



Prognosis Mortalitas Pasien Tuberkulosis dengan Komorbid Diabetes Melitus Tipe 2

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Kemal Akbar Suryoadji,¹ Ahmad Fauzi,¹ Alifaturrasyid Syafaatullah Ridwan,¹ Abdul Hafiidh Surya Putra,¹ Wismandari Wisnu^{1,2}

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta

²Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSCM, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Indonesia menempati urutan ke-3 kasus tuberkulosis (TB) terbanyak di dunia. Data Kemenkes 2020 menunjukkan jumlah pasien TB dengan diabetes melitus (DM) adalah sebesar 10%-15%. TB merupakan salah satu penyakit dengan penyebab kematian terbesar, dan pada kondisi DM terdapat penurunan sistem imun yang dapat meningkatkan keparahan penyakit. Laporan kasus berbasis bukti ini meneliti risiko mortalitas pasien tuberkulosis yang memiliki komorbid DM. **Metode:** Pencarian artikel untuk menjawab pertanyaan penelitian dari 3 database, yaitu PubMed, Cochrane, dan ScienceDirect dengan kata kunci “((Tuberculosis)) AND (DM type 2) AND (Mortality)”. Pencarian berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Dilakukan telaah kritis sesuai panduan untuk studi prognosis. **Hasil:** Pasien tuberkulosis dengan komorbid DM tipe 2 mempunyai risiko 1,51 kali lebih tinggi untuk mengalami kematian dibandingkan dengan pasien tuberkulosis tanpa komorbid DM tipe 2. **Simpulan:** Studi oleh Huangfu, *et al*, (2019) dapat menjadi pilihan terbaik untuk menjawab pertanyaan klinis bahwa risiko kematian pasien tuberkulosis dengan komorbid DM 1,51 kali dibandingkan tanpa komorbid DM.

Kata Kunci: DM tipe 2, mortalitas, tuberkulosis.

ABSTRACT

Introduction: Indonesia ranks 3rd in tuberculosis (TB) cases in the world, and data from the Ministry of Health in 2020 showed that 10%-15% of TB sufferers had diabetes mellitus (DM). TB is one of the important causes of death, and DM affects the immune system which can increase the severity and mortality of the disease. This evidence-based case report was conducted to examine the mortality risk of tuberculosis patients with DM comorbidity. **Methods:** An article search was conducted to answer research questions based on 3 databases: PubMed, Cochrane, and ScienceDirect with the keywords “((Tuberculosis)) AND (DM type 2) AND (Mortality)”. The search was based on inclusion and exclusion criteria and a critical review was conducted according to the guidelines for prognostic studies. **Result:** Tuberculosis patients with type 2 DM comorbidities have a 1.51 times higher risk of mortality compared to tuberculosis patients without type 2 DM comorbidities. **Conclusion:** Study by Huangfu, *et al*, (2019) can be the best choice to answer the clinical question that the risk of death of tuberculosis patients with comorbid DM increases by 1.51 times compared to patients without DM. **Kemal Akbar Suryoadji, Ahmad Fauzi, Alifaturrasyid Syafaatullah Ridwan, Abdul Hafiidh Surya Putra, Wismandari Wisnu. Mortality Prognosis of Tuberculosis Patients with Diabetes Mellitus Type 2 Comorbidity.**

Keywords: DM type 2, mortality, tuberculosis.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

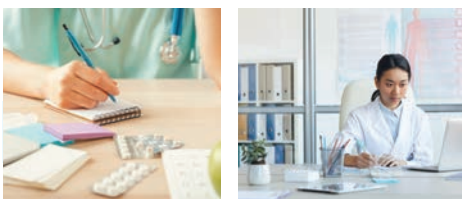
Tuberkulosis (TB) adalah penyakit kronis menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (bakteri batang dan tahan asam). Kuman TB paling sering menginfeksi parenkim paru, sehingga menyebabkan TB paru, namun juga mampu menginfeksi organ tubuh lainnya, seperti pleura, kelenjar limfe, tulang, dan organ

ekstra paru lainnya yang menyebabkan TB ekstra paru. Faktor risiko TB paru di antaranya kondisi imunokompromais seperti HIV positif, konsumsi obat immunosupresan jangka panjang, perokok, konsumsi alkohol tinggi, anak usia <5 tahun, lanjut usia, kontak erat dengan pasien dengan penyakit TB aktif infeksius, dan petugas kesehatan.¹ Amin Z, *et al*, (2014) mengemukakan bahwa kasus

