

**Penurunan Efektivitas Pengobatan Tuberkulosis pada pasien
Tuberkulosis paru dengan Diabetes Mellitus**
Decreasing Effectiveness treatment of Tuberculosis in patients who have Pulmonary
Tuberculosis with Diabetes Mellitus

¹Az-zahra Mahrunnisa,² Siti Annisa Devi Trusda,³ Miranti Kania Dewi
¹Program Studi Pendidikan Dokter,²Departemen Biokimia, ³Departemen Farmakologi, Fakultas
Kedokteran, Universitas Islam Bandung
Jl.Tamansari No.01 Bandung 40116
Email : zahra_mahrunnisa@yahoo.com

Abstract. Pulmonary tuberculosis (TB) is still become a glissue. Indonesia is the second country with the highest incidence of pulmonary TB in the world. The high incidence of TB is influenced by the presence of Diabetes Mellitus (DM) in pulmonary TB patients. The presence of DM can reduce the effectiveness of TB treatment. This study aimed to determine the relationship of Diabetes Mellitus with the effectiveness of TB treatment in pulmonary TB patients at the Bandung Center for Community Lung Health (BBKPM) 2013-2017. Data were obtained from medical records of pulmonary TB patients who were treated at the BBKPM in 2013-2017 with a total sample of 570 people and the number of samples that met the inclusion criteria were 172 people. The results of the study using Chi Square test showed that most pulmonary tuberculosis patients with DM or without DM had negative smear examination results after receiving TB treatment for 6 months as many as 91.9%, but in pulmonary TB patients with DM there were 14.3% patients who have positive smear after receiving TB treatment for 6 months. Statistical test results showed a P value of 0.031 ($P < 0.05$) with a prevalence rate of 1.88. From these results it can be concluded that there is a relationship between DM with the effectiveness of TB treatment. In TB patients with DM there was a decrease in treatment effectiveness of 1.88x greater than TB patients without DM. The causes of TB treatment to be ineffective in TB patients with DM are influenced by a number of factors including a decreased immune system and low levels of anti-tuberculosis drugs in the blood.

Keyword : Diabetes Mellitus, effectiveness of TB treatment, pulmonary tuberculosis

Abstrak. Tuberkulosis (TB) paru masih menjadi masalah kesehatan di dunia. Indonesia menjadi negara urutan kedua dengan angka kejadian TB paru tertinggi di dunia. Tingginya kejadian TB salah satunya dipengaruhi oleh adanya Diabetes Mellitus (DM) pada pasien TB paru. Adanya DM dapat menurunkan efektivitas pengobatan TB. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan Diabetes Mellitus dengan efektivitas pengobatan TB pada pasien TB paru di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Bandung tahun 2013-2017. Data didapatkan dari rekam medik pasien TB paru yang berobat di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Bandung tahun 2013-2017 dengan total sampel 570 orang dan jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 172 orang. Hasil penelitian menggunakan uji *Chi Square* menunjukkan sebagian besar pasien TB paru baik dengan DM maupun tanpa DM memiliki hasil pemeriksaan BTA negatif setelah mendapat pengobatan TB selama 6 bulan yaitu sebanyak 91,9%, akan tetapi pada pasien TB paru dengan DM terdapat 14,3% pasien yang memiliki BTA positif setelah mendapat pengobatan TB selama 6 bulan. Hasil uji statistik menunjukkan nilai P 0,031 ($P < 0,05$) dengan nilai prevalensi rate 1,88. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara DM dengan efektivitas pengobatan TB dan terdapat penurunan efektivitas pengobatan pada pasien TB dengan DM sebesar 1,88x lebih besar daripada pasien TB tanpa DM. Penyebab pengobatan TB menjadi tidak efektif pada pasien TB dengan DM dipengaruhi beberapa faktor diantaranya sistem imun yang menurun dan rendahnya kadar obat anti tuberkulosis di dalam darah.

Kata kunci : Diabetes Melitus, efektivitas pengobatan TB, tuberkulosis paru

A. Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) menjadi salah satu penyakit utama penyebab kematian di dunia. *World Health Organization* (WHO) melaporkan pada tahun 2016 terdapat 10,4 juta orang di dunia menderita TB paru. Sebesar 56% kasus TB terjadi di 5 negara dengan angka kejadian TB tertinggi, yaitu India, Indonesia, Cina, Filipina dan Pakistan. Diketahui dari 10,4 juta kasus tersebut terdapat 1,9 juta kasus TB dengan gizi buruk, 1,0 juta kasus TB dengan infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), 0,8 juta kasus TB pada pasien merokok, dan 0,8 juta kasus TB dengan diabetes mellitus (DM).¹

