dengan diabetes yang mendapat terapi TB lebih mudah gagal dalam terapi dan cenderung meninggal selama terapi dibanding yang bukan DM. Keterkaitan TB dan DM menghendaki intervensi pada kedua penyakit. Untuk meningkatkan deteksi dan mencegah diabetes atau tuberkulosis terkait komplikasi maka orang diabetes harus dicek apakah menderita tuberkulosis, demikian juga orang tuberkulosis harus dicek apakah menderita DM (IDF, 2012). Penderita diabetes dengan kontrol glukosa jelek cenderung menderita tuberkulosis. Terapi TB harus diarahkan ke penurunan glukosa darah, jadi perlu manajemen yang terintegrasi untuk mengontrol glukosa darah. Magee (2011) dalam review dari beberapa penelitian

menunjukkan prevalensi multi drug resisten (MDR) TB lebih tinggi diantara TB - DM, tetapi tidak jelas apakah sebagai *primary resistant* atau *acquired resistant*, karena data masih terbatas tentang dampak TB dan terapinya pada insiden DM serta management. Kombinasi obat TB dengan obat DM merupakan hal yang harus diperhatikan, karena dapat menyebabkan level rifampicin lebih rendah, kemungkinan akibat absorpsi rifampicin berkurang sehingga berdampak terhadap hasil terapi dan berpotensi menyebabkan kegagalan terapi dan atau *acquired resistant*. Rifampicin adalah suatu *inducer potent* pada sistem enzim *cytochrom P-450* dan sistem transport pada P-glikoprotein di hati dan intestinal yang menghasilkan interaksi sejumlah obat yang significant. Rifampicin meningkatkan metabolisme beberapa obat oral hipoglikemia seperti sulfonil urea dan biguanide dengan peningkatan *clearance* dan menurunnya level dalam plasma sehingga bisa menimbulkan hyperglikemia. Eksposure terhadap rifampicin 2 kali lebih rendah pada pasien TB dengan DM dibanding pasien TB tanpa DM. Karena penggunaan rifampicin sebagai Obat Anti Tuberkulosis (OAT) akan mengurangi efektifitas atau deaktivasi obat oral anti diabetes (Sulfonil urea) maka dosis obat oral anti diabetes perlu ditingkatkan. Isoniacid sebaliknya dari rifampicin, menghambat metabolisme oral hipoglikemik dan meningkatkan level dalam plasma, menghambat pembebasan insulin dari pankreas sehingga dapat terjadi hyperglikemia, jadi dosis insulin harus disesuaikan. *Dipeptidylprotease inhibitors* (gliptin) kemungkinan menurunkan *immunocompetence* karena mekanisme reaksinya, jadi akan mengganggu hasil terapi TB. DM dapat menyebabkan komplikasi retinopati pada mata, penggunaan etambutol harus dipertimbangkan dengan baik karena mempunyai komplikasi terhadap mata yaitu penglihatan menjadi berkurang. Gangguan penglihatan ini akan kembali normal dalam beberapa minggu setelah etambutol dihentikan (Baker M.A, 2011 dan Bailey S.L., 2011, PDPI 2011)

Pada TB-DM penting menormalkan kadar glukosa darah melalui diet, olah raga dan obat-obatan. Perlu diet cukup kalori dan tinggi protein yang disesuaikan dengan

kebutuhan penderita karena dibutuhkan untuk efek anabolik. Dengan terkontrolnya kadar glukosa darah maka fungsi leukosit akan normal kembali, reaksi imunitas kembali normal, dan mikroangiopati akan berkurang. Juga kadar asam lemak bebas, gliserol dan asam amino yang merupakan media pertumbuhan kuman TB menjadi menurun (Corona M.E.J, 2013, PDPI, 2011).