TB di Indonesia berada di peringkat ketiga terbanyak setelah Cina dan India, serta sebagai penyebab kematian ketiga terbanyak.²

Diabetes melitus (DM) adalah sekelompok gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia disebabkan defisiensi sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronis pada diabetes dikaitkan

Alamat Korespondensi email: kemal.akbar@ui.ac.id



dengan kerusakan jangka panjang, atau disfungsi beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah.³ Data Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) 2018 dari Kementerian Kesehatan RI menunjukkan peningkatan prevalensi pasien DM berusia lebih dari 15 tahun dari 6,9% di tahun 2013 menjadi 8,5% di tahun 2018.⁴ Berbudi A, *et al*, (2020) menjelaskan bahwa pada DM terjadi penurunan sistem imun, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap infeksi.^{5,6}

Kondisi diabetes melitus yang menurunkan sistem imun menjadi faktor risiko tuberkulosis yang juga merupakan salah satu penyakit penyebab kematian terbesar di Indonesia.

Data Kemenkes RI 2020 menunjukkan bahwa diabetes melitus pada pasien tuberkulosis di Indonesia sekitar 10%-15%.¹ Tinjauan ini akan melihat pengaruh komorbid diabetes sebagai prediksi mortalitas pasien tuberkulosis.

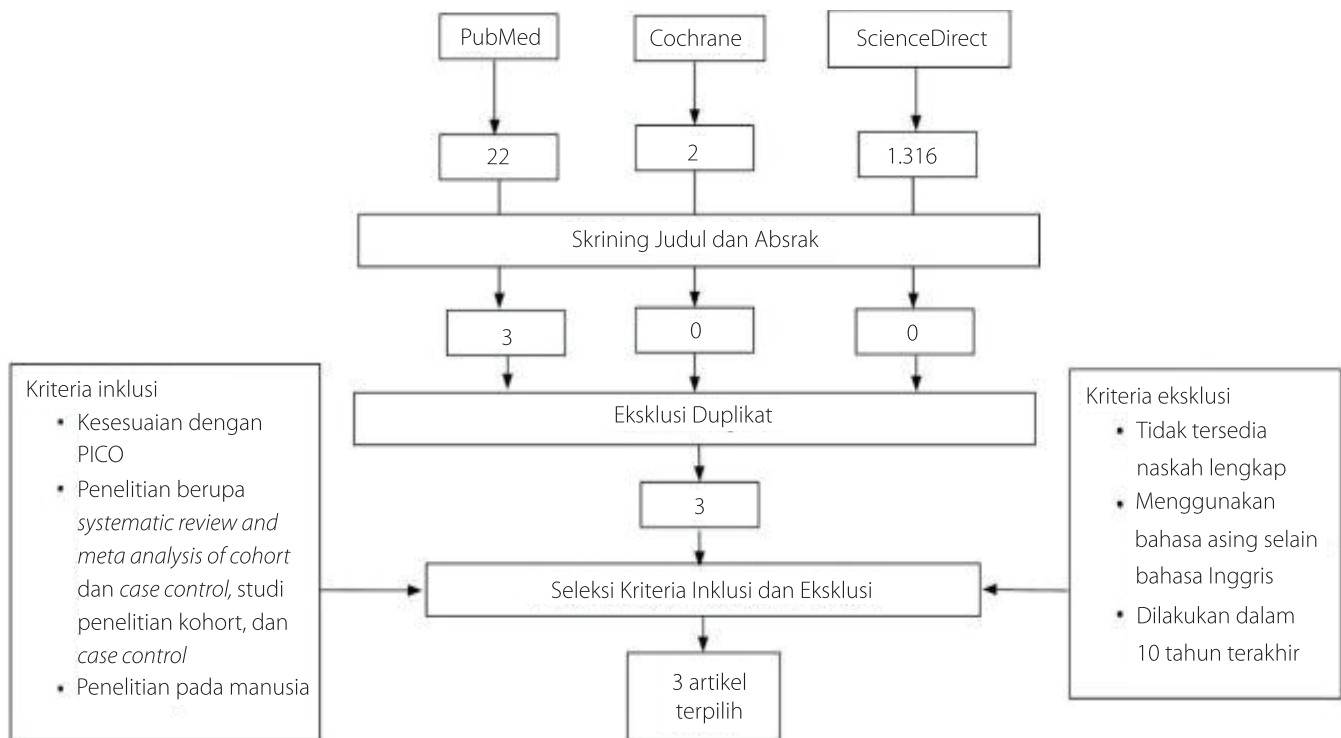
METODE PENELITIAN

Alur penelusuran dilakukan berdasarkan kriteria PRISMA-P.⁷ Penelusuran literatur dilakukan pada 7-13 Februari 2022 menggunakan *database* jurnal PubMed, Cochrane, dan ScienceDirect. Kata kunci yang digunakan dalam penelitian adalah “((Tuberculosis) AND (DM type 2) AND (Mortality))”. Ringkasan hasil penelusuran dapat dilihat pada **Tabel**.

PICO penelitian ini adalah:

- *Population*: Pasien tuberkulosis
- *Intervention*: Pasien dengan komorbid DM tipe 2
- *Comparison*: Pasien tanpa komorbid DM tipe 2
- *Outcome*: Mortalitas atau kematian pada pasien

