

Studi Literatur Evaluasi *Adverse Drug Reactions* Pada Pasien Tuberkulosis Paru dengan Komorbid Diabetes Mellitus

Rifa Hasna Muslimah, Fetri Lestari, Suwendar

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia

email: rifahasna98@gmail.com, fetrilestari@gmail.com, Suwendarsuwendar48@gmail.com

ABSTRACT: Among the diseases that are susceptible to seizures are tuberculosis, since tuberculosis is one of the long-term therapies, patients who receive long-term therapies risk adverse drug reactions. Those with tuberculosis obtain vast quantities of drugs, and thus there is a potential problem with drug therapy. Those with tuberculosis experience more than one incidence of drug therapy in the category of drug reactions that are not commonly cold or diagnosed. Tuberculosis and diabetes mellitus are a health problem, with the connections of these two diseases more prevalent in the endemic tuberculosis state with the ever-increasing burden of diabetes mellitus. Diabetes mellitus is a risk factor for tuberculosis and can affect the presence of disease and response to treatment. The study intended to do a statistical drug rrratic evaluation of pulmonary tuberculosis patients with combide diabetes mellitus in various literature. This study is a non-experimental study with the design of the literature study from the journals. A side effect of rifampicin and antidiabetic drugs is hyperglycemia. On the use of rifampisin and glipizid the side effects that occur is hyperglycemia. Adr's occurrence includes hyperglycemia, hypersensitivity of the skin, anxiety.

Keywords: *Adverse Drug Reactions*, pulmonary tuberculosis, diabetes mellitus

ABSTRAK: Salah satu penyakit yang rentan terhadap terjadinya kejadian *Adverse Drug Reactions* adalah tuberkulosis, dikarenakan terapi tuberkulosis merupakan salah satu terapi jangka panjang, pasien yang menerima terapi jangka panjang memiliki risiko terhadap munculnya reaksi obat yang merugikan. Penderita tuberkulosis mendapatkan terapi dengan jumlah obat yang banyak, sehingga berpotensi terjadi masalah pada terapi obat. penderita tuberkulosis mengalami lebih dari satu kejadian problem terapi obat dengan kategori reaksi obat yang tidak diinginkan atau adverse drug reaction. Tuberkulosis dan diabetes mellitus menjadi masalah kesehatan, dimana hubungan dari kedua penyakit ini lebih menonjol dinegara endemik tuberkulosis dengan beban diabetes mellitus yang terus meningkat. Diabetes mellitus merupakan faktor risiko terjadinya tuberkulosis dan dapat mempengaruhi keberadaan penyakit serta respon terhadap pengobatan. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan evaluasi *Adverse Drug Reaction* pada pasien Tuberkulosis Paru dengan komorbid penyakit Diabetes mellitus diberbagai literatur. Penelitian ini merupakan penelitian Non-eksperimental dengan desain penelitian studi literature dari berbagai jurnal. Efek samping yang terjadi dari penggunaan Rifampisin dan obat antidiabetes golongan sulfonilurea adalah terjadi hyperglikemia.pada penggunaan rifampisin dan glipizid efek samping yang terjadi yaitu hyperglikemia. Kejadian ADR yang terjadi meliputi hyperglikemia, reaksi hipersensitivitas kulit, gelisah, hipoglikemia, punggung nyeri, dan nyeri kaki.

Kata kunci: *Adverse Drug Reactions*, Tuberkulosis paru, Diabetes mellitus

1 PENDAHULUAN

Adverse Drug Reaction didefinisikan sebagai respon yang tidak diinginkan dari penggunaan obat, yang timbul dan terjadi secara tidak disengaja, kejadian ini terjadi pada pemberian obat dengan dosis yang biasa digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis dan terapi penyakit

atau digunakan untuk modifikasi fungsi fisiologik (BPOM RI,2015). Kejadian ADR ini dari yang dapat diperkirakan akan timbul sampai kejadian yang tidak dapat diperkirakan. Dimana salah satu penyakit yang rentan terhadap terjadinya kejadian ADR adalah tuberkulosis, ini dikarenakan terapi tuberkulosis merupakan salah satu terapi jangka

panjang, dimana pasien yang menerima terapi jangka panjang memiliki risiko terhadap munculnya reaksi obat yang merugikan (Rantucci,2009).

