

JURNAL
RESPIROLOGI
INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Pengaruh Pemberian Polifitofarmaka Terhadap Perbaikan Derajat Kontrol Asma Melalui Penurunan Eosinofil dan Interleukin-13 Pasien Asma Stabil yang Tidak Terkontrol

Perbedaan Kadar TGF- β Pada Pasien Pasca TB Paru Dengan dan Tanpa Riwayat Merokok di RSUP H. Adam Malik Medan

Diabetes Mellitus Tipe 2 dan Risiko Terjadinya Hemoptisis Pada Tuberkulosis Paru: Kajian Kasus Kontrol

Proporsi Mutasi Gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dari Biopsi Jaringan dan Plasma ctDNA Pada Adenokarsinoma Paru

Gambaran dan Evaluasi Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat pada Pasien Diabetes Melitus dan Non-Diabetes Melitus di RSUD Arifin Achmad

Pengaruh *Exercise* Berjalan Berbasis Pedometer Terhadap Kekuatan Otot *Quadriceps*, Kualitas Hidup, *Benefit* dan *Cost* Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil

Korelasi qSOFA dan NLR Terhadap Kadar Prokalsitonin Untuk Memprediksi Luaran Pasien Sepsis Pneumonia di RSUP dr. M. Djamil Padang

Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap *Coronavirus Disease* 2019 (Covid-19)

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas
Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan
Jamal Zaini
Farih Raharjo
Mia Elhidsi
Ginangjar Arum Desianti
Irandi Putra Pratomo
Fanny Fachrucha

Sekretariat

Yolanda Handayani
Suwondo
SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI
No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung
Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845
Email : editor@jurnalrespirologi.org
Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)
Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respiriologi Indonesia

Akreditasi A
Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan
Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia
Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015
Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 40, NOMOR 3, Juli 2020

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Pengaruh Pemberian Polifitofarmaka Terhadap Perbaikan Derajat Kontrol Asma Melalui Penurunan Eosinofil dan Interleukin-13 Pasien Asma Stabil yang Tidak Terkontrol 130
Aditya Sri Listyoko, lin Noor Chozin, Susanthy Djajalaksana
- Perbedaan Kadar TGF- β Pada Pasien Pasca TB Paru Dengan dan Tanpa Riwayat Merokok di RSUP H. Adam Malik Medan 139
Shilvanna Litania, Amira P. Tarigan, Fajrinur Syarani
- Diabetes Mellitus Tipe 2 dan Risiko Terjadinya Hemoptisis Pada Tuberkulosis Paru: Kajian Kasus Kontrol 144
Widhy Yudistira Nalapraya, Jaka Pradipta, Muhammad Ikhsan Mokoagow, Erlina Burhan
- Proporsi Mutasi Gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dari Biopsi Jaringan dan Plasma ctDNA Pada Adenokarsinoma Paru 150
Hendra Taufik, Noni Novisari Soeroso, Setia Putra Tarigan, Erna Mutiara
- Gambaran dan Evaluasi Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat pada Pasien Diabetes Melitus dan Non-Diabetes Melitus di RSUD Arifin Achmad 156
Dani Rosdiana, Dewi Anggraini, Indra Yovi, Marlina Tasril
- Pengaruh *Exercise* Berjalan Berbasis Pedometer Terhadap Kekuatan Otot *Quadriceps*, Kualitas Hidup, *Benefit* dan *Cost* Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil 163
Jatu Aviani, Suradi, Ana Rima Setijadi
- Korelasi qSOFA dan NLR Terhadap Kadar Prokalsitonin Untuk Memprediksi Luaran Pasien Sepsis Pneumonia di RSUP dr. M. Djamil Padang 173
Ibnu Arief Dafitri, Oea Khairsyaf, Irvan Medison, Yessy S. Sabri
- ### Tinjauan Pustaka
- Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) 182
Widya Wasityastuti, Andika Dhamarjati, Siswanto