Pencarian dilanjutkan dengan skrining awal berdasarkan judul dan abstrak, kemudian dilakukan cek duplikasi serta seleksi sesuai kriteria inklusi dan eksklusi pada naskah lengkap. Kriteria inklusi mencakup kesesuaian dengan PICO, penelitian berupa tinjauan sistematis dan *meta-analysis* dari studi kohort atau *case control*, studi penelitian kohort, dan



Skema. Diagram alur pencarian artikel berdasarkan PRISMA-P.

Tabel. Karakteristik studi yang terpilih.

Penulis (Tempat, Tahun)	Kelompok Subjek	Luaran	Hasil
Huangfu, <i>et al</i> . (UK, 2019) ⁸	56.122 pasien tuberkulosis komorbid DM dan 243.035 pasien tuberkulosis tanpa DM	Mortalitas	Pasien TB-DM memiliki kemungkinan kematian lebih tinggi (OR 1,88, 95% CI 1,59-2,21) dibandingkan pasien TB tanpa DM
Magee MJ, <i>et al</i> . (USA, 2014) ⁹	1.325 pasien tuberkulosis	Mortalitas	DM tidak berhubungan dengan kematian selama pengobatan TB (HR 1,22; 95% CI 0,70-2,12)
Nguyen CH, <i>et al</i> . (USA, 2018) ¹⁰	8.461 pasien tuberkulosis dengan 2.124 pasien (25,1%) memiliki komorbid DM	Mortalitas	Pasien TB-DM berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas (<i>adjusted hazards ratio</i> [aHR] 1,35, 95% CI 1,15-1,57).

ANALISIS



case control. Studi yang terinklusi kemudian dinilai risiko biasnya. Studi dikelompokkan menjadi studi dengan risiko bias tinggi, rendah, atau belum pasti. Penilaian risiko bias menggunakan *Cochrane risk-of-bias in non-randomized studies - of exposure (ROBINS-E) tool*.¹¹

HASIL

Sebanyak 1.340 artikel masuk dalam pencarian. Setelah skrining judul dan abstrak, 1.337 artikel dieksklusi karena tidak sesuai dengan PICO. Setelah melakukan skrining duplikat dan penyesuaian dengan kriteria eligibilitas, didapatkan 3 artikel akhir yang terdiri dari 1 artikel tinjauan sistematis dan meta-analisis,⁸ serta 2 artikel kohort retrospektif.^{9,10} Diagram alur penelusuran dapat dilihat pada **Skema** dan karakteristik setiap artikel dapat dilihat pada **Tabel**.