Penderita tuberkulosis mendapatkan terapi dengan jumlah obat yang banyak, sehingga berpotensi terjadi masalah pada terapi obat. Menurut penelitian yang dilakukan di *primary health care clinic* Manguinhos, Rio de Janeiro menunjukkan bahwa terdapat 73 (41,5%) penderita tuberkulosis mengalami lebih dari satu kejadian problem terapi obat dengan kategori reaksi obat yang tidak diinginkan atau *adverse drug reaction* dan pada pasien penderita tuberkulosis yang mengalami ADR, cenderung mempunyai hasil BTA positif pada akhir terapi tahap intensif.

Tuberkulosis adalah infeksi mikrobakteri yang biasanya menyerang paru dan dapat menyebabkan kerusakan parah dan disfungsi paru-paru (Grange et al,2009). Tuberkulosis paru (TB paru) ini merupakan penyakit menular yang dikenal sebagai pembunuh utama diantara infeksi bakterial didunia (Rohman,2018). Dimana penyakit TB ini disebabkan oleh (*Mycobacterium tuberculosis*).

Menurut data riset kesehatan dasar 2018, didapatkan bahwa Prevalensi penduduk Indonesia yang didiagnosis TB paru oleh tenaga kesehatan tahun 2018 adalah prevalensi diagnosis tertinggi terdapat di provinsi Banten yaitu (0,8%), dan pada Provinsi Jawa Barat dengan prevalensi cukup tinggi yaitu (0,6%) (Kemenkes RI,2018). Peningkatan jumlah kasus TB diberbagai tempat pada saat ini, diduga penyebabnya terdiri dari beberapa hal, diantaranya yaitu, diagnosis tidak tepat, pengobatan tidak adekuat, program penanggulangan tidak dilaksanakan dengan tepat, infeksi edemi HIV, mengobati sendiri (self treatment), meningkatnya kemiskinan, dan pelayanan kesehatan yang kurang memadai (WHO,2013).

Menurut data yang diperoleh WHO, menunjukkan bahwa diabetes mellitus akan meningkatkan risiko infeksi tuberkulosis (TB) tiga kali lebih besar dibandingkan dengan populasi normal dan dapat meningkatkan risiko reaktivasi TB pada TB laten. Diabetes mellitus merupakan suatu kondisi kronik dimana tubuh tidak dapat memproduksi insulin yang cukup atau insulin tidak efektif untuk dipergunakan yang akhirnya menyebabkan penderita tidak dapat

mempergunakan glukosa dengan baik.

Diabetes mellitus menjadi salah satu faktor risiko penyebab terjadinya penyakit tuberkulosis aktif, dimana diabetes di diagnosis pertama kalinya setelah diagnosis tuberkulosis. Keadaan yang umumnya ditemukan pada penderita TB yaitu toleransi glukosa (Arliny,2015).

Tuberkulosis dan diabetes mellitus menjadi masalah kesehatan, dimana hubungan dari kedua penyakit ini telah banyak dibuktikan dan lebih menonjol dinegara endemik tuberkulosis dengan beban diabetes mellitus yang terus meningkat. Diabetes mellitus merupakan faktor risiko terjadinya tuberkulosis dan dapat mempengaruhi keberadaan penyakit serta respon terhadap pengobatan. Selain itu TB juga dapat menyebabkan intoleransi glukosa dan dapat memperburuk kontrol glikemik pada penderita diabetes mellitus.

2 LANDASAN TEORI

Adverse Drug Reaction merupakan reaksi berbahaya atau tidak diinginkan yang diakibatkan oleh pemakaian produk medis atau penggunaan dosis obat yang digunakan sebagai terapi (profilaksis atau diagnosis), reaksi ini terjadi sebagai bagian dari aksi farmakologis dari obat, yang diperkirakan akan adanya bahaya pada pemberian berikutnya, sehingga mengharuskan dilakukannya pencegahan, terapi spesifik, pengaturan dosis atau penghentian obat (Mariyono,2008).

Selain efek yang diharapkan pada saat pemberian obat pada pasien, dapat pula terjadi reaksi obat yang tidak diinginkan atau dalam kata lain disebut dengan *Adverse Drug Reaction* (ADR). *Adverse Drug Reaction* dapat timbul dari reaksi yang paling ringan hingga dapat menjadi sangat berat bahkan bisa sampai menimbulkan kematian (Mariyono dkk,2008). *Adverse drug reaction* yang terjadi dapat memperburuk penyakit dasar yang akan diobati, dan akan menambah permasalahan baru dan bahkan bisa sampai menimbulkan kematian.