Niazi A.K & Kalra S (2012) dalam *review* obat yang digunakan untuk mengobati TB (khususnya rifampicin dan isoniazid) menyatakan dengan adanya interaksi obat anti tuberkulosis dengan obat oral anti diabetik akan menuju ke arah kontrol glukosa suboptimal. Hal yang sama terjadi pada saat obat oral anti diabetik yang berinteraksi dengan obat anti TB dan menurunkan efisiensi. *Multi drug resistant* pada TB dengan DM mempunyai odds ratio 2,1 kali lebih tinggi dibanding tanpa DM. DM dapat mengubah farmakokinetik beberapa obat anti TB. Efikasi obat anti TB pada umumnya tergantung pada konsentrasi dalam plasma yang merupakan efek negatif terhadap DM. Terjadinya perubahan pada level plasma sehubungan dengan adanya perbedaan absorpsi, distribusi, metabolisme dan atau ekskresi pada penderita TB yang menderita diabetes. Rendahnya level plasma obat anti TB dalam penggunaan bersamaan obat DM dihubungkan dengan terjadinya resistensi obat tsb. Baker dkk (2011) dalam *systematic review* menyatakan Diabetes meningkatkan risiko kegagalan dan kematian serta *relapse* tuberkulosis. Pasien TB dengan DM berisiko kegagalan selama terapi TB dengan RR 1.69 (95% CI, 1,36 - 2,12), risiko kematian 4.95 (95% CI, 2,69 - 9,10). Diabetes juga meningkatkan risiko *relapse* RR, 3.89 (95% CI, 2,43 - 6,23).

Bukhary ZA (2008) mengatakan pasien TB dengan DM mempunyai jumlah bacil lebih tinggi dalam sputum. Kultur masih sering positif pada 2 bulan setelah terapi TB, dan *rate* yang tinggi dari *multi drug resistance mycobacterium* serta gambaran radiografi yang atypical. Namun Bailey (2011) dan Sulaiman SAS (2013) menyatakan tidak ada perbedaan *outcome* terapi antara 2 kelompok TB-DM dibanding TB tanpa DM. *Outcome* terapi TB yang sukses antara kedua kelompok tidak berbeda

bermakna sebesar TB-DM 76,3%, hanya TB 78,3% ($p=0,514$). Santos (2013) menyatakan pada pasien TB dengan DM setelah diterapi, smear sputum masih positif OR= 1,42 (95% CI 1,26 - 1,60) dibanding kontrol, cenderung meninggal akibat TB dengan OR=1,44 (95% CI 1,03 - 2,01). Restepro BI (2011), menyatakan bahwa pasien diabetes dengan infeksi TB latent harus diberi terapi profilaksis.

PEMBAHASAN

Dari beberapa studi di atas menunjukkan prevalensi pasien TB menderita DM sebesar 5,4 - 44,0 %. Penderita DM berisiko menjadi TB, hal ini sesuai dengan yang disampaikan Baghaei (2013) bahwa dari beberapa hipotesis menyebutkan DM menyebabkan terjadinya *depression* imunitas *cellular*, disfungsi *macrophage alveolar*, menurunnya interferon γ , adanya mikroangiopati pulmonar dan defisiensi micronutrien. Santos BR dkk (2013) menyatakan respon imunologik yang menurun seperti pada hiperglikemia memudahkan berkembangnya penyakit infeksi seperti *Mycobacterium tuberculosis*. Jadi pengontrolan glukosa darah melalui diet, olahraga dan obat-obatan sangat penting, selain mencegah komplikasi DM, juga mencegah terjadinya infeksi TB.

DM merupakan faktor risiko TB maka pada pasien DM perlu dilakukan skrining TB dan perlu diberikan terapi profilaksis untuk infeksi TB yang latent. Agar pasien DM dengan TB mau diberi terapi profilaksis perlu adanya kesadaran pasien akan risiko TB dan spesialis harus mendiskusikan kepada mereka tentang risiko potensial dan keuntungan mendapatkan terapi TB profilaksis (Restepro 2011, Menzies 2011 dan CDC 2011).

Sebagian besar penderita TB tidak mengetahui dirinya menderita DM seperti yang dilaporkan Restepro dkk (2011), dari 36% pasien DM pada TB hanya 4,2% yang mengetahui dirinya menderita DM. Laporan Riskesdas 2007 menunjukkan dari prevalensi DM 5,7% di daerah urban Indonesia, hanya 1,5% yang mengetahui dirinya menderita diabetes. Pada Riskesdas 2013 prevalensi DM urban rural sebesar 6.9 %, hanya 2,4%