Kualitas Studi dan Risiko Bias

Analisis risiko bias menunjukkan 1 artikel⁸ dengan risiko bias sedang dan 2 artikel dengan risiko bias tinggi.^{9,10} Secara keseluruhan, ketiga artikel⁸⁻¹⁰ memiliki potensi bias sedang pada komponen pengambilan data. Dua artikel^{9,10} menunjukkan potensi bias sedang pada komponen pelaporan hasil dan intervensi pasca-paparan.

Rangkuman analisis risiko bias dapat dilihat pada **Gambar 1**.

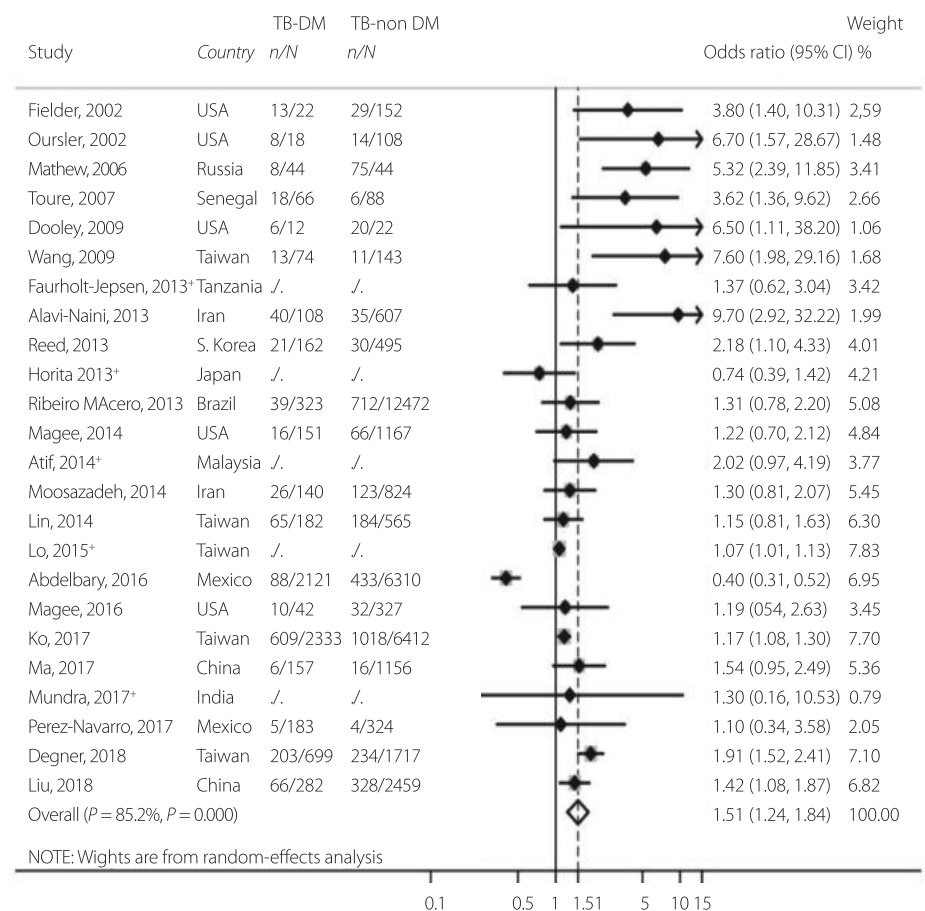
PEMBAHASAN

Pada studi *systematic review* dan meta-analisis oleh Huangfu, *et al*, (2019) dikumpulkan 24 studi yang membandingkan jumlah pasien meninggal di kelompok pasien tuberkulosis dengan DM dan tanpa DM. Studi tersebut menambahkan variabel perancu meliputi jenis kelamin, usia, dan status HIV. Didapatkan hasil bermakna dengan *odds ratio* sebesar 1,51 dan interval kepercayaan 95% sebesar 1,24-1,84. Presisi kemaknaan pada studi ini tergolong sempit, sesuai dengan jumlah sampel yang besar. Hasil *odds ratio* lebih dari 1 menunjukkan bahwa risiko mortalitas lebih tinggi pada pasien tuberkulosis dengan DM dibandingkan tanpa DM.⁸ Hasil seluruh studi yang masuk dalam *systematic review* dikompilasikan dalam bentuk *forest plot* yang dapat dilihat pada **Gambar 2**.