Terdapat dua kategori besar ADR menurut Mariyono *et al*, 2008., yaitu:

1. Kejadian yang dapat diperkirakan, umum terjadi dan berhubungan dengan aksi farmakologis obat (reaksi tipe A)
2. Kejadian yang tidak dapat diperkirakan, jarang

terjadi dan biasanya tidak berhubungan dengan aksi farmakologis obat (reaksi tipe B).

Tuberkulosis adalah infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mikrobakterium tuberculosis* dan terkadang disebabkan oleh *M. Bovis* dan *africanum*). Organisme ini juga disebut sebagai basil tahan asam. Sumber infeksi berasal dari penderita TB paru yang membatukkan dahaknya, dimana sebanyak 3000 droplet akan dikeluarkan pada sekali batuk. Proses penularan terjadi melalui udara (*airbone spreading*) dari “droplet” infeksi, pada ruangan dengan ventilasi kurang dan pada ruangan gelap yang akan menyebabkan kuman dapat hidup (Hasan, 2010).

Kategori Tuberkulosis .

1. Kategori I (Kasus baru dengan BTA positif dan BTA negatif/ rontgen positif yang sakit berat dan ekstra paru berat),
2. Kategori II (Relaps BTA positif; gagal BTA positif ;pengobatan terputus)
3. Kategori III (Kasus rontgen positif, pasien ekstra paru ringan):

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah yang disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin. Penyebab Insufisiensi fungsi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas, atau dapat disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin (Departemen Kesehatan RI,2005).

Klasifikasi Diabetes mellitus:

DIABETES TIPE 1

Diabetes tipe ini merupakan diabetes dengan populasi yang sedikit, diperkirakan kurang dari 5-10% dari keseluruhan populasi penderita diabetes. pada DM tipe 1 gangguan produksi insulin umumnya terjadi karena kerusakan sel-sel pulau Langerhans yang disebabkan oleh reaksi otoimun.

DIABETES TIPE 2

Diabetes yang umum terjadi adalah diabetes tipe 2, dimana jumlah penderitanya lebih banyak dibandingkan dengan DM tipe 1 yaitu mencapai 90-95% dari keseluruhan populasi penderita diabetes. DM tipe 2 biasanya terjadi pada usia diatas 45 tahun, tetapi sekarang ini dikalangan

remaja dan anak-anak populasi DM tipe 2 meningkat. Penyebab terjadinya DM tipe 2 yaitu Faktor genetik dan pengaruh lingkungan diantaranya yaitu obesitas, diet tinggi lemak dan rendah serat, serta kegiatan olahraga yang jarang dilakukan. Jenis dari diabetes mellitus tipe 2 bervariasi, mulai yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin (Departemen Kesehatan RI,2005).

3 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

INTERAKSI OBAT DM DENGAN OBAT ANTITUBERKULOSIS

Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Xinyu Yu1 dkk,2019), partisipan adalah pasien DM dengan TB yang diberikan obat metformin dan obat anti Tuberkulosis secara bersamaan, pada penelitian tersebut sebanyak 6 orang menyarankan penggunaan metformin dapat mengurangi risiko TB di antara penderita diabetes, Dampak metformin pada hasil pengobatan penyakit TB Menurut analisis gabungan mortalitas TB dapat dibatasi oleh penggunaan metformin.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Laurentia Mihardjal dkk,2015), bahwa obat antituberkulosis utama yang digunakan yaitu Rifampisin dan obat antidiabetes yang digunakan yaitu golongan sulfonilurea dan biguanida

Tabel 1. Penelitian yang dilakukan oleh Laurentia Mihardjal pada tahun 2015.

Pada tabel III.I Penelitian yang dilakukan oleh Laurentia Mihardjal pada tahun 2015 menunjukkan bahwa obat antituberkulosis utama yang digunakan yaitu Rifampisin dan obat antidiabetes yang digunakan yaitu golongan sulfonilurea dan biguanida, dalam penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan OAT dan OAD secara bersamaan akan menyebabkan kadar

rifampicin akan lebih rendah. Rifampicin akan meningkatkan metabolisme beberapa obat oral hipoglikemia golongan sulfonilurea dan biguanida dengan cara peningkatan *clearance* dan terjadi penurunan level dalam plasma dan akan menimbulkan efek yang tidak diinginkan yaitu hiperglikemia, oleh sebab itu pada penggunaan OAT dan OAD secara bersamaan, dosis OAD yang digunakan perlu ditingkatkan.