yang telah terdiagnosis DM (Balitbangkes, 2013). Karena itu deteksi dini pasien DM pada TB sangat diperlukan. RaghuramanS (2014) menyatakan bahwa skrining rutin DM pada pasien TB akan membantu mendeteksi dini DM dan pre DM, sehingga pencegahan awal dapat dimulai awal dan efektif. Pemerintah India telah merekomendasikan bahwa pasien TB harus segera di skrining DM. WHO melaporkan incidence TB di dunia 122 kasus per 100.000 penduduk, terbanyak di Asia (58%) dan Afrika (27%). Di Indonesia prevalensi TB cukup tinggi yaitu sebesar 289 per 100.000 penduduk usia 15 tahun keatas (Balitbangkes, 2010). Diharapkan usaha yang dilakukan oleh Program berupa konsensus pengelolaan TB-DM di fasilitas kesehatan yang disahkan Menteri Kesehatan pada bulan Agustus tahun 2015 dapat berjalan dengan baik pada masa selanjutnya. Skrining DM pada TB dan skrining TB pada DM harus dapat dilaksanakan di fasilitas kesehatan. Penelitian- penelitian di atas menekankan pentingnya skrining rutin dua arah yaitu pemeriksaan DM pada penderita Tuberkulosis dan pemeriksaan TB pada penderita DM, hal ini sesuai anjuran *World Health Organization* dan *International Union against Tuberculosis and Lung diseases*.

Alisyahbana (2007) dan Restrepo (2011) mendapatkan penderita TB dengan diabetes cenderung pada usia lebih tua dan berat badan lebih atau obesitas. Usaha penurunan berat badan sangat penting pada penderita DM, karena kegemukan cenderung meningkatkan glukosa darah. Glukosa darah yang tinggi menghambat penyembuhan terapi TB. Raghuraman S (2014) juga mendapatkan prevalensi TB-DM lebih tinggi pada usia tua, namun cenderung *underweight*. Dengan meningkatnya usia harapan hidup, maka jumlah kasus diabetes juga akan meningkat dan perlu peningkatan pelayanan kesehatan untuk penduduk usia tua.

Baker dkk (2011) menyatakan Diabetes meningkatkan risiko kegagalan dan kematian serta relapse tuberkulosis. Jadi pada pasien tuberkulosis perlu deteksi DM, mengontrol glukosa darah dan mengontrol hasil terapi. Pada pasien yang menderita diabetes melitus, selama menjalani

pengobatan tuberkulosis, harus rajin mengontrol kadar gula darah karena penggunaan rifampisin sebagai Obat Anti Tuberkulosis (OAT) akan mengurangi efektifitas obat oral anti diabetes sehingga dosis obat oral anti diabetes perlu ditingkatkan. Singla (2006) dan Corona (2013) juga mendapatkan bahwa kegagalan terapi lebih tinggi pada TB dengan DM, dan menyatakan kontrol glukosa darah dan kontrol HbA1C sangat diperlukan, karena dengan meningkatnya glukosa darah membuat obat TB bekerja tidak optimal.

TB merupakan problem kesehatan utama dan multi drug resisten TB (resisten isoniazide dan rifampicin) adalah tinggi, yaitu 6% pada kasus baru dan 26% pada kasus retreatment yang dinilai MDR-TB (WHO, 2011). Niazi A.K & Kalra S (2012) mendapatkan *Multi drug resistant* pada TB dengan DM mempunyai odds ratio 2,1 kali lebih tinggi dibanding tanpa DM. Jadi DM pada TB meningkatkan terjadinya MDR.

Li L (2012) mendapatkan prevalensi DM pada TB lebih tinggi di urban dari rural. Hal ini sesuai dengan penelitian Stevenson CR (2007) insidene TB lebih tinggi di daerah urban karena kehidupan urban yang padat huni, namun kemungkinan juga akibat meningkatnya prevalensi diabetes didaerah urban.

Pemegang program untuk DM dan TB perlu meningkatkan promosi kesehatan, mencanangkan gaya hidup sehat dengan diet sehat, menghindari rokok dan alkohol, meningkatkan aktifitas gerak dan menganjurkan *follow up* pengontrolan glukosa darah sehingga mencegah DM menjadi TB.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Penderita DM berisiko TB 1,5 – 8,9 kali dibanding tanpa DM. Prevalensi DM pada TB berkisar 5,4 % – 44,0 %. Hiperglikemia pada penderita diabetes menurunkan respon imunologik sehingga memudahkan terjadinya infeksi tuberkulosis paru. Pasien yang menderita TB-DM lebih sering mempunyai manifestasi klinis yang lebih berat dibanding tanpa DM, konversi

sputum yang tertunda, kegagalan terapi yang lebih tinggi, *recurrence* dan *relapse* yang lebih tinggi. Pada TB-DM penting menormalkan (mengontrol) kadar glukosa darah melalui diet, olah raga dan obat-obatan sehingga mempercepat penyembuhan. Kombinasi obat TB dengan obat DM harus diperhatikan, karena dapat menyebabkan terjadinya hiperglikemia dan atau menurunnya efektifitas obat TB.