Pada tahun 2016 Jawa Barat menjadi provinsi pertama dengan kasus TB terbanyak, terdapat 52.328 kasus TB dengan 23.774 kasus baru TB paru. Didapatkan hasil sekitar 31.190 kasus TB paru dengan BTA positif. Angka keberhasilan terapi di Jawa Barat mencapai 64,3% dengan rincian yang mengikuti pengobatan lengkap 4,8% dan pasien sembuh sekitar 59,5%.²

World Health Organization (WHO) menduga pengendalian TB ini makin dipersulit dengan peningkatan jumlah penderita DM. Diabetes Mellitus menjadi faktor risiko penting dalam terjadinya perburukan TB. Keadaan hiperglikemia yang terjadi pada DM dapat menyebabkan sistem imun di dalam tubuh terganggu. Keadaan hiperglikemi dapat meningkatkan aktivasi beberapa jalur biokimia yang membuat produksi makrofag menurun.³

Penelitian Alisjahbana dkk, tahun 2000-2005 menunjukkan bahwa lebih dari 10% penderita TB paru di dunia adalah penduduk Indonesia. Terdapat 40% penderita TB paru yang memiliki riwayat DM, sedangkan pada 454 penderita DM ditemukan 60 kasus TB paru. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, terlihat bahwa risiko penderita DM untuk mengalami TB paru sekitar 4,7 kali lipat.⁴

Kurang efektifnya pengobatan TB dapat dipengaruhi karena beberapa faktor seperti adanya resistensi obat, sistem imun yang menurun dan rendahnya kadar obat anti tuberkulosis di dalam darah.⁵ Adanya DM dapat menyebabkan penurunan sistem imun dan kurangnya kadar obat anti tuberkulosis di dalam darah sehingga menyebabkan hasil pengobatan TB menjadi kurang efektif.

Tujuan penelitian ini untuk melihat hubungan DM dengan efektivitas pengobatan TB Paru, di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) kota Bandung tahun 2013-2017.

B. Metode

Penelitian ini dilakukan di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Bandung mulai bulan April-Mei 2018, data diambil dari rekam medik dengan subjek penelitian adalah pasien yang didiagnosis TB paru tahun 2013-2017 yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Rancangan penelitian ini menggunakan desain penelitian analitik komparatif yaitu untuk menganalisis hubungan antara DM dengan efektivitas pengobatan TB pada pasien TB paru. Metode yang dipakai *cross sectional*. Subjek penelitian adalah pasien dengan diagnosa TB paru, dengan usia ≥ 40 tahun dan memiliki hasil BTA positif di awal pemeriksaan.

Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan cara *simple random sampling*. Variabel bebas pada penelitian ini adalah Diabetes mellitus dan variabel terikat pada penelitian ini adalah efektivitas pengobatan TB yang dinilai berdasarkan hasil BTA setelah mendapat pengobatan TB selama 6 bulan. Aspek etik pada penelitian ini adalah *respect for person* dengan menjaga kerahasiaan subjek dan rekam medik, *beneficience dan non maleficience* yaitu penelitian ini bermanfaat dan tidak membahayakan pasien

dan yang terakhir *justice* yaitu dengan memperlakukan rekam medik pasien secara adil.

Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dengan nomor : 197/Komite Etik.FK/III/2018.

C. Hasil

Efektivitas pengobatan TB yang didapatkan pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Efektivitas Pengobatan TB	N	%	Ta bel 1 Efe ktif itas Pen
BTA Positif	14	8,1	
BTA Negatif	158	91,9	

gobatan TB

Secara umum pasien TB baik dengan DM maupun tanpa DM memiliki hasil pemeriksaan BTA negatif setelah mendapatkan terapi selama 6 bulan yaitu sebesar 91,9%.

Tabel 2 Hubungan DM dengan Efektivitas Pengobatan TB

TB Paru	Efektivitas Pengobatan TB				Total	Nilai P	PR
	BTA +	%	BTA -	%			
TB Paru dengan DM	10	14,3%	60	85,7%	70 (100%)	0,031	1,88
TB Paru Tanpa DM	4	3,9%	98	96,1%	102 (100%)		

Secara umum sebagian besar pasien TB paru baik dengan DM maupun tanpa DM memiliki hasil pemeriksaan BTA negatif setelah mendapat terapi selama 6 bulan, akan tetapi kelompok pasien TB paru dengan DM memperlihatkan jumlah pasien yang memiliki hasil pemeriksaan BTA positif setelah mendapat terapi selama 6 bulan (14,3%), lebih banyak dibandingkan dengan kelompok pasien TB paru tanpa DM (3,5%). Hasil uji statistik menunjukkan nilai P 0,031 ($P < 0,05$) dengan nilai Prevalensi Rate (PR) sebesar 1,88. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan terdapat hubungan DM dengan efektivitas pengobatan TB dan penurunan efektivitas pengobatan TB pada pasien TB paru dengan DM 1,88x lebih besar dari pasien TB paru tanpa DM.