Level rifampisin akan lebih rendah ini bisa disebabkan akibat absorpsi rifampicin berkurang sehingga selanjutnya akan berdampak pada keberhasilan terapi. Rifampicin merupakan suatu *inducer potent* pada sistem enzim cytochrom P-450 dan sistem transport pada P-glikoprotein yang terdapat di hati dan intestinal yang akan menghasilkan interaksi sejumlah obat yang signifikan.

Penelitian serupa dilakukan oleh Luciana Kuswibawati yang dilakukan pada tahun 2003, telah dilakukan penelitian pengaruh pemberian rifampisin terhadap efek obat hipoglikemik glipizid, pada penelitian ini diberikan obat glipizid dengan dan tanpa pemberian rifampisin, hasil yang diperoleh yaitu pada pasien yang diberikan glipizid dan rifampisin secara bersamaan menghasilkan kadar glukosa pada penderita menjadi lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak diberikan terapi rifampisin. Hal ini disebabkan karena pada pemberian rifampisin dan glipizid secara bersama akan mengakibatkan terjadinya peningkatan eliminasi glipizid, yang menghasilkan kadar glipizid di dalam darah lebih cepat terjadi penurunan dan kadar obat di tempat kerjanya mempunyai kadar yang lebih sedikit, sehingga menyebabkan menurunnya efek utama dari obat tersebut yaitu untuk penurunan kadar glukosa. Penurunan efek ini menyebabkan kadar glukosa pada pasien yang diberikan terapi rifampisin lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak diberikan terapi rifampisin.

EFEK SAMPING PADA PENGGUNAAN ISONIAZID DAN OBAT ANTIDIABETES GOLONGAN SULFONILUREA DAN BIGUANIDA

Pada penelitian serupa, digunakan Isoniazid (INH), tetapi efek yang ditimbulkan dari penggunaan OAT ini bertolak belakang dengan rifampisin karena pada penggunaan INH, akan menghambat metabolisme obat oral hipoglikemia

dan akan meningkatkan level dalam plasma sehingga efek yang ditimbulkan yaitu dapat menghambat pelepasan insulin dari pankreas, sehingga efek yang tidak diinginkan yang timbul yaitu terjadi hiperglikemia, dimana jika terjadi hiperglikemia maka dosis insulin yang digunakan dalam terapi ini perlu disesuaikan (PDPI,2011).

Penelitian serupa juga dilakukan oleh Arliny pada tahun 2015, dimana jika penggunaan isoniazid (INH) pada pasien dengan diabetes mellitus maka penggunaannya perlu diperhatikan karena dilihat dari efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan OAT isoniazid ini yaitu neuropati perifer, dan jika Obat antituberkulosis ini digunakan secara bersamaan dengan obat antidiabetes bisa menyebabkan meningkatnya keluhan neuropati perifer pada pasien DM karena pada pasien yang menderita diabetes mellitus sebagian besar mengalami komplikasi pada mata.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Amit R. Dedun dkk,2017) menyatakan bahwa Dari 974 pasien yang diskruining selama periode penelitian, 72 (7,79%) pasien mendapatkan beberapa efek obat yang merugikan. Usia pasien yang diskruining dalam penelitian berkisar antara kurang dari 20 hingga 75 tahun. Kejadian ADR jauh lebih tinggi ditemukan pada usia 31-40 tahun.

Kejadian ADR lebih banyak terjadi pada pasien pria (45, 63%) dibandingkan dengan wanita (27, 37%). Dari 72 pasien yang mengalami ADR, 49 (68%) menderita TB paru dan sisanya 23 (32%) memiliki TB luar paru. Kejadian ADR secara signifikan lebih pada pasien yang menderita TB kategori I (31, 43%) dibandingkan dengan kategori II dan III.

4 KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian studi literatur dapat dilihat bahwa kejadian efek samping dari penggunaan Obat anti tuberkulosis dan Obat anti Diabetes Mellitus yang digunakan secara bersama paling banyak terjadi pada pasien dengan jenis kelamin laki-laki (45,63%) dibandingkan dengan wanita (27,37%), dari 72 pasien yang mengalami ADR, 49 menderita TB paru dan sisanya yaitu 23 yang menderita TB diluar paru. Kejadian ADR yang terjadi seperti hiperglikemia, reaksi hipersensitivitas kulit, gelisah, hipoglikemia, punggung nyeri, dan nyeri kaki, secara signifikan terjadi pada pasien yang menderita TB kategori I

yaitu sebanyak (31,43%) dibandingkan dengan kategori II dan III.