Gambaran dan Evaluasi Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat pada Pasien Diabetes Melitus dan Non-Diabetes Melitus di RSUD Arifin Achmad

Dani Rosdiana¹, Dewi Anggraini², Indra Yovi³, Marlina Tasril¹

¹KJF/KSM Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Riau, RSUD Arifin Achmad, Pekanbaru

²KJF Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru

³KJF/KSM Pulmonologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau, RSUD Arifin Achmad, Pekanbaru

Abstrak

Latar Belakang: Diabetes melitus (DM) dapat meningkatkan risiko reaktivasi tuberkulosis dan kejadian tuberkulosis resisten obat (TBRO). Prevalens DM yang tinggi di provinsi Riau mengancam situasi TBRO. Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Arifin Achmad sudah menjadi rumah sakit rujukan untuk kasus TBRO sejak tahun 2014 sehingga pengobatan TBRO terutama pada pasien DM memerlukan evaluasi luaran dan efek samping yang muncul selama pengobatan. Evaluasi tersebut perlu dibandingkan dengan pasien TBRO non-DM. Tujuan dari penelitian ini untuk mengevaluasi dan menganalisis karakteristik pasien, konversi pemeriksaan basil tahan asam (BTA) atau kultur, efek samping obat dan hasil pengobatan.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru pada April-Oktober 2018. Sampel penelitian ini adalah semua pasien TBRO dari tahun 2014 hingga 2017. Penelitian ini dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok DM dan non-DM, kemudian dilakukan analisis perbedaan terhadap kedua kelompok tersebut.

Hasil: Jumlah sampel pada penelitian ini sebanyak 113 pasien TBRO yang menjalani pengobatan TBRO dan 61% pasien berjenis kelamin laki-laki. Data awal didapatkan 26,5% pasien TBRO memiliki komorbid DM dan efek samping mual muntah merupakan yang terbanyak dialami oleh semua subjek penelitian. Pada kelompok TBRO DM didapatkan kadar gula darah terkontrol 33,3%, efek samping berat mencapai 16,7%, konversi pada bulan kedua 40% serta pasien selesai pengobatan atau sembuh mencapai 30%.

Kesimpulan: Sebanyak 26,5% pasien TBRO mengalami komorbid DM. Tidak ditemukan perbedaan presentase efek samping obat yang muncul, konversi BTA pada bulan kedua dan hasil pengobatan antara kelompok TBRO DM dengan TBRO non-DM. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 156-62*)

Kata kunci: TBRO, diabetes melitus, efek samping obat, konversi, luaran

Profile and Evaluation of Multi Drugs Resistant Tuberculosis in Diabetes and Non-Diabetes Mellitus Patient at RSUD Arifin Achmad

Abstract

Backgrounds: Diabetes mellitus (DM) increases the risk of reactivation of tuberculosis included multi-resistant drug tuberculosis (MDR-TB). This situation is threatening Riau province due to the high prevalence of DM. Since 2014 Arifin Achmad Hospital as a referral hospital of MDR-TB management. It's treatment especially in DM patients, requires an evaluation of both outcome and side effects. This evaluation needs to be compared with non-DM MDR TB patients. The aim of this study was to evaluate and analyse patient's characteristic, conversion of smear or culture, drugs side effect and treatment outcome.

Methods: This is a cross sectional retrospective study in RSUD Arifin Achmad Pekanbaru on April-October 2018. Sample of this study were all patients from 2014 – 2017. This study was divided into 2 groups, namely the DM and non-DM groups, then analysed the differences between the two groups

Results: There were 113 MDR TB patients had its treatment, which 61% of the patients were male. Baseline data show 26.5% of MDR TB patients have comorbid DM. The most common side effects were nausea and vomiting (100%) in all subjects. In the MDR TB DM group, we found included: well controlled plasma glucose level was 33.3%, severe side effects was 16.7%, conversion in the second month 40% and cured or complete treatment was 30%.