D. Pembahasan

Tabel 1 menunjukkan efektivitas pengobatan TB paru, dari data tersebut didapatkan bahwa pasien TB paru dengan hasil pemeriksaan BTA negatif setelah mendapat pengobatan selama 6 bulan sebanyak 158 orang (91,9%). Hal ini sesuai dengan data yang didapatkan pada tahun 2016 di Jawa Barat dari 31.190 kasus TB paru, angka keberhasilan terapi yang dicapai sebesar 64,3%.² Upaya pengendalian TB dikatakan sudah cukup berhasil dilihat dari peningkatan angka keberhasilan terapi yang dicapai, selain itu dalam beberapa tahun terakhir juga terjadi penurunan angka kejadian TB dan angka kematian akibat TB baik di Indonesia maupun di dunia.¹

Tabel 2 menunjukkan hubungan DM dengan efektivitas pengobatan TB. Didapatkan hasil bahwa pasien TB dengan DM yang memiliki hasil BTA positif setelah mendapat pengobatan selama 6 bulan sebanyak 14,3% sedangkan hasil BTA positif pada pasien TB tanpa DM sebanyak 3,9%.

Pada penelitian ini didukung uji statistik dengan menggunakan Uji *Chi square*, didapatkan hasil nilai p 0,031 atau $< 0,05$ yang artinya terdapat hubungan antara DM dengan efektivitas pengobatan TB paru, dan dari hasil perhitungan prevalensi rate didapatkan nilai 1,88.

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Alisjahbana, Van Crevel dkk, dari Radboud University Medical Center Belanda tahun 2007 yang melaporkan bahwa pasien TB paru dengan DM tidak memberi respons terapi TB sebaik pasien TB tanpa DM. Dari 373 pasien TB yang menderita DM, 328 pasien menunjukkan kultur M.Tb positif. Hasil penelitian juga menunjukkan peningkatan BTA +++ dengan odd ratio (OR) 1,71 pada penderita TB paru dengan DM. Pemeriksaan sputum mikroskopis lebih sering menunjukkan hasil kultur positif M.Tb sampai 2 bulan setelah pengobatan, bahkan sampai 6 bulan setelah mendapat pengobatan didapatkan jumlah pasien TB dengan DM yang memperlihatkan hasil BTA positif lebih tinggi dibandingkan pasien TB paru tanpa DM. Prevalensi nya sebesar 22,2% pada pasien TB paru dengan DM.⁴

Penelitian yang dilakukan di India oleh Baghaei P, Marjani M dkk di India menunjukkan adanya perbedaan dalam konversi sputum dari pasien TB dengan DM dan pasien TB tanpa DM, walaupun disebutkan juga dalam penelitian tersebut DM bukan menjadi satu-satunya faktor risiko yang menyebabkan konversi sputum lebih lama, tetapi penelitian ini menunjukkan konversi sputum lebih lama pada pasien TB dengan DM.⁶ Sementara dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Park SW, Shin JW, dkk dengan menggunakan studi retrospektif pada Januari 2005-Desember 2009 menunjukkan bahwa pasien dengan DM yang tidak terkontrol ($HbA1c \geq 7$) menjadi faktor risiko yang berpengaruh terhadap konversi sputum setelah menjalani 2 bulan pengobatan (fase intensif pengobatan TB).⁷

Setelah dilakukan pengobatan selama 6 bulan, umumnya pasien dengan pemeriksaan awal BTA positif akan menjadi negatif. Jika hasil pemeriksaan BTA menjadi negatif, maka dapat dikatakan pengobatan telah berhasil. Beberapa hambatan yang menyulitkan pengobatan TB diantaranya ketidakpatuhan pasien mengikuti pengobatan, resistensi obat, masalah psikologis, tingkat pendidikan, pengawasan obat yang tidak terlaksana dengan baik, kurangnya fasilitas pengobatan dan beberapa penyakit lain seperti HIV dan DM.⁸

