

Diabetes Melitus sebagai Faktor Risiko Tuberkulosis

Wira Gotera¹, Ida Bagus Aditya Nugraha¹, Wayan Evie Frida Yustin²

¹Divisi Endokrinologi/ Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Udayana,-RSUP Sanglah, Denpasar, Indonesia

²Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Udayana-RSUP Sanglah, Denpasar, Indonesia
Alamat Korespondensi: ibadityanugraha@gmail.com

Abstrak

Diabetes melitus (DM) tidak hanya meningkatkan risiko tuberkulosis (TB) aktif tetapi juga memengaruhi hasil pengobatan. Beban penyakit TB, terutama di negara berkembang, tetap tinggi meskipun telah dilakukan berbagai upaya pencegahan. Diabetes melitus yang menyebabkan immunosupresi semakin diakui sebagai faktor risiko independen untuk TB. Diabetes melitus meningkatkan risiko berkembangnya TB dua hingga tiga kali lipat dan juga meningkatkan risiko kegagalan pengobatan TB, kekambuhan, dan kematian. Diabetes juga dapat menyebabkan penyakit parah, reaktivasi fokus TB yang tidak aktif, dan hasil pengobatan TB yang buruk. Beberapa obat antituberkulosis yang biasa digunakan secara terpisah dapat menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Skrining tuberkulosis pada penderita diabetes dan skrining diabetes pada pasien tuberkulosis telah direkomendasikan. Hal ini perlu diterapkan mengingat efektivitas dan manfaatnya.

Kata Kunci: diabetes melitus, faktor risiko, tuberkulosis

Diabetes Mellitus as A Risk Factor for Tuberculosis

Abstract

The relationship between diabetes mellitus (DM) and tuberculosis (TB) is interesting because DM does not only increase the risk of active TB but also affects treatment outcomes. The burden of TB disease, especially in developing countries, remains high despite various prevention efforts. Diabetes mellitus that causes immunosuppression is increasingly recognized as an independent risk factor of TB. Diabetes mellitus increases the risk of developing TB by two to threefold and also increases the risk of TB treatment failure, recurrence, and death. Diabetes can also cause severe disease, reactivation of inactive tuberculosis foci, and poor outcomes for TB treatment. Several antituberculosis drugs that are commonly used separately can cause impaired glucose tolerance. Tuberculosis screening in diabetics and diabetes screening in TB patients has been recommended. These must be implemented considering its cost-effectiveness and benefits.

Keywords: diabetes mellitus, tuberculosis, risk factor

How to Cite :

Gotera W, Nugraha IBA, Yustin WEF. Diabetes Mellitus sebagai Faktor Risiko Tuberkulosis. J Kdokter Meditek. 2021;27(3): 273-281. Available from: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/2126/version/2090> DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdoktermeditek.v27i3.2126>

Pendahuluan

Beban penyakit tuberkulosis (TB) khususnya di negara berkembang sampai saat ini masih tinggi meskipun berbagai strategi pencegahan telah dilakukan. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan 10,4 juta kasus baru TB terjadi dan 1,4 juta meninggal akibat penyakit tersebut pada tahun 2015. Terlepas dari kemajuan yang telah dicapai Indonesia, jumlah kasus TB baru di Indonesia masih menduduki peringkat ketiga di dunia dan merupakan salah satu tantangan terbesar yang dihadapi Indonesia dan memerlukan perhatian dari semua pihak, karena memberikan beban morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Tuberkulosis merupakan penyebab kematian tertinggi setelah penyakit jantung iskemik dan penyakit serebrovaskular.¹

Berbagai faktor risiko yang dapat meningkatkan kejadian tuberkulosis yaitu kemiskinan, kekurangan gizi, kepadatan penduduk, HIV/AIDS, dan diabetes. Diabetes melitus merupakan salah satu faktor risiko independen untuk infeksi tuberkulosis. Saat ini prevalensi terjadinya TB paru meningkat seiring peningkatan prevalensi pasien DM. Frekuensi DM pada pasien TB dilaporkan sekitar 10-15% dan prevalensi penyakit infeksi ini 2-5 kali lebih tinggi pada pasien diabetes dibandingkan dengan yang non-diabetes.¹ *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan beban penyakit diabetes di seluruh dunia saat ini sekitar 415 juta, yang diproyeksikan mencapai 642 juta pada tahun 2040 (peningkatan lebih dari 60%). Diabetes melitus dapat menyebabkan infeksi TB yang lebih parah, pengaktifan kembali fokus tuberkulosis yang tidak aktif, dan hasil pengobatan yang buruk. Oleh karena hal tersebut penulis ingin membahas secara lebih mendalam tentang DM sebagai faktor risiko TB sehingga diharapkan akan meningkatkan kesadaran para dokter, pengelola program TB dan DM tentang koinfeksi TB pada pasien DM dan bagaimana melakukan skrining serta penatalaksanaan pasien dengan lebih baik.²