Conclusions: As many as 26,5% of MDR TB patients had DM comorbidity. There were no differences in the percentage of drugs side effects, smear conversion in the second month and treatment outcome between MDR TB DM and MDR TB non-DM group. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 156-62*)

Key words: MDR-TB, diabetes mellitus, drugs side effects, conversion, outcome

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) masih menjadi persoalan kesehatan global. *World Health Organization* (WHO) menyatakan penyakit ini sebagai *global health emergency*, karena terdapat 10,4 juta kasus TB atau dengan kata lain terdapat 142 kasus per 100.000 penduduk pada tahun 1992.¹ Berdasarkan data epidemiologi, Asia Timur dan Asia Selatan-Tenggara menyumbang 46% kasus TB, India 27% kasus, Cina dan Indonesia 10% kasus TB. Sejarah pengobatan TB mengalami perkembangan pesat jenis maupun paduan obat.

Pada abad 19 banyak pasien TB meninggal tetapi sejak ditemukan antibiotik Streptomisin tahun 1944, dilanjutkan *para-aminosalicylic acid* (PAS) dan Isoniazid membuat hasil terapi TB menjadi lebih bagus. Penemuan Rifampisin menjadi kunci pengobatan karena dapat mengurangi lama pengobatan hingga 6 bulan. Resistensi yang muncul terhadap rifampisin menimbulkan masalah baru karena durasi pengobatan lebih lama sehingga efek toksisitas pengobatan juga meningkat.^{2,3}

Penggunaan antibiotik yang tidak bijak dapat menyebabkan terjadi resistansi terhadap antibiotik. Kasus TBRO diperkirakan terdapat 580.000 kasus dengan 250.000 kematian secara global hingga tahun 2016. Data WHO tahun 2018 melaporkan Indonesia berada di peringkat ke-7 kasus TBRO.¹ Tingkat keparahan TBRO mencapai puncak dalam 15 tahun terakhir sehingga dinyatakan sebagai pandemi global dan semakin diperburuk dengan kasus *Human Immunodeficiency Virus-Acquired Immunodeficiency Syndrome* (HIV-AIDS) terutama di negara-negara Afrika Selatan dan Sub Sahara.⁴

Infeksi DM dapat meningkatkan risiko tiga kali lipat terhadap infeksi TB. Pasien DM akan mudah terinfeksi akibat mudah reaktivasi dari fase laten menuju aktif dibandingkan non-DM.⁵ Provinsi Riau dengan prevalens DM peringkat ke tiga di Indonesia menghadapi beban ganda terhadap infeksi TB terutama TBRO. Kasus TBRO yang ditemukan di Provinsi Riau lebih dari 100 kasus positif dan beberapa kasus sedang menjalani pengobatan

hingga akhir tahun 2017. Kasus TBRO menimbulkan masalah secara pengobatan, keberhasilan pengobatan dan pembiayaan yang mahal meskipun kuantitas TBRO tidak sebanyak kasus Tuberkulosis Sensitif Obat (TBSO).

Penelitian yang dilakukan oleh Rifat dkk di Bangladesh⁶ menyatakan bahwa DM dapat menjadi faktor risiko terjadi TBRO selain merokok dan riwayat pengobatan TB. Koinfeksi TBRO-DM dapat menyebabkan hasil pengobatan menurun yang disebabkan karena waktu konversi lebih lama serta efek samping berat yang dialami selama pengobatan. Efek samping pengobatan TBRO sangat bervariasi akibat penggunaan antibiotik lebih dari 4 macam dan dalam jangka waktu lama. Rosdiana melaporkan sebuah laporan kasus seorang pasien koinfeksi TBRO-DM mengalami beberapa kali episode efek samping yang berat selama 2 tahun pengobatan TBRO hingga memerlukan perawatan intensif.⁷

Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Arifin Achmad sebagai rumah sakit pelayanan TBRO layanannya sejak tahun 2014. Paduan terapi *multi-drugs* menimbulkan efek samping bervariasi mulai ringan hingga berat dan hingga saat ini belum ada evaluasi lebih lanjut terhadap efek samping yang muncul, pola konversi kuman serta keberhasilan terapi (*outcome*) terutama pada kelompok pasien DM di Riau.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif potong lintang (*cross sectional*) di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru, Riau bulan April hingga Oktober 2018. Penelitian ini bertujuan mengetahui karakteristik pasien, efek samping obat TBRO, konversi BTA atau biakan dan luaran pasien TBRO pada kelompok DM dan non-DM. Sampel penelitian ini adalah semua pasien positif TBRO dari hasil Tes Cepat Molekuler (TCM) dan konfirmasi biakan *drug sensitivity test* (DST) periode 2014 – 2017. Pasien dieksklusi jika rekam medis tidak lengkap.

Data awal diambil dari *E-Tb manager* kemudian dilakukan ekstraksi data secara lengkap dengan menggunakan data dari rekam medis. Semua data ditampilkan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi kemudian diklasifikasikan seperti kadar gula darah/haemoglobin A1c (HbA1c) DM terkontrol atau tidak terkontrol, konversi apusan atau biakan M.Tb. Dinyatakan berhasil konversi apabila terjadi konversi paling lambat pada akhir bulan kedua. Efek samping yang dialami oleh pasien diklasifikasi dalam dua katagori yaitu efek samping ringan-sedang dan berat serta luaran pasien diklasifikasikan sebagai sembuh, lengkap, *default*, tidak dievaluasi, gagal dan meninggal. Analisis data luaran pasien lebih lanjut akan dikategorikan menjadi tiga kelompok yaitu berhasil (sembuh atau lengkap), tidak berhasil (dropout, gagal, meninggal) dan sedang dalam pengobatan.

HASIL

Dari data *E-Tb manager*, didapatkan 140 pasien diagnosis TBRO dan 113 pasien dengan data rekam medis yang dapat dianalisis. Pada penelitian ini didapatkan rerata usia pasien koinfeksi TBRO-DM adalah 41-56 tahun (usia dewasa muda) yang tidak banyak berbeda dengan TBRO tanpa DM yaitu 27-52 tahun. Berdasarkan jenis kelamin presentase yang tidak memiliki DM lebih tinggi yaitu laki-laki (69,9%) dibandingkan perempuan (79,5%). Total komorbid DM pada pasien TBRO sebesar 26,5% dengan komposisi pasien laki-laki koinfeksi TBRO DM lebih banyak daripada perempuan. Distribusi usia dan jenis kelamin pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik pasien TBRO DM dan TBRO Non-DM

Karakteristik	Koinfeksi TBRO-DM		TBRO Non-DM	
	N	%	N	%
Usia (Rerata±SD)	49,13±7,36		39,64±12,5	
<50 tahun	13	16,5	66	83,5
>50 tahun	17	50,0	17	50,0
Jenis kelamin				
Laki-laki	21	31,4	48	69,6
Perempuan	9	20,5	35	79,5

Pemeriksaan kadar gula darah puasa, 2 jam setelah makan dan kadar HbA1C dilakukan untuk mengontrol kadar glikemik pasien DM. Berdasarkan

kriteria Perkeni - *American Diabetes Association* (ADA) hanya 10 pasien (33,3%) yang memiliki kadar gula darahnya terkontrol. Paduan pengobatan TBRO memberi banyak efek samping mulai ringan hingga berat.