Saran

Meningkatnya prevalensi TB pada penderita DM merupakan tantangan baru untuk melakukan program TB secara global dan terpadu. Tingginya prevalensi DM pada TB menghendaki pendekatan penanganan kerjasama yang terpadu dan multidisiplin antara pemegang program DM dan TB, petugas kesehatan di fasilitas kesehatan dan masyarakat. Perlu penelitian dan pengembangan strategi kebijakan untuk pencegahan dan *guideline* serta terapi khusus untuk pasien yang menderita ke dua penyakit tersebut. Kebijakan program diperlukan untuk melakukan skrining pemeriksaan glukosa darah pada pasien TB, dan pemeriksaan TB pada pasien DM. Agar sasaran manajemen efektif untuk TB - DM maka perlu dilakukan deteksi dini, membuat *guideline* standart terapi dan menyediakan obat-obatan yang efektif di masyarakat. Anjuran diet (tinggi kalori dan protein), olahraga dan obat-obatan untuk penderita TB-DM perlu ditingkatkan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Kepala Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar dan petugas perpustakaan Badan Litbangkes yang telah memfasilitasi dalam penulisan makalah ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alisjahbana B., Sahiratmadja E., Nelwan J., et al. (2007) The Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on the Presentation and Treatment Response of Pulmonary Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 45 (4): 428-35.
- Amare H., Gelaw A., Anagaw B. and Gelaw B. (2013) Smear positive pulmonary tuberculosis among diabetic patients at the Dessie referral

- hospital, Northeast Ethiopia. *Infectious Diseases of Poverty*, 2 (6): 90- 96 .
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI (2008) *Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007*. Jakarta: Kementerian Kesehatan, R.I. Jakarta
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI. (2011) *Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2010*. Jakarta: Kementerian Kesehatan, R.I. Jakarta
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI (2013) *Pokok-Pokok Hasil Riskesdas 2013*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Baghaei P., Marjani M., Javanmard P., Tabarsi P., and Masjedi M.R. (2013) Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies. *J Diabetes Metab Disord.* 12 (58): 201 -207.
- Baker M.A., Harries A.D., Yeon Y.J., Hart J.E., Kapur A., et al. (2011) The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Medicine*, 9 (81): 321- 327.
- Bailey S.L., Grant P. (2011) The Tubercular Diabetic: the Impact of Diabetes Mellitus on Tuberculosis and Its Threat To Global Tuberculosis Control. *Clinical Medicine*, 11 (4): 344-7.
- Balakrishnan S., Vijayan S., Nair S., Subramoniapillai J., Mrithyunjayan S., et al. (2012) High Diabetes Prevalence among Tuberculosis Cases in Kerala, India. *PLoS ONE* 7(10): e46502. doi:10.1371/journal.pone.0046502
- Bukhary ZA. (2008) Rediscovering the Association Between Tuberculosis and Diabetes Mellitus: A Perspective. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 3 (1): 1-6.
- Centers for Disease Control and Prevention Division of Tuberculosis (2011). Treatment. Tersedia dari <www.cdc.gov/tb/topic/treatment> [Access 3 Januari 2015]
- Corona M.E.J., Hervert L.P.C., Garcia L.G., Reyes L.F., Sanchez G.D., Valley M.B et al. (2013) Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post- treatment outcomes. *Thorax*, 68 (3): 214-220.
- Dooley KE, Tang T, Golub JE, Dorman SE, Cronin W. (2009) Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med.* 80 (4): 634-9.
- Dobler CC, Flack JR, Marks GB. (2012) Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study. *BMJ Open* 2: e000666 doi:10.1136/bmjopen-2011-000666
- Harries AD, Murray MB, Jeon CY, Ottmani SE, Lonnroth K, Barreto ML, et al. (2010) Defining the research agenda to reduce the joint burden of disease from diabetes mellitus and tuberculosis. *Trop Med Int Health*, 15: 659-63.
- IDF. (2012) *Diabetes and Tuberculosis*. Diabetes Atlas. Sixth edition. (Internet) Tersedia dari: <<http://www.idf.org/Diabetes Atlas>> [access 23 Juni 2014]