Epidemiologi TB-DM

Beberapa penelitian di seluruh dunia menunjukkan bahwa 5–30% pasien TB mengalami DM.¹ Saat ini, prevalensi terjadinya TB paru meningkat seiring dengan peningkatan prevalensi pasien DM. Frekuensi DM pada pasien TB dilaporkan sekitar 10-15% dan prevalensi penyakit infeksi ini 2-5 kali lebih tinggi pada

pasien diabetes dibandingkan dengan yang non-diabetes.²

Terlepas dari kenyataan bahwa TB lebih terkait dengan keadaan immunosupresif lain seperti infeksi HIV, karena jumlahnya yang lebih besar, diabetes tetap menjadi faktor risiko yang lebih signifikan untuk infeksi TB pada tingkat populasi. Sebuah tinjauan oleh Stevenson et al. (2007) melaporkan bahwa diabetes meningkatkan risiko TB 1,5 hingga 7,8 kali, sementara meta-analisis oleh Jeon dan Murray (2008) menemukan bahwa risiko relatif TB di antara pasien diabetes adalah 3,11 kali. Prevalensi penderita diabetes yang terinfeksi TB berkisar dari 1,9% hingga 35% setelah dilakukan skrining. Sebuah penelitian di Amerika melaporkan bahwa pasien diabetes berisiko 2,1 kali menderita *TB Multy Drug Resistant*.²

Meskipun DM lebih umum di seluruh dunia, risiko TB pada pasien DM tipe 1 tiga sampai lima kali lebih tinggi karena kontrol yang relatif lebih buruk, berat badan yang lebih rendah, dan usia yang lebih muda. Sulit untuk menetapkan prevalensi DM pada populasi umum, tetapi diperkirakan sekitar 1-6% tergantung pada kriteria diagnostik yang digunakan. Sekitar 90% kasus adalah pasien DM tipe 2 yang tidak tergantung insulin.¹⁻²

Secara bersamaan, TB terus menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia meskipun fakta bahwa epidemi tampaknya di ambang penurunan. Beban global penyakit akibat DM dan TB sangat besar. Pada tahun 2010 diperkirakan ada 285 juta orang yang hidup dengan DM. Pada tahun 2011, IDF memperkirakan sekitar 366 juta orang di seluruh dunia menderita DM, angka yang diperkirakan tumbuh setidaknya menjadi 439 juta pada tahun 2030, dengan sekitar 4 juta kematian (Federasi Diabetes Internasional 2009). Delapan puluh persen dari penderita DM tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah dengan kasus TB yang tinggi. Pada tahun 2007 diperkirakan terdapat 14,4 juta orang hidup dengan TB, 9,2 juta kasus baru dan 1,7 juta kematian.²

Faktor Risiko TB-DM

Diabetes melitus merupakan faktor risiko infeksi saluran pernapasan bagian bawah termasuk TB. Selain faktor risiko yang meliputi kemiskinan, malnutrisi, kepadatan penduduk, dan immunosupresi termasuk HIV/AIDS, diabetes

semakin diakui sebagai faktor risiko independen untuk infeksi tuberkulosis.² Koinfeksi TB pada DM dikaitkan dengan kontrol glikemik yang buruk pada penderita DM. Hiperglikemia reaktif sering menyertai infeksi kronis akibat keadaan yang terkait dengan pro inflamasi dan pelepasan hormon stres yang berlawanan dengan regulasi seperti epinefrin, kortisol, glucagon, dan semua antagonis insulin.³⁻⁴

Risiko perkembangan dari pajanan basil TB menjadi penyakit aktif diatur oleh faktor risiko eksogen dan endogen. Faktor eksogen memainkan peran kunci dalam perkembangan dari pajanan ke infeksi di antaranya banyaknya basil dalam sputum dan kedekatan individu dengan kasus TB menular. Demikian pula, faktor endogen menyebabkan perkembangan dari infeksi menjadi penyakit TB aktif.⁵ Beberapa faktor risiko TB pada DM⁶ adalah:

1) Faktor sosial-demografi dan ekonomi

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa laki-laki lebih berisiko menderita TB-DM daripada perempuan. Dua puluh dua penelitian melaporkan bahwa usia yang lebih tua meningkatkan risiko TB-DM. Tempat tinggal di perkotaan, memiliki tingkat pendidikan yang rendah, tempat lahir, etnis, status ekonomi dan pekerjaan juga dikaitkan faktor risiko TB-DM.

2) Faktor perilaku

Penggunaan obat-obatan terlarang dan gaya hidup dilaporkan sebagai faktor perilaku yang terkait dengan komorbiditas TB-DM. Merokok dan minum alkohol diidentifikasi sebagai faktor risiko tinggi koinfeksi TB-DM. Seringnya melakukan aktivitas di luar ruangan dilaporkan sebagai faktor risiko rendah untuk komorbiditas TB-DM.

3) Faktor klinis

Indeks massa tubuh (BMI) yang lebih rendah dan lebih tinggi, HIV, penurunan berat badan, dan hipertensi dilaporkan sebagai faktor terkait untuk komorbiditas TB-DM. Riwayat DM yang sudah lama, kontrol glikemik yang buruk pada saat diagnosis TB, pasien dengan sirosis hati dan riwayat tekanan darah tinggi diidentifikasi meningkatkan risiko dan pengembangan komorbiditas TB-DM.

4) Riwayat DM, penyakit TB & pengobatan TB,

Memiliki riwayat keluarga DM, riwayat penyakit dan pengobatan TB sebelumnya, mengalami lebih banyak efek samping pengobatan anti-TB, jenis kategori pengobatan TB, dan durasi pengobatan anti-TB yang lebih panjang sebelumnya

dilaporkan meningkatkan risiko komorbiditas TB-DM.