Pada penelitian ini didapatkan semua pasien TBRO kelompok DM maupun non-DM memiliki keluhan mual, tidak bisa makan hingga harus dirawat. Keluhan ringan lain yang banyak dialami adalah atralgia pada masing-masing kelompok (53% dan 46,9%). Efek samping berat yang dialami pasien berupa gangguan pendengaran baik *Sensory Neural Hearing Loss* (SNHL) maupun *Conductive Hearing Loss* (CHL) yaitu 36,6% pada kelompok DM dan 18% kelompok non-DM. Gangguan elektrolit-hipokalemi juga sering terjadi pada pasien koinfeksi TBRO-DM (23,3%) dan kelompok non-DM (13,25%) selain gangguan pendengaran. Kedua efek samping berat tersebut merupakan efek samping dari obat injeksi kanamisin ataupun kapreomisin. Data efek samping pasien koinfeksi TBRO-DM dan non-DM dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Efek samping TBRO pada pasien DM dan Non-DM

Efek Samping TBRO	DM		Non-DM	
	N	%	N	%
Mual	30	100	83	100
Reaksi Alergi	0	0	3	3,6
Anoreksia	2	6,6	2	2,4
Cephalgia	1	3,3	0	0
Diare	0	0	1	1,2
Athralgia	16	53,3	39	46,9
SNHL	8	26,6	7	8,4
CHL	3	10	8	9,6
Depresi	0	0	0	0
Hipokalemi	7	23,3	11	13,2

Ket: SNHL=*Sensory Neural Hearing Loss*,

CHL=*Conductive hearing Loss*.

Selama periode pengobatan, 1 pasien dapat mengalami >1 keluhan/efek samping.

Luaran atau hasil akhir pasien koinfeksi TBRO-DM tidak jauh berbeda dengan non-DM. Pasien dengan hasil akhir luaran sembuh (*cured*) dan lengkap memiliki nilai persentase hampir sama yaitu 30% sedangkan yang sedang atau masih menjalani pengobatan pada kelompok DM adalah 23,3% dan non-DM sebesar 39,8%. Pasien DM tidak ada yang mengalami gagal pengobatan TBRO sedangkan non-DM terdapat 1 pasien gagal pengobatan (*pre-Extensively Drugs Resistance/pre-XDR*). Pada kelompok DM didapatkan hasil angka

default atau *loss-to-follow up* sangat tinggi yaitu 26,7% sedangkan non-DM 21,7%. Hasil data tersebut diambil dengan menggunakan batas waktu status luaran pasien pada akhir bulan Desember 2017. Luaran atau hasil akhir pengobatan pasien koinfeksi TBRO-DM dan non-DM dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Luaran atau hasil akhir pengobatan koinfeksi TBRO-DM dan non-DM

Luaran/hasil akhir pengobatan	Koinfeksi TBRO-DM		TBRO non-DM	
	N	%	N	%
Sembuh (<i>cured</i>)	6	20,0	18	21,7
Lengkap	3	10,0	8	9,6
Dalam pengobatan	7	23,3	33	39,8
Gagal	0	0,0	1	1,2
Meninggal	3	10,0	5	6,0
Default	11	36,7	18	21,7
Jumlah	30	100,0	83	100,0

Ket: data diatas diambil dengan memakai batas waktu status luaran pasien pada akhir bulan Desember 2017

Hasil efek samping pengobatan yang sudah didapat pada penelitian ini kemudian dilakukan uji statistik analisis bivariat dan didapatkan tidak ditemukan perbedaan bermakna secara statistik pada pasien koinfeksi TBRO-DM dan non-DM. Hasil konversi apusan dan biakan dahak Basil Tahan Asam (BTA) pada akhir bulan kedua juga tidak ditemukan perbedaan bermakna secara statistik ($P=0,51$) dengan persentase yang tidak berhasil konversi di akhir bulan kedua lebih dari 50% pada kedua kelompok tersebut. Hasil analisis bivariat efek samping, konversi BTA dan luaran pengobatan dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Perbedaan konversi BTA, efek samping dan luaran pengobatan pada pasien koinfeksi TBRO-DM dan non-DM

Perbedaan	Koinfeksi TBRO-DM		TBRO Non-DM		P
	N	%	N	%	
Efek Samping					
Ringan-sedang	25	83,3	72	86,7	0,761
Berat	5	16,7	11	13,3	
Konversi BTA					
Berhasil	12	40,0	39	46,9	0,510
Tidak berhasil	18	60,0	44	53,1	
Luaran					
Berhasil	5	16,7	23	27,7	0,230
Tidak berhasil	25	83,3	60	72,3	