Penurunan efektivitas pengobatan TB dapat dipengaruhi beberapa faktor seperti adanya sistem imun yang menurun, resistensi obat dan penurunan kadar OAT pada pasien TB dengan DM. Adanya DM dapat menyebabkan hiperglikemia yang secara tidak langsung dapat berpengaruh terhadap fungsi makrofag dan limfosit yang

menyebabkan berkurangnya kemampuan untuk fagositosis bakteri.⁹ Hiperglikemia menyebabkan beberapa jalur biokimia teraktifasi. Jalur biokimia yang teraktifasi ini antara lain *polyol pathway*, *nonenzymatic glycation and advanced glycation end product pathway (AGE)*, *enhanced reactive oxygen production and actions*, dan mengaktifkan *diacylglycerol (DAG)-Protein Kinase C (PKC) pathway*. Diasilgliserol (DAG) akan meningkat pada keadaan hiperglikemia karena meningkatnya *glycolytic dihydroxiacetone phosphate* yang kemudian diubah menjadi gliserol 3 fosfat dan selanjutnya akan meningkatkan sintesis *de novo*.

Protein kinase C termasuk enzim AGC (cAMP-dependent protein kinase/protein kinase G/Protein kinase C). Serine/threonine dalam protein kinase memiliki peran penting dalam berbagai fungsi seluler dan mempengaruhi beberapa jalur transduksi sinyal. Pengaruh PKC pada monosit-makrofag belum banyak diketahui, tetapi aktivasi PKC akan mempengaruhi adhesi monosit di pembuluh darah dan diferensiasi menjadi makrofag. Hiperglikemia meregulasi reseptor *Low Density Lipoprotein (LDL)* yaitu *leptin-like-oxidized-1 (LOX-1)* dan meningkatkan ekspresi membran PKC- β 2 di monosit.¹⁰

Selain jalur PKC yang teraktifasi, keadaan hiperglikemia juga menyebabkan jalur AGE teraktifasi. Terbentuknya AGE akan dikenali oleh RAGE sebagai reseptornya di makrofag. Ikatan antara AGE dan RAGE akan menyebabkan produksi makrofag yang berperan dalam aktivasi yaitu TNF α , IL-1 dan faktor kemotaksis menurun sehingga fungsi fagositosis menurun dan kemampuan monosit untuk bermigrasi ke paru-paru akan menurun.¹¹

Penurunan produksi makrofag pada penderita DM akan membuat fungsi fagositosis menurun. Hal tersebut menyebabkan, *Mycobacterium tuberculosis (M.Tb)* yang seharusnya difagositosis akan tetap ada karena menurunnya fungsi sistem imun tersebut, sehingga dapat menyebabkan M.Tb semakin banyak. Selain itu pada penelitian yang dilakukan oleh Alisjahbana di Indonesia tahun 2007, didapatkan hasil bahwa pada pasien TB dengan DM konsentrasi serum rifampisin mengalami penurunan hingga 53% lebih rendah dari pasien TB tanpa DM. Tetapi dalam hal ini perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, karena kemungkinan terdapat faktor lain yang menyebabkan rendahnya kadar rifampisin pada pasien TB dengan DM.⁵ Hal ini dapat membuat pengobatan TB menjadi tidak efektif dan dapat memperlama waktu pengobatan TB.

E. Simpulan

Terdapat hubungan DM dengan efektivitas pengobatan TB dan terjadi penurunan efektivitas pengobatan TB pada pasien TB paru dengan DM.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan Terimakasih penulis sampaikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, dan Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Bandung.

Daftar Pustaka

- Report GT. The WHO global TB database. 2017.
Kementerian Kesehatan RI. Data dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia 2016.
Kementeri Kesehatan RI. 2017

- Wijaya I. Tuberkulosis Paru pada Penderita Diabetes Melitus. 2015.
- Alisjahbana B, van Crevel R, Sahiratmadja E, et al. Diabetes mellitus is strongly associated with tuberculosis in Indonesia. 2006.
- Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, et al. The Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on the Presentation and Treatment Response of Pulmonary Tuberculosis. 2007.
- Baghaei P, Marjani M, Javanmard P, Tabarsi P, Masjedi MR. Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies. *J Diabetes Metab Disord*. 2013.
- Park SW, Shin JW, Kim JY, et al. The effect of diabetic control status on the clinical features of pulmonary tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012.
- Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis*. 2014
- Robbins and Cotran Pathologic Basic of Disease. eight. Vinay Kumar E. 2010 Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease - 8th Ed. 2015.
- Hall JL, Matter CM, Wang X, Gibbons GH. Hyperglycemia inhibits vascular smooth muscle cell apoptosis through a protein kinase C-dependent pathway. *Circ Res*. 2000.
- Herold K, Moser B, Chen Y, et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) in a dash to the rescue: inflammatory signals gone awry in the primal response to stress. *J Leukoc Biol*. 2007.