5) Faktor lain

Kontak dengan pasien TB dalam keluarga dilaporkan sebagai faktor risiko terkait peningkatan komorbiditas TB-DM. Tinggal di penjara, panti asuhan, dan rumah sakit jiwa juga dikaitkan dengan komorbiditas TB-DM.

Patofisiologi TB-DM

Peningkatan risiko TB pada penderita DM adalah multifaktorial dan diduga akibat beberapa mekanisme. Pada penderita DM terjadi penurunan imunitas seluler karena berkurangnya jumlah limfosit T serta fungsi dan jumlah neutrofil yang rendah. Penderita DM menunjukkan penurunan tingkat respons sitokin T-helper 1 (Th 1), faktor nekrosis tumor (TNF-alfa dan TNF-beta), produksi IL-1 dan IL-6. Kerentanan penderita DM terhadap TB terutama disebabkan oleh berkurangnya jumlah dan fungsi limfosit-T, terutama penghambatan sitokin Th 1 dari *Mycobacterium tuberculosis*. Terjadi disfungsi makrofag pada penderita DM yang mengakibatkan gangguan produksi spesies oksigen reaktif, fungsi fagositik, dan kemotaktik. Kemotaksis monosit juga terganggu pada penderita DM, akibat kerusakan yang tidak membaik dengan insulin.²

Respon stress terhadap infeksi juga dapat berperan dalam disglukemia, situasi yang dimediasi oleh efek interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), dan TNF-alpha.² Tidak jelas apakah DM meningkatkan kerentanan terhadap infeksi awal *Mycobacterium tuberculosis* atau risiko perkembangan dari infeksi TB menjadi penyakit aktif, tetapi bukti adanya kerusakan pada imunitas bawaan dan adaptif penderita DM menunjukkan bahwa penyakit kronis ini dapat berdampak pada kedua tahap TB. Penemuan terkini tentang biologi yang mendasari dan mempromosikan hubungan TB-DM mendukung imunitas bawaan yang tidak efisien, diikuti oleh respon seluler hipereaktif terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) namun, kontribusi dari perubahan respon terhadap kerentanan TB atau hasil klinis yang lebih merugikan dari pasien TB dengan DM masih belum jelas.⁵

Mengenai imunitas bawaan, hiperglikemia telah terbukti memiliki dampak negatif pada fungsi kekebalan melalui akumulasi produk akhir glikasi lanjutan yang mengubah fungsi

fagosit. Khususnya, penurunan fagositosis Mtb, perubahan ekspresi gen yang berkontribusi terhadap penahanan Mtb atau presentasi antigen, dan sekresi peptida antimikobakteri telah dijelaskan. Monosit darah perifer mungkin juga memiliki kerusakan karena tingkat ekspresi CCR2 yang lebih tinggi. Reseptor kemokin ini memainkan peran penting dalam migrasi sel mononuklear ke paru, dan karena ligan CCR2 (MCP1) meningkat di sirkulasi penderita DM tipe 2, monosit ini mungkin secara aktif dipertahankan dalam sirkulasi daripada ke lokasi penyakit.⁵

Mengenai imunitas adaptif, tingkat sitokin Th1, interferon gamma (IFN- γ), interleukin 2 (IL-2) dan Th17 (IL-17A, tetapi bukan IL-22) yang lebih tinggi dan frekuensi sel T-regulasi alami yang lebih rendah (CD4+, CD25+, CD127-) pada awal telah dilaporkan. Namun, hal ini juga dikaitkan dengan Interleukin 10 yang lebih tinggi, memberi kesan bahwa sitokin anti dan pro-inflamasi diatur lebih tinggi pada penderita TB-DM dibandingkan dengan mereka dengan TB tanpa DM. Sebaliknya pada spesimen *lavage bronchoalveolar* dari pasien TB dengan DM, ditemukan IL-10 awal yang lebih tinggi dan IFN- γ yang lebih rendah, menunjukkan bahwa kompartemen paru mungkin memiliki respon Th2 yang bias pada diabetes. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tingkat sitokin yang lebih tinggi berkorelasi dengan kontrol glukosa yang buruk (HbA1c tinggi).⁵

Autofagi diperlukan untuk pengendalian patogen intraseluler yang efektif termasuk Mtb dan diatur oleh target mamalia kompleks rapamycin (mTOR) serine/ treonin kinase, dan adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK). Perubahan jaringan autofagi dan pensinyalan AMPK sebelumnya telah dikaitkan dengan virulensi Mtb. Baru-baru ini telah ditunjukkan bahwa metformin obat anti-diabetes pengaktif AMPK menghambat pertumbuhan intra-seluler Mtb, membatasi imunopatologi penyakit, dan meningkatkan kemanjuran obat anti-TB konvensional. Sehubungan dengan gangguan metabolisme, telah dibuktikan bahwa Mtb juga dapat hidup dan bertahan di jaringan adiposa dalam keadaan tidak bereplikasi, menghindari pengenalan oleh sistem kekebalan tubuh dan membentuk reservoir untuk kemungkinan reaktivasi.⁵