PEMBAHASAN

Prevalens koinfeksi TB-DM menimbulkan tantangan baru dalam tatalaksana klinis dan sistem kesehatan secara umum. Prevalens koinfeksi TBRO-DM di RSUD Arifin Achmad sebesar 26,5%

cukup menggambarkan koinfeksi TBRO-DM di Provinsi Riau. Presentase tersebut masih lebih rendah dibandingkan yang diperoleh Bashar dkk di New York (36%)⁸ dan Suradi dkk di Surakarta (33,3%).⁹ Penelitian yang serupa juga dilakukan oleh Burhan dkk di RS Persahabatan dan didapatkan hasil sebesar 18,8% yang artinya penelitian ini memiliki persentase prevalens yang lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian Burhan dkk.¹⁰ Pasien dengan DM berisiko terkena infeksi TB sebesar 2-5 kali dibandingkan pasien tanpa DM. Disfungsi sistem imun seluler seperti penurunan komplemen dan sitokin, sel Poli Morfo Nuklear (PMN), makrofag dan limfosit sering terjadi pada pasien DM sehingga penyakit DM harus ditatalaksana dengan baik.¹¹

Resistensi M.Tb yang terjadi berbeda dengan kuman non-TB. Pada kuman non-TB, resistensi terjadi melalui plasmid dan transposon sehingga terjadi dengan cepat. Resistensi M.Tb terjadi karena mutasi kromosom spontan resistan terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT) dalam jumlah sangat sedikit yaitu 1 diantara 10^6 - 10^8 M.Tb tanpa mutasi sensitif terhadap OAT.¹² Pasien koinfeksi TB-DM memiliki jumlah bakteri lebih tinggi sehingga mutasi dan terjadi TBRO menjadi lebih tinggi dan menyebabkan waktu lebih lama dalam terapi TB. Penyebab yang lain akibat kadar rifampisin yang rendah (53%) pada pasien DM.¹³

Sebanyak 30 pasien DM dengan TBRO yang memiliki kadar gula darah terkontrol sebanyak 10 pasien (33,3%). Perhimpunan *American Diabetes Association* (ADA) menjelaskan bahwa seseorang dikatakan DM terkontrol jika HbA1c <7% atau kadar gula darah puasa 100-130 mg/dl.¹⁴ Penelitian Wijayanto dkk menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara kadar HbA1C >8% dengan TB paru. Wijayanto dkk mendapatkan hasil kadar HbA1C terbanyak adalah >8% (39,1%).¹⁵ Kontrol gula darah pada pasien koinfeksi TB-DM lebih sulit karena pilihan obat DM menjadi lebih rumit akibat interaksi antara OAT dengan Obat *Antidiabetes Oral* (OAD) seperti metformin yang dapat menimbulkan rasa mual dan sulfoniluria yang menurunkan efikasi OAT.¹¹ Penggabungan pemberian insulin dan Obat

Hipoflikemik Oral (OHO) dikatakan lebih dapat mengontrol kadar gula darah dibandingkan hanya OHO saja.¹⁵

Kelemahan pemberian insulin biasanya yang paling sering terjadi adalah karena tidak tersedia di semua layanan kesehatan terutama di layanan kesehatan primer selain itu pasien DM sering mengalami gastropati dan enteropati sehingga penyerapan obat dan absorpsi obat berkurang.¹¹ Penelitian lain menyatakan kontrol kadar gula darah pada penyakit TB memiliki peran dalam perkembangan TB. Peningkatan risiko TB paru BTA positif pada kadar HbA1C $\geq 7\%$ paling sering terjadi.¹⁵