Studi kohort retrospektif oleh Margee, *et al*, (2014) menunjukkan bahwa pasien



Gambar 1. Analisis risiko bias.



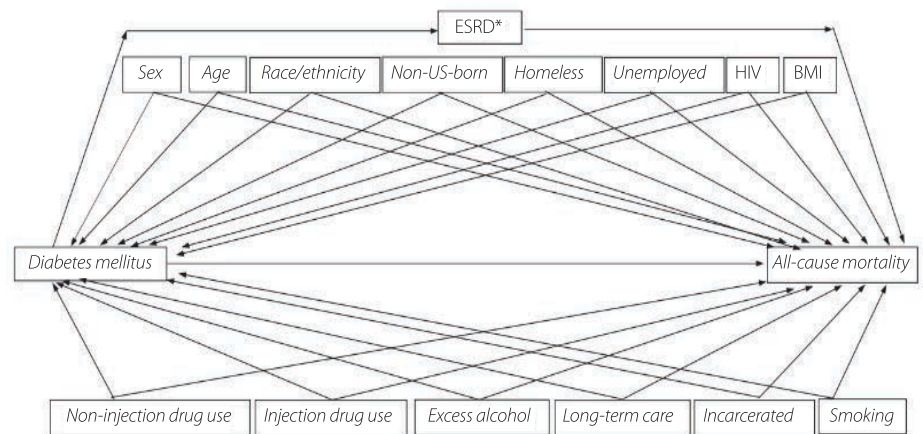
Gambar 2. Hasil *Forest plot* pada studi Huangfu, *et al*, (2019).⁸



tuberkulosis dengan komorbid DM dalam pengobatan tidak berbeda bermakna dalam hal prognosis kematian atau mortalitas (HR 1,22 dengan interval kepercayaan (CI) 95% 0,70–2,12).⁹

Pada studi kohort retrospektif oleh Nguyen, *et al*, (2018) didapatkan bahwa pasien tuberkulosis dengan DM memiliki peningkatan risiko mortalitas dengan *adjusted hazard ratio* [aHR] 1,35, 95% CI 1,15–1,57 (nilai aHR >1 menunjukkan variabel sebagai faktor risiko dan presisi memiliki *range* sempit). Penelitian ini mempertimbangkan juga berbagai variabel seperti usia, jenis kelamin, status HIV, kelahiran, penggunaan alkohol berlebih, ras/etnis, perawatan jangka panjang, penggunaan narkoba suntikan, pengangguran, penahanan, penggunaan narkoba non-suntik, tunawisma, variabel interaksi status dan waktu HIV sebagai variabel perancu yang diduga dapat menjadi dasar mekanisme risiko kematian pada pasien tuberkulosis dengan DM.¹¹ Diagram perjalanan penyakit pasien tuberkulosis dengan komorbid DM hingga menuju kepada prognosis mortalitas dapat dilihat pada **Gambar 3**.

Mekanisme biologis yang mendasari hubungan DM dan kematian pada pasien TB belum sepenuhnya diketahui. Terdapat teori bahwa hiperglikemia kronis dari DM menyebabkan kerusakan kekebalan baik bawaan maupun adaptif, mempengaruhi respons sitokin dan pertahanan alveolar. Kondisi ini juga mengganggu rekrutmen neutrofil, gerakan monosit, dan tindakan fagositik makrofag alveolar, serta mengurangi pelepasan interferon-gama yang spesifik



*ESRD=end stage renal disease; HIV=human immunodeficiency virus; BMI=body mass index.