Penderita DM lebih rentan terhadap TB, terutama akibat peradangan kronis yang ditandai dengan peningkatan sitokin proinflamasi dan penurunan sitokin imunomodulator.⁷ Diabetes melitus merupakan penyebab umum dislipidemia,

terutama jika glikemia tidak terkontrol dengan baik. Kerentanan terhadap TB di antara pasien DM juga dapat disebabkan oleh dislipidemia, karena lemak tubuh inang merupakan sumber energi esensial yang digunakan oleh mikobakteri untuk bertahan dalam keadaan infeksi laten.^{8,9}

Diabetes melitus dikaitkan dengan dislipidemia yang disebabkan oleh asupan lemak makanan yang tinggi dan metabolisme lipid hati yang tidak teratur, sedangkan TB dikaitkan dengan malnutrisi dan sindrom wasting. sehingga mengakibatkan peningkatan aliran asam lemak bebas ke hati dan produksi berlebih dari trigliserida dan VLDL.¹⁰ Pasien DM dengan BMI rendah, FBG tinggi, dan penurunan TG diklasifikasikan sebagai kelompok risiko terinfeksi TB. Obesitas merupakan faktor risiko independen utama untuk berkembang menjadi DM, tetapi pasien DM dengan BMI yang lebih rendah (kelompok 1) memiliki peningkatan risiko TB.¹¹⁻¹³ Tingkat insulin yang tinggi menstimulasi lipogenesis dalam hepatosit yang gagal menghambat lipolisis sehingga mengakibatkan peningkatan aliran asam lemak bebas ke hati dan produksi berlebih dari trigliserida dan VLDL.¹³ Kadar TG berkaitan dengan beratnya penyakit TB.¹⁴ Penelitian telah menunjukkan bahwa kolesterol memainkan peran penting dalam imunitas seluler.^{15,16} Konsentrasi TG yang rendah memiliki efek merugikan pada limfosit dan makrofag, yang memfasilitasi aktivasi TB. Kadar TG dan HDL yang lebih rendah bertanggung jawab atas peningkatan metabolisme lipid selama peradangan atau infeksi.^{17,18}

Malnutrisi sendiri atau karena diabetes juga dapat mengubah fungsi sistem kekebalan. Malnutrisi dapat menyebabkan kekurangan vitamin. Secara khusus, jika vitamin D menurun, beberapa masalah yang berhubungan dengan pertahanan tubuh terhadap Mtb dapat muncul, karena vitamin D merupakan modulator yang kuat dari imunitas bawaan dan meningkatkan regulasi autofagi pada makrofag.¹⁹

Diagnosis TB-DM

Diagnosis TB pada dasarnya bersifat radiologis, bakteriologis, serta kultur tetap menjadi standar emas untuk konfirmasi laboratorium TB. Di banyak negara berkembang, seperti Afrika sub-Sahara, diagnosis masih hanya mengandalkan mikroskop sputum *smear* dengan tingkat deteksi kasus rendah sebesar 52%.²⁰

Untuk memperbaiki diagnosis, WHO merekomendasikan penggunaan GeneXpert Mtb/RIF di semua tempat, terutama di lingkungan berpenghasilan rendah. Beberapa uji coba menunjukkan bahwa penerapan teknik ini dapat menyebabkan hasil TB yang lebih baik, dengan mortalitas yang menurun dan konfirmasi diagnosis lebih awal. Pemeriksaan GeneXpert Mtb / RIF adalah tes amplifikasi asam nukleat otomatis yang secara simultan dapat mengidentifikasi resistensi Mtb dan rifampisin, sehingga membantu dalam strategi pengobatan.²⁰

Glukosa dalam plasma darah vena harus menjadi metode standar untuk mengukur dan melaporkan konsentrasi glukosa dalam darah. Penderita dengan TB juga harus diuji untuk hemoglobin glikosilasi (HbA1c). Jika terdapat gejala DM, tes gula darah acak atau puasa akan membantu diagnosis DM dini.²⁰

Pada setiap penyandang DM harus dilakukan skrining TB dengan pemeriksaan gejala TB dan foto toraks. Sebaliknya untuk pasien TB dilakukan penapisan DM dengan pemeriksaan gula darah puasa dan gula darah 2 jam post prandial atau gula darah sewaktu. Diagnosis DM ditegakkan jika gula darah puasa lebih dari 126 mg/dl atau gula darah 2 jam post prandial/gula darah sewaktu lebih dari 200 mg/dl. Pemeriksaan HbA1C dapat dilakukan bila fasilitas tersedia, di diagnosis DM jika nilai HbA1c $\geq 6,5\%$ ²⁰.