Paduan pengobatan TBRO minimal terdiri dari 4 golongan antimikroba yang salah satunya merupakan obat injeksi dengan berbagai macam efek samping. Efek samping ini akan meningkatkan ketidakpatuhan pasien meminum obat mengakibatkan *drop out*. Efek samping paduan TBRO digolongkan menjadi efek samping ringan-sedang dan berat. Efek samping paling sering yang ditemukan adalah mual dan muntah. Seluruh sampel penelitian ini (113 orang) mengeluh memiliki riwayat mual dan muntah. Sebanyak 14,2% pasien DM maupun non-DM mengalami efek samping berat seperti gangguan elektrolit hipokalemia berat, gangguan pendengaran dan gangguan ginjal. Pasien TBRO yang mengalami efek samping berat harus dilakukan penyesuaian dosis obat hingga mengganti jenis obat.¹⁶ Pada pasien kelompok DM terdapat 5 pasien (16,7%) mengalami efek samping berat hingga dirawat di RS. Penelitian El Din dkk terhadap 107 pasien TB-MDR di Mesir tahun 2009-2012 menemukan efek samping OAT ototoksik sebanyak 17,8% dan keluhan gastrointestinal 53%.¹⁷

Edukasi awal efek samping sebelum memulai pengobatan sangat penting dipahami oleh pasien dan keluarga sehingga dapat meminimalkan angka *drop out*. Injeksi kanamisin berpotensi menyebabkan ototoksik, kapreomisin berpotensi gangguan elektrolit terutama hipokalemi yang sangat mengganggu pasien sementara, kedua obat tersebut merupakan komponen utama dari paduan

terapi TBRO (kelas A). Kedua efek samping tersebut diklasifikasikan sebagai efek samping berat bersifat *irreversible*.¹⁶

Penelitian Holland dkk tentang penggunaan 6 jenis obat tuberkulosis berbeda pada pasien TBRO mendapatkan hasil bahwa pirazinamid memiliki angka toksisitas paling tinggi.¹⁸ Hampir semua pasien mengalami keluhan gastrointestinal mual dan muntah. Keluhan gastrointestinal tersebut hampir sama dengan yang dilaporkan peneliti lain di Surakarta dan Jakarta. Keluhan tersebut selain disebabkan karena efek samping OAT juga diperberat komplikasi DM di lambung yaitu gastropati dan efek samping metformin jika pasien mendapat obat tersebut sebagai antidiabetes oral.

Evaluasi luaran pengobatan pasien TBRO DM didapatkan hasil pasien yang sembuh dan pengobatan lengkap mencapai 30% sementara masih ada pasien yang sedang dalam masa pengobatan baik dengan paduan *long treatment* maupun *short treatment regimen*. Pada penelitian ini juga didapatkan angka *drop out* atau *loss of follow up* mencapai 36,7%, lebih tinggi dibanding kelompok non-DM (21,7%). Belum diketahui pasti penyebab angka *drop out* yang lebih tinggi pada kelompok TBRO-DM, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui penyebab *drop out* tersebut. Pengkajian mengenai fenomena *loss-to-follow up* menjadi perhatian mengingat putus obat akan meningkatkan risiko *pre-XDR* dikemudian hari. Liang dkk pada sebuah penelitian di Cina menyatakan bahwa pasien yang memiliki riwayat pengobatan berulang berpotensi menjadi TBRO 5,48 kali lebih sering dan pasien dengan riwayat pengobatan lebih dari 180 hari.¹⁹

Angka konversi sputum (baik apusan maupun biakan) pada kelompok DM dan non-DM digolongkan tidak berhasil. Kriteria dinyatakan berhasil jika pada akhir bulan ke-2 apusan BTA negatif. Pada pasien TBRO-DM, konversi apusan BTA maupun biakan yang berhasil hanya 40%. Angka tersebut jauh lebih rendah dibandingkan dengan data dari penelitian di RS Persahabatan: sebagian besar kelompok TBRO DM mengalami konversi di bulan pertama.¹⁰

Terimakasih dan penghargaan kami sampaikan kepada pimpinan FK UR, manajemen RSUD Arifin Achmad, Klinisi KSM Penyakit Dalam dan Pulmonologi Respirasi, Mikrobiologi Klinik, Komite Farmasi Klinik dan semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