SARAN

Masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai evaluasi Adverse Drug Reactions pada pasien TB paru dengan komorbid diabetes mellitus, dikarenakan pada beberapa jurnal masih belum tertera obat-obat apa saja yang menyebabkan kejadian ADR ini terjadi.

DAFTAR PUSTAKA

- Aryani, D, 2017, Metode Penelitian Farmasi Klinik, Yogyakarta : UAD
- Arliny, Yunita. 2015. Tuberkulosis dan Diabetes Mellitus Implikasi Klinis Dua Epidemik. Aceh: Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr Zainoel Abidin Banda Aceh hal: 36-37
- Aryani, D, 2017, Metode Penelitian Farmasi Klinik, Yogyakarta : UAD
- Badan POM RI.2012. Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (MESO) Bagi Tenaga Kesehatan. Jakarta: Direktorat Pengawasan Distribusi Produk Terapetik dan PKRT
- Badan POM RI.2015. Bab5 Infeksi Antituberkulosis. [http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-5-infeksi/52-tuberkulosis-dan-leprosi/521-antituberkulosis:diakses tanggal 25 Desember 2019](http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-5-infeksi/52-tuberkulosis-dan-leprosi/521-antituberkulosis:diakses%20tanggal%2025%20Desember%202019)
- Departemen Kesehatan RI. 2005. Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik : 8- 17
- Depkes RI. InfoDatin. Tuberkulosis temukan obati sampai sembuh. Jakarta: Depkes RI; 2016.
- Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. Lancet (London, England). 2019; 393(10181):1642–56.
- Grange, John. 2009. Tuberculosis a Comprehensive Clinical Reference. Saunders Elsevier
- Hasan, Helmia. 2010. Buku Ajar Ilmu Penyakit Paru. Surabaya: Departemen Ilmu Penyakit Paru FK
- UNAIR RSUD Dr. Soetomo
- Irianti T, Kuswandi, Yasin Munif Nanang, dan Kusumaningtyas Ratih. 2016. Mengenal Anti-Tuberkulosis. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM :hal 3
- Kementrian Kesehatan RI. 2018. Hasil Utama Riskesdas 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan: hal 25
- Kementerian Kesehatan RI. Data dan informasi profil kesehatan Indonesia 2016. Jakarta: Kementeri Kesehatan RI; 2016 (diunduh 17 Desember 2017). Tersedia dari: [http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/lain-lain/Data dan Informasi Kesehatan Profil Kesehatan Indonesia 2016-smaller size - web.pdf](http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/lain-lain/Data%20dan%20Informasi%20Kesehatan%20Profil%20Kesehatan%20Indonesia%202016-smaller%20size%20-%20web.pdf)
- Mariyono Harbani dan Ketut Suryana. 2008. Adverse Drug Reaction. Denpasar: Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah : hal 164- 166
- Notoatmodjo, Soekidjo. 2018. Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: PT Rineka Cipta
- Padmapriyadarsini C, Bhavani PK, Natrajan M, Ponnuraja C, Kumar H, Gomathy SN, et al. Evaluation of metformin in combination with rifampicin containing antituberculosis therapy in patients with new, smear-positive pulmonary tuberculosis (METRIF): study protocol for a randomised clinical trial. BMJ Open. 2019;9(3):e024363.
- Rohman, Hendra. 2018. Kasus Tuberkulosis Dengan Riwayat Diabetes Mellitus di Wilayah Prevalensi Tinggi Diabetes Mellitus. Yogyakarta: Politeknik Kesehatan Bhakti Setya Indonesia hal : 1
- Singhal A, Jie L, Kumar P, Hong GS, Leow MKS, Paleja B, et al. Metformin as adjunct antituberculosis therapy. Sci Transl Med. 2014;6(263no pagination): 263ra159
- Priyandani, Yuni, Awanda Ayu Fitantri, Fajar Agung Nur Abdani, Nurul Ramadhani, Yunita Nita, Mufarrihah,

1076 | Rifa Hasna Muslimah, et al.

1Catur Dian Setiawan , 1Wahyu Utami,
1Umi Athijah I. 2014. Profil Problem
Terapi Obat Pada Pasien Tuberkulosis di
Beberapa Puskesmas
Surabaya.Surabaya:Departemen
Farmasi Komunitas,Fakultas Farmasi,
Universitas Airlangga