Tata Laksana Koinfeksi TB-DM

Prinsip pengobatan TB-DM sama dengan TB tanpa DM, selama kadar gula darah terkontrol. Apabila kadar gula darah tidak terkontrol, maka lama pengobatan dapat dilanjutkan sampai 9 bulan. Hati-hati dengan penggunaan etambutol, karena pasien DM sering mengalami komplikasi pada mata. Pemberian INH dapat menyebabkan neuropati perifer yang dapat memperburuk atau menyerupai diabetik neuropati maka sebaiknya diberikan suplemen Vitami B6 atau piridoksin selama pengobatan. Perlu diperhatikan penggunaan rifampisin karena akan mengurangi efektivitas obat oral antidiabetes (golongan sulfonilurea) sehingga diperlukan monitoring kadar glukosa darah lebih ketat atau diganti dengan anti diabetik lainnya seperti insulin yang dapat meregulasi gula darah dengan baik tanpa memengaruhi efektivitas Obat Anti Tuberkulosis (OAT).⁴

Seperti yang direkomendasikan oleh WHO, penderita dengan penyakit ganda harus dirawat oleh masing-masing program secara terpadu dan

pendekatan manajemen bersama yang dilakukan meliputi pencegahan, skrining, pengelolaan, serta pengurangan berat penyakit.²⁰ Bahkan pada tahap awal, pengobatan TB harus mencakup pengawasan dan dukungan dari staf layanan kesehatan multidisiplin.²¹

Diabetes melitus terkait dengan peningkatan risiko kegagalan pengobatan TB, kematian, dan kekambuhan, tetapi belum diketahui pasti apakah dengan mengontrol gula darah secara optimum dan menyesuaikan pengobatan TB pada penderita dengan DM dapat mengurangi sebagian efek negatif ini. Peningkatan tingkat kegagalan pengobatan TB pada penderita DM diakibatkan oleh resistensi obat TB, respons kekebalan yang berubah pada individu dengan DM, atau penurunan konsentrasi obat TB pada penderita DM. Dengan demikian, peningkatan durasi pengobatan dan dosis obat anti-TB yang disesuaikan dengan berat badan mungkin diperlukan.²²

Kontrol gula darah yang optimal dapat memperbaiki hasil pengobatan TB dan mencegah beberapa komplikasi terkait dengan DM.²² Pemantauan yang sering diperlukan untuk memastikan kontrol glikemik yang baik. Pengukuran gula darah dan kadar gula dalam urin secara acak kurang akurat daripada gula darah puasa.²²

Sehubungan dengan pemilihan obat DM, kemungkinan terjadinya interaksi obat-obatan harus diperhitungkan, terutama untuk rifampisin, obat antituberkulosis yang paling penting karena membantu mempersingkat waktu pengobatan TB dari 18 menjadi 6 bulan.²² Resistensi terhadap rifampisin berhubungan dengan hasil pengobatan yang lebih buruk daripada obat tuberkulosis lainnya. Rifampisin merupakan *hepatic enzyme-inducer* yang paten yang meningkatkan metabolisme dari semua turunan sulfonilurea dan menurunkan kadar sulfonilurea dalam darah dan menyebabkan terjadinya hiperglikemia.²²⁻²⁴ Efek maksimum ini terlihat 1 minggu setelah memulai penggunaan rifampisin dan menghilang 2 minggu setelah rifampisin dihentikan.²³ Rifampisin juga meningkatkan metabolisme agen hipoglikemik oral yang lain seperti biguanid, yang menyebabkan konsentrasi biguanid dalam plasma darah menurun dan menyebabkan hiperglikemia.²⁴

Beberapa faktor lain yang menentukan pemilihan obat antidiabetes yang akan digunakan pada penderita TB adalah ketersediaan, biaya, kemudahan administrasi, dan keamanannya. Masalah keamanan meliputi hipoglikemia dengan

sulfonilurea dan insulin, asidosis laktat (terutama di bawah kondisi hipoksia) dengan biguanid, dan keluhan gastrointestinal dengan biguanid, meglitinida, dan penghambat alfa-glukosidase, serta hipersensitivitas terhadap sulfonilurea (yang mungkin tumpang tindih dengan efek samping obat antituberkulosis).²² Penggunaan insulin pada awal pengobatan tuberkulosis telah disarankan. Beberapa pedoman pengobatan nasional sangat menyarankan penggunaan insulin untuk penderita DM dengan TB meskipun tidak ada basis bukti yang mendukung pendekatan itu. Hal ini karena insulin tidak dimetabolisme, tidak ada interaksi farmakokinetik dengan rifampisin atau obat antituberkulosis lainnya, namun insulin memiliki beberapa kekurangan potensial saat digunakan seperti biaya, ketersediaan, penyimpanan, dan pengiriman. Metformin adalah obat lini pertama untuk DM tipe 2 dan biasanya tidak menyebabkan hipoglikemia. Metformin tidak dimetabolisme oleh enzim P450, sehingga konsentrasinya tidak menurun akibat efek induktif rifampisin pada enzim metabolik ini.²² Kemungkinan efek samping penggunaan metformin pada penderita dengan TB meliputi keluhan pada gastrointestinal dan yang sangat jarang adalah laktat asidosis.^{23,24}

Penderita DM dengan TB mungkin memerlukan kebutuhan khusus selama masa tindak lanjut pengobatan. Pemantauan fungsi hati dan ginjal mungkin perlu lebih intens daripada pada pasien dengan tuberkulosis saja. Meskipun bukan bagian rutin di klinik TB, pedoman internasional merekomendasikan pengukuran tekanan darah dan kolesterol secara teratur untuk penderita DM, dengan ambang batas rendah untuk memulai obat antihipertensi atau terapi statin.²²