KESIMPULAN

Persentase komorbid DM pada pasien TBRO 26,5%. Efek samping yang paling sering dialami oleh pasien TBRO adalah gangguan gastrointestinal pada kedua kelompok. Efek samping berat berupa ototoksik dan gangguan elektrolit lebih sering dialami oleh pasien TBRO-DM walaupun secara statistik tidak bermakna perbedaannya. Konversi apusan atau biakan pada akhir bulan ke-2 mencapai 40% dan angka kesembuhan pada TBRO-DM masing-masing kelompok mencapai 30%. Tidak ada perbedaan bermakna secara statistik pada efek samping, konversi sputum dan luaran pasien pasien DM dan non-DM.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2016. World Health Organization [internet]. 2016 Tersedia di <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js23098/en/>
2. Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis a historical perspective. *Annals ATS*. 2015;12:1749–59.
3. Saleri N, Dembele SM, Villani P, Cristina A, Cusato M, Bonkougou V, et al. Systemic exposure to rifampicin in patients with tuberculosis and advanced HIV disease during highly active antiretroviral therapy in Burkina Faso. *J Antimicrob Chemother*. 012;67:469–72.
4. Keshavjee S, Farmer PE. Tuberculosis, drug resistance, and the history of modern medicine. *N Eng J Med*. 2012;367:931–6.
5. 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.
6. Rifat M, Milton AH, Hall J, Oldmeadow C, Islam A, Husain A, et al. Development of multidrug resistant tuberculosis in Bangladesh: a case control study on risk factors. *Plos One*. 2014;9:2–8.
7. Rosdiana D. Tuberkulosis paru resisten obat dengan komorbiditas diabetes mellitus. *J Kesehat Melayu*. 2017;1:45-51.
8. Bashir M, Alcibes P, Rom WN, Condos R. Increase incidence of Multidrug Resistance Tuberculosis in diabetic patient on the bellevue chest service, 1987 to 1997. *Chest*. 2001;120:1514-9.
9. Suradi PW, Surjanto E. Hubungan antara Diabetes Mellitus dengan Multidrug Resistant pada penderita Tuberkulosis Di Surakarta. *J Respir Indo*. 2004;25:24-8.
10. Akaputra R, Burhan E, Nawas A. Karakteristik dan evaluasi perjalanan penyakit multidrug resistant tuberculosis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus. *J Respir Indo*. 2013;33:92-102.
11. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff TH, et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:428-35
12. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:1320–30.
13. Rumende CM. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis. *Acta Med Indones - Indones J Intern Med*. 2018;50: 1-2.
14. American Diabetes Association. Criteria for type 2 diabetes diagnosis. *Diabetes Care Journal*. 2015;38:S8–16
15. Wijayanto A, Burhan E, Nawas A, Rochsismandoko. Faktor terjadinya tuberkulosis paru pada pasien diabetes mellitus tipe 2. *J Respir Indo*. 2015;35:1-11.
16. 1Kementerian Kesehatan RI. Petunjuk teknis pengobatan pasien TB resisten obat dengan paduan standar jangka pendek di Fasyankes

TB resistan obat. Kementerian Kesehatan RI, 2017.

17. El Din MAT, El Maraghy AA, Hay A. Adverse reactions among patients being treated for multi-drug resistant tuberculosis at Abbassia Chest Hospital. *Egypt J of Chest Dis Tuberc.* 2015;64:939-52.
18. Holland DP, Sanders GD, Hamilton CD, Stout JE. Strategies for treating latent multiple-drug resistant tuberculosis: a decision analysis. *Plos ONE.* 2012;7:1-2.
19. Liang L, Wu Q, Gao L, Hao Y, Liu C, Xie Y, et al. Factors contributing to the high prevalence of multidrug-resistant tuberculosis: a study from China. *Thorax.* 2012;67:632-8.