Gambar 3. Mekanisme risiko kematian pasien TB dengan DM.⁸

terhadap antigen oleh sel *T-helper*. Gangguan pada pembuluh darah mikro paru dan kekurangan mikronutrien memfasilitasi invasi dan perkembangan tuberkulosis.⁵

Pasien TB dan DM berisiko penyerapan obat yang buruk dan interaksi obat. Pada pasien dengan kadar gula tidak terkontrol, pengobatan TB dilanjutkan hingga 9 bulan.¹² Perlu diperhatikan efek samping ethambutol karena peningkatan risiko komplikasi mata pada pasien DM. Pemberian isoniazid perlu disuplementasi dengan vitamin B6/piridoksin 50-75 mg/hari karena risiko neuropati perifer.¹³ Penggunaan rifampicin dapat mengurangi efektivitas sulfonilurea, sehingga perlu dipantau dengan ketat atau ganti obat antidiabetes atau konsultasikan dengan bagian penyakit dalam.¹⁴ Diagnosis tuberkulosis dan/atau diabetes melitus perlu saling konfirmasi, karena terdapat interaksi

obat pada tata laksana medikamentosa.^{14,15}

SIMPULAN

Komorbid DM memiliki risiko meningkatkan mortalitas penyakit TB meskipun hubungan antara kedua penyakit ini dan mortalitas masih belum dapat dipastikan.

SARAN

Dibutuhkan diagnosis menyeluruh untuk menemukan komorbid DM pada pasien tuberkulosis dan sebaliknya, agar selanjutnya dapat dilakukan tata laksana yang lebih awal dan pencegahan optimal terhadap risiko kematian. Mekanisme biologis yang dapat menjelaskan peningkatan risiko mortalitas pada pasien TB dengan komorbid DM belum diketahui, masih diperlukan penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pedoman nasional pelayanan kedokteran tatalaksana tuberkulosis. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta; 2020.
2. Amin Z, Bahar A. Tuberkulosis paru. In: Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors Buku ajar ilmu penyakit Dalam (jilid 1). 6th Ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2014. p. 863-72.
3. Purnamasari D. Diagnosis dan klasifikasi diabetes melitus. In: Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. Buku ajar imu penyakit dalam (jilid 2). 6th Ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2014. p. 2322.
4. Hasil utama RISKESDAS 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan. Jakarta; 2018.
5. Restrepo BI. Diabetes and tuberculosis. *Microbiol. Spectr.* 2016;4(6):10.1128/microbiolspec.TNMI7-0023-2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0023-2016.
6. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 diabetes and its impact on the immune system. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(5):442-9. DOI: 10.2174/1573399815666191024085838
7. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;350:g7647. DOI: 10.1136/bmj.g7647
8. Huangfu P, Ugarte-Gil C, Golub J, Pearson F, Critchley J. The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: An updated systematic



updated systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(7):783-96. DOI: 10.5588/ijtld.18.0433.

9. Magee MJ, Foote M, Maggio DM, Howards PP, Narayan KM, Blumberg HM, et al. Diabetes mellitus and risk of all-cause mortality among patients with tuberculosis in the state of Georgia, 2009-2012. *Ann Epidemiol*. 2014;24(5):369-75. DOI: 10.1016/j.annepidem.2014.01.012.
10. Nguyen CH, Pascopella L, Barry PM. Association between diabetes mellitus and mortality among patients with tuberculosis in California, 2010-2014. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018 Nov 1;22(11):1269-76. DOI: 10.5588/ijtld.18.0011.
11. ROBINS-E Development Group (Higgins J, Morgan R, Rooney A, Taylor K, Thayer K, et al. Risk of bias in non-randomized studies - of exposure (ROBINS-E). Launch version [Internet]. 2023 Jun 20. Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/robins-e-tool..>
12. Chiang CY, Bai KJ, Lin HH, Chien ST, Lee JJ, Enarson DA, et al. The influence of diabetes, glycemic control, and diabetes-related comorbidities on pulmonary tuberculosis. *PLoS One* 2015;10: e0121698. DOI: 10.1371/journal.pone.0121698
13. Babalik A, Ulus I H, Bakirci N, Kuyucu T, Arpag H, Dagyildizi L, et al. Plasma concentrations of isoniazid and rifampin are decreased in adult pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 5740–2. DOI: 10.1128/AAC.01345-13
14. Kumar AKH, Chandrasekaran V, Kannan T, Murali AL, Lavanya J, Sudha V, et al. Anti-tuberculosis drug concentrations in tuberculosis patients with and without diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017; 73:65–70. DOI: 10.1007/s00228-016-2132-z.
15. Alsultan A, Peloquin C A. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: An update. *Drugs* 2014;74:2061. DOI: 10.1007/s40265-014-0222-8