Respon Terapi TB pada Penderita DM

Selain kontribusi DM terhadap risiko TB yang meningkat, terdapat bukti yang berkembang dari penelitian observasional yaitu terjadi peningkatan morbiditas yang terkait dengan interaksi obat, perlambatan pembunuhan kuman Mtb selama pengobatan, konversi hasil sputum, kegagalan pengobatan, kematian, kekambuhan dan infeksi ulang.^{21,23,24} Di antara pasien yang menderita TB dan DM, diabetes dilaporkan dikaitkan dengan hasil pengobatan TB yang buruk.²⁴

Diabetes melitus dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal dan peningkatan risiko toksisitas obat. Diabetes melitus juga dilaporkan sebagai prediktor kerusakan hati akibat obat *Drug*

Induced Liver Injury (DILI). Toksisitas hepatik akibat obat anti tuberkulosis dapat meningkat walaupun belum ditemukan hubungan antara DM dan *DILI*.²³

Diabetes melitus paling sering dikaitkan dengan perlambatan pembunuhan Mtb selama pengobatan. Artinya, penderita TB-DM memiliki proporsi kepositifan BTA yang lebih tinggi setelah menyelesaikan fase intensif pengobatan. Hasil ini adalah prediktor awal kegagalan pengobatan (hapusan dahak atau kultur yang masih positif pada bulan ke 5 atau lebih selama perawatan), yang juga lebih mungkin terjadi pada TB-DM dibandingkan TB tanpa DM.^{21,23,25}

Hasil buruk lain dari TB-DM adalah kematian seperti yang dilaporkan oleh Root pada tahun 1934. Dalam sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis, Baker et al. menyimpulkan bahwa risiko kematian pada 23 penelitian yang tidak disesuaikan hampir 2 kali lipat (RR 1,89; 95% CI 1,52-2,36), dan ini meningkat menjadi 4,95 (95% CI 2,69-9,10) dalam 4 studi yang disesuaikan dengan usia dan potensi perancu. Perbedaan hasil ini mencontohkan pentingnya mengendalikan perancu dalam penelitian TB-DM.^{21,25}

Penderita TB-DM juga tampaknya memiliki risiko kambuh yang lebih tinggi. Kajian oleh Baker et al. melaporkan risiko kambuhan hampir 4 kali lipat pada TB-DM dibandingkan pada TB tanpa DM (RR 3,89; 95% CI 2,43-6,23).^{21,23,25}

Temuan klinis dan risiko hasil buruk yang lebih tinggi pada penderita TB-DM mengindikasikan perlunya studi kohort prospektif yang bertujuan untuk mengkonfirmasi temuan klinis dan mengidentifikasi faktor-faktor yang mendasari kegagalan pengobatan pada DM. Terdapat dua faktor yang mendasari kegagalan pengobatan TB-DM. Faktor yang pertama adalah kontrol glukosa yang buruk. Hiperglikemia kronis dikaitkan dengan menurunnya imunitas tubuh terhadap Mtb pada penderita DM dan akibatnya cenderung mengurangi efisiensi pengobatan anti mikobakterium. Faktor yang kedua adalah tingkat suboptimal dari antibiotik anti mikobakterium di dalam plasma pada penderita DM dibandingkan dengan non-DM. Ini mungkin tidak hanya menyebabkan kegagalan pengobatan, namun dapat mendukung pengembangan TB-MDR, yang telah dilaporkan pada penderita TB-DM, walaupun dalam meta-analisis, tidak ditemukan secara signifikan lebih tinggi.^{21,25}

Skrining TB pada Penderita DM

Skrining untuk infeksi TB aktif dan laten pada penderita DM sangat penting untuk dilakukan.²² Serupa dengan populasi lain yang rentan terhadap TB (yaitu orang HIV-positif, pengguna obat-obatan terlarang, dan narapidana di negara-negara berkembang), skrining untuk TB aktif di kalangan penderita DM dapat memperbaiki deteksi kasus dan dapat memberikan terapi lebih dini dan mencegah penularan penyakit.²³

Metode terbaik untuk skrining TB aktif belum ditetapkan. Salah satu strategi yang mungkin dilakukan adalah melakukan rontgen toraks pada saat diagnosis DM, dan secara berkala setelahnya. Namun, metode yang kurang spesifik seperti pemeriksaan *imaging* dapat menyebabkan over diagnosis. Lebih masuk akal apabila setiap penderita diabetes dengan gejala mencurigakan seperti batuk selama lebih dari 2-3 minggu, penurunan berat badan, demam, atau gambaran *imaging* tidak normal harus diselidiki untuk mengetahui adanya TB aktif.^{20,23} Skrining dianjurkan, terutama pada penderita DM dan anak-anak penderita diabetes yang tidak terkontrol dengan adanya riwayat paparan TB.²⁰

Infeksi TB laten dapat dideteksi dengan *Tuberculin skin test (TST)* atau *interferon gamma release assay (IGRA)*.²² Meskipun IGRA sedikit lebih spesifik dan sensitif daripada TST, teknik ini lebih mahal dan rumit secara teknis. Pemeriksaan TST tidak menguntungkan karena kunjungan lanjutan diperlukan setelah 2-3 hari. Beberapa penelitian telah membahas apakah individu dengan diabetes dan infeksi TB laten berisiko tinggi mengalami perkembangan TB aktif. Skrining untuk infeksi tuberkulosis laten pada individu dengan DM, khususnya mereka dengan kontrol glikemik yang buruk, dapat membantu untuk mengidentifikasi populasi berisiko tinggi yang dapat ditawarkan terapi pencegahan. Apakah kemoprofilaksis sama efektifnya pada individu dengan atau tanpa diabetes belum diketahui pasti. Oleh karena itu, uji coba terkontrol secara acak terhadap terapi TB preventif pada individu dengan diabetes yang dibandingkan dengan tanpa diabetes adalah prioritas tinggi.²¹⁻²²