- Jali M.V., Mahishale V.K., Hiremath M.B. (2013) Bidirectional Screening of Tuberculosis Patients for Diabetes Mellitus and Diabetes Patients for Tuberculosis. *Diabetes Metab J.* 37 (4): 291–295.
- Jeon C.Y., Harries A.D., Baker M.A., Hart J.E., Kapur A., Lönnroth K., et al. (2010) Bidirectional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review. *Trop Med Int Health*, 15:1300-1314.
- Jeon C.Y., Murray M.B. (2008) Diabetes Mellitus Increases the Risk of Active Tuberculosis: A Systematic Review of 13 Observational Studies. *PLoS Med.* 5 (7): e152. doi:10.1371/journal.pmed.0050152.
- Kishan J., Garg K. (2010) Tuberculosis And Diabetes Mellitus: *Journal of Tuberculosis, Lung Diseases & HIV/AIDS*, VII (2): 34–38.
- Li L., Lin Y., Mi F., Tan S., Liang B., Guo C., Shi L. dkk.(2012) Screening of patients with tuberculosis for diabetes mellitus in China. *Tropical Medicine and International Health*, 17 (10): 1294–1301.
- Lin Y., Li L., Mi F., Du J. et al. (2012) Screening patients with diabetes mellitus for tuberculosis in China. *Trop Med Int Health*, 17 (10):1302-8.
- Magee M.J., Blumberg H.M., Narayan K.M.V. (2011). Commentary: Co-occurrence of tuberculosis and diabetes: new paradigm of epidemiological transition. *Int. J. Epidemiol.* 40 (2): 428-431.
- Menzies D., Jhdali H.A., Otaibi B.A (2011). Recent developments in treatment of latent tuberculosis infection. *Indian J Med Res*, 133(3): 257–266.
- Niazi A.K, Kalra S. (2012) Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycaemic control. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 11 (28): doi :10: 1186/2251-6581-11-28
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (2011). Tuberculosis: Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Indah Offset Citra Grafi ka.
- Raghuraman S., Vasudevan K.P., Govindarajan S., Chinnakali P., Panigrahi K.C. (2014) Prevalence of diabetes mellitus among tuberculosis patients in Urban Puducherry. *North Am J Med Sci*, 6 (1):30-34.
- Restrepo B.I., Camerlin A.J., Rahbar M.H., Wang W., et al. (2011) Crosssectional assessment reveals high diabetes prevalence among newly –diagnosed tuberculosis cases. *Bulletin of the World Health Organization*, 89: 352-359.
- Ruslami R., Aarnoutse R.E., Alisjahbana B., Van Der Ven AJAM, Van Crevel R: (2010) Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. *Trop Med & Int Health* 2010, 15:1289–1299.
- Santos B.R, Locatelli R , Horta B.L et al. (2013) Socio-Demographic and Clinical Differences in Subjects with Tuberculosis with and without Diabetes Mellitus in Brazil – A Multivariate Analysis. doi: 0.1371/journal.pone.0062604
- Sen T., Joshi S.R., Udawadia Z.F.. (2009) Tuberculosis and Diabetes Mellitus : Merging Epidemics. *JAPI*, 57: 399 – 401.
- Singla R., Khan N., Al-Sharif N., Ai-Sayegh M.O., Shaikh M.A., Osman M.M. (2006) Influence of diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary TB patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 10 (1): 74-79.
- Stevenson C.R., Forouhi N.G., Roglic G., Williams B.G., Lauer J.A., Dye C., and Unwin N. (2007) Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence. *BMC Public Health.* 7: 234- 241.
- Sulaiman S.A.S., Khan A.H., Muttalif A.R, Hassali M.A., Achmad N., Iqbal M.S. (2013) Impact of Diabetes Mellitus on Treatment Outcomes of Tuberculosis Patients in Tertiary Care Setup. *Am J Med Sci.* 345 (4):321-325.
- World Health Organization(2011) *WHO report. Global tuberculosis control 2011.* Geneva: World Health Organization.
- WHO (2013) The top 10 causes of death (Internet). Tersedia dari <
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/html>>[Access 12 Desember 2014]
- World Health Organization (2013) *WHO report. Global tuberculosis report 2013.* Geneva: World Health Organization.