Skrining DM pada Penderita TB

World Health Organization merekomendasikan untuk skrining dua arah untuk DM pada semua penderita TB dan sebaliknya.²⁰

Sebenarnya, skrining untuk DM pada penderita TB dapat berkontribusi pada deteksi kasus dini dan pengobatan DM, serta hasil TB spesifik yang lebih baik. Penderita dengan TB harus diskriminasi untuk gejala diabetes, yaitu polidipsia, poliuria dan penurunan berat badan. Gejala lainnya mungkin termasuk penglihatan kabur, kelemahan tubuh, kelesuan, dan penyembuhan luka yang buruk.²¹

Dengan skrining DM di antara penderita TB, prevalensi DM dilaporkan bervariasi dari 1,9% sampai 35%.²¹⁻²² Nilai tertinggi dilaporkan dari daerah dengan prevalensi DM tinggi. Banyak dari penderita ini baru didiagnosis setelah menerima perhatian medis yang lebih luas terkait dengan pengobatan TB. Secara khusus, DM tipe 2 sering tidak dikenali. Dalam dua penelitian dari Tanzania dan Indonesia, 73% dan 61% penderita diabetes, masing-masing baru didiagnosis bersamaan dengan TB aktif. Skrining untuk DM pada penderita TB dapat memperbaiki deteksi kasus, pengobatan dini, dan pencegahan komplikasi DM. Usia yang lebih tua, obesitas, gaya hidup tidak aktif, dan riwayat keluarga DM adalah faktor risiko DM di antara penderita TB. Metode yang disarankan untuk skrining DM di antara kasus TB belum ditentukan. Pengukuran glukosa darah puasa (FBG), glukosa darah acak (*random blood glucose/ RBG*), 2 jam glukosa postprandial (2hPG), glukosa urin, HbA1c, dan kinerja uji toleransi glukosa (GTT) telah disarankan.²³

Beberapa penulis merekomendasikan pengukuran 2hPG sebagai metode terbaik, mudah, murah, cepat, dan bisa diandalkan. Metode ini secara teratur lebih sensitif daripada FBG dan RBG. Di populasi Asia, sensitivitas 2hPG dilaporkan lebih tinggi dari FBS dan HbA1c.²³

World Health Organization merekomendasikan HbA1c sebagai tes diagnostik untuk DM.²¹ Namun, HbA1c mahal dan penggunaan tes ini masih kontroversial. Tes urin untuk glukosa tidak peka dan kurang optimal, terutama pada tahap awal DM.²⁵

Waktu terbaik untuk skrining belum jelas. Beberapa merekomendasikan skrining untuk DM ketika pengobatan TB telah menunjukkan pengaruhnya. Karena sebagai penyakit menular, TB dapat meningkatkan kadar glukosa darah sementara dan hiperglikemia terkait infeksi dapat menyebabkan misdiagnosis sebagai DM.²³⁻²⁵ Di sisi lain, skrining awal untuk DM memiliki beberapa manfaat termasuk inisiasi pengobatan diabetes, edukasi penderita, dan koreksi hiperglikemia, yang berpotensi memiliki efek

positif pada hasil pengobatan TB.²³

Profilaksis TB pada Penderita DM

The American Thoracic Society (ATS) telah merekomendasikan melakukan *tuberculin skin test* (TST) dengan *purified protein derivate* (PPD) untuk semua penderita diabetes. Jika indurasi 10 mm atau lebih, pengobatan profilaksis dengan isoniazid disarankan selama 6 sampai 12 bulan, kecuali jika penderita memiliki riwayat tuberkulosis.²³⁻²⁴

Hanya dua penelitian yang meneliti keuntungan profilaksis TB di antara penderita diabetes. Studi pertama dilakukan di Jerman pada tahun 1950 dengan profilaksis pengobatan pasca isoniazid selama 6-24 bulan setelah menyelesaikan pengobatan lengkap untuk TB aktif telah dievaluasi pada penderita diabetes. Tingkat kekambuhan lebih rendah pada kelompok intervensi.²³ Dalam studi kedua yang dilakukan di Rusia pada tahun 1960-an, pemberian analog isoniazid untuk penderita diabetes menurunkan kejadian TB dibandingkan dengan kontrol sebanyak 2 sampai 3 kali.²⁴ Kedua penelitian tersebut bermasalah karena tidak adanya pengacakan dan kurangnya rincian mengenai intervensi tersebut. Singkatnya, tidak ada cukup bukti untuk mendukung terapi pencegahan bagi penderita diabetes dengan infeksi TB laten. Namun, terapi pencegahan dapat dipertimbangkan untuk kelompok berisiko tinggi tertentu seperti penderita DM yang memiliki kontak dengan penderita TB.²³⁻²⁵

Penutup

Diabetes melitus meningkatkan risiko infeksi TB terutama pada penderita dengan kontrol glikemik yang buruk. Tuberkulosis pada penderita DM cenderung mengalami kegagalan pengobatan dan kematian serta angka kekambuhan yang lebih tinggi. Mengingat beban penyakit DM yang semakin meningkat, terutama di daerah dengan prevalensi TB tinggi, maka program pengendalian TB perlu lebih fokus pada pengobatan dan pemantauan pasien dengan penyakit DM dan TB.

Disarankan penggunaan insulin pada penderita DM selama masih mengalami infeksi TB aktif. Tidak ada perbedaan terapi TB pada penderita DM dan non DM. Skrining untuk TB menggunakan pemeriksaan rontgen dada secara teratur dapat dilakukan namun kurang ekonomis. Dianjurkan bagi penderita diabetes dengan BMI rendah, FBG tinggi, dan trigliserida rendah dipilih

sebagai subjek untuk skrining TB.

Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis. 2019. Jakarta, Indonesia. [cited 2021 August 14th]. Available from : https://yankes.kemkes.go.id/unduh/fileunduh_an_1610422577_801904.pdf/3
2. Yorke E, Atiase Y, Akpalu J, Sarfo-Kantanka O, Boima V, Dey ID. The Bidirectional relationship between tuberculosis and diabetes. *Tuberc Res Treat*. 2017;1702578. doi:10.1155/2017/1702578. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5705893/>. [cited 2021 August 14th].
3. Soelitijo SA, Lindarto D, Decroli E, Permana H, Sucipto K, Kusnadi Y, et al. Buku pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia. Jakarta. 2019. Indonesia: PB Perkeni Press.
4. Khateeb J, Fuchs E, Khamaisi M. Diabetes and lung disease: A neglected relationship. *Rev Diabet Stud*. 2019;(25):15:1-15.
5. Elorriargia G, Pineda DL. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for tuberculosis. *J Mycobac Dis*. 2014;4:1-12.
6. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: a systematic review. *PLoS ONE*. 2017;12:1-25.
7. Kumar NP, Babu S. Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis. *Immunology*. 2017;152(1):13-24.
8. Hensel RL, Kempker RR, Tapia J, Oladele A, Blumberg HM, Magee MJ. Increased risk of latent tuberculous infection among persons with pre- diabetes and diabetes mellitus. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(1):71-8.
9. Tsai IF, Kuo CP, Lin AB, Chien MN, Ho HT, Wei TY, et al. Potential effect of ezetimibe against *Mycobacterium tuberculosis* infection in type II diabetes. *Respirology* 2017;22(3):559-66.
10. Anuradha R, Munisankar S, Bhootra Y, Dolla C, Kumaran P, Babu S. High body mass index is associated with heightened systemic and mycobacterial antigen-specific pro-inflammatory cytokines in latent tuberculosis. *Tuberculosis*. 2016;101:56-61.
11. Cai J, Ma A, Wang Q, Han X, Zhao S, Wang Y, et al. Association between body mass index and diabetes mellitus in tuberculosis

- patients in China: a community based cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2017;17:228-40.
12. Skowronski M, Zozulinska D, Barinow A. Tuberculosis and diabetes mellitus - an underappreciated association. *Arch Med Sci*. 2014;10:1019–27.
 13. Vrieling F, Ronacher K, Kleynhans L, Akker E, Walzl G, Ottenhoff T. Patients with concurrent tuberculosis and diabetes have a pro-atherogenic plasma lipid profile. *E.BioMedicine*. 2018;32:192–200.
 14. Sahin F, Yildiz P. Distinctive biochemical changes in pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Arch Med Sci*. 2013;9:656–61.
 15. Chan J, Mehta S, Bharrhan S, Chen Y, Achkar JM, Casadevall A. The role of B cells and humoral immunity in Mycobacterium tuberculosis infection. *Semin Immunol*. 2014;26:588–600.
 16. Garcia JL, Uhia I, Galan B. Catabolism and biotechnological applications of cholesterol degrading bacteria. *Microb Biotechnol* 2012;5(6):679–99,
 17. Lin YH, Chen CP, Chen PY, Huang JC, Ho C, Weng HH, et al. Screening for pulmonary tuberculosis in type 2 diabetes elderly: a cross-sectional study in a community hospital. *BMC Public Health* 2015b;15(1):3
 18. Girardi E, 6nama?, et al. The global dynamics of diabetes and tuberculosis: the impact of migration and policy implications. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017;56: 45–53.
 19. Pal R, Ansari MA, Hameed S, Fatima Z. Diabetes mellitus as hub for tuberculosis infection: a snapshot. *Int J Chronic Dis*. 2016;1:1-7.
 20. Pizzol D, Gennaro FD, Chhaganlal KD, Fabrizio C, Monno L, Putato G. Tuberculosis and diabetes: current state and future perspectives. *Trop Med Int Health*. 2016;21:694-702.
 21. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 22. Restrepo BI. Diabetes and tuberculosis. *Microbiol Spectrum*. 2016;4:1-11.
 23. Niazi AK, Kalra S. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control. *J Diabetes Metab Disord*. 2012;11:1-4.
 24. Restrepo BI, Schlesinger LS. Impact of diabetes on the natural history of tuberculosis. *Diabetes Res Clin Pract* .2014;106:191-9.
 25. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017 Jan 15;64(2):111-115. doi: 10.1093/cid/ciw778.