

Laporan Kasus

Tuberkulosis Paru Resisten Obat dengan Komorbiditas Diabetes Mellitus

Multidrug Resistant Tuberculosis with Diabetes Mellitus as A Comorbidity

Dani Rosdiana¹

¹Kelompok Jabatan Fungsional (KJF) Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Riau

ABSTRAK

Kami laporkan kasus seorang laki-laki, 46 tahun dengan tuberkulosis Resisten Obat (TB RO) dengan Diabetes Melitus (DM) sebagai komorbid. Faktor risiko TB RO adalah kekambuhan dan kronisitas infeksi TB. Pasien pernah mendapatkan pengobatan anti tuberkulosis lini pertama kategori I dan kategori 2 tahun 2010 dan 2012 kemudian gejala klinis muncul kembali pada tahun 2014. Diagnosis TB RO ditegakkan dari pemeriksaan tes cepat molekuler dan kultur sensitivitas. Pasien mendapatkan pengobatan TB RO standar terdiri atas kanamisin/capreomisin, levofloksasin dosis tinggi, sikloserin, Etionamid, ethambutol dan pirazinamid yang diselesaikan dalam waktu 2 tahun dengan hasil/Respon klinik dan laboratorium yang baik. Selain monitoring efek samping obat, pengendalian gula darah pada pasien ini menambah kompleksitas managemennya. Kasus ini menggambarkan bahwa DM dan riwayat kekambuhan meningkatkan risiko TB RO. Penanganan TB RO sesuai standar memiliki angka kesembuhan yang menjanjikan.

Kata kunci: tuberkulosis paru resisten Obat, Diabetes Mellitus, paduan TB RO

ABSTRACT

We reported male 46 y.o. multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) with DM as a comorbidity. He received first line (first and second category) anti tuberculosis in 2010 and 2012. TB had been relapsed in 2014. Mtb detected in high level in rapid test sputum and culture sensitivity test support MDR-TB. Then patient received standardized MDR treatment consisted of kanamycin/capreomycin, high dose levofloxacin, cycloserin, ethionamide, pyrazinamide and ethambutol that completed in 2 years periode treatment with good clinical and laboratory results. Beside the effects of the regiment, the difficulty of blood glucose control, added complexity the patient management. This case showed us that DM raised high risk factor for MDR-TB. The standarised MDR treatment promised better cure rate.

Keywords: multi drug resistance tuberculosis, Diabetes Mellitus, standardized MDR TB treatment

Korespondensi : Dani Rosdiana, email: dr.danirosdiana123@gmail.com

Artikel info: Online published first 14 September 2017.

DOI: <https://doi.org/10.26891/jkm.v1i1.2017.45-50>

Hubungan antara DM (Diabetes Mellitus) dan TB (Tuberkulosis) pertama kali diajukan oleh Avisenna (980-1027) lebih dari 1000 tahun yang lalu. Sejak saat itu, gambaran mengenai kaitan antara keduanya serta komorbiditasnya terus dikembangkan melalui sejumlah penelitian epidemiologi. Perkembangan pengobatan TB itu sendiri hingga akhir tahun 1990 telah memunculkan epidemic multi drug resisten (MDR-TB) / TB RO (Tuberkulosis Resistensi Obat) terhadap terapi lini pertama (rifampisin, isoniazid, etambutol dan pirazinamid) (1). MDR TB secara signifikan berkaitan dengan DM tipe 2 (2). Walaupun infeksi HIV diketahui menjadi faktor risiko terbesar terhadap TB, namun prevalensi DM di seluruh dunia jauh lebih tinggi dan akibat yang ditimbulkan oleh TB-DM juga lebih besar dan berat dibanding HIV (3). Walaupun mekanisme patofisiologi pasti pengaruh DM sebagai faktor risiko predisposisi terhadap TB belum diketahui, namun beberapa hipotesis telah dikemukakan antara lain: imunitas seluler yang menurun, disfungsi makrofag, kadar interferon gamma yang rendah, mikroangiopati pulmoner serta defisiensi micronutrient (1).

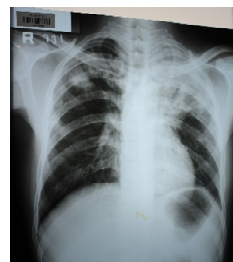
Hubungan antara DM tipe 2 dengan TB RO juga telah dilaporkan di beberapa rumah sakit. Penyakit ganda TB-DM apalagi Resistensi terhadap regimen standar memberi dampak hasil pengobatan yang tidak baik karena konversi kuman lebih lama, ditambah lagi dengan efek samping yang berat serta interaksi obat (4). Di Indonesia pengobatan TB RO dimulai sejak 2008, sementara di Riau pengobatan TB RO baru dimulai sejak tahun 2014. Kami melaporkan sebuah kasus pasien dengan DM tipe 2 yang mengalami TB RO dan sukses menjalani dan menyelesaikan terapi sesuai standar paduan lini ke dua OAT.

LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki, 46 tahun dengan riwayat DM datang ke poliklinik Penyakit Dalam RSUD Arifin Ahmad dengan keluhan *hemoptoe* sejak 1 bulan terakhir. Gejala penyerta lain berupa demam sub febril dan berat badan turun 4-6 kg dalam 3 bulan terakhir. Pasien memiliki riwayat pernah mendapatkan pengobatan tuberkulosis pada tahun 2010 dengan regimen 2 RHZE / 4 RH (R=Rifampisin, H=Isoniazid, Z=Pirazinamid, E=Ethambutol), kemudian pada tahun 2012 mengalami kekambuhan/relaps sehingga diberi pengobatan lini pertama kategori 2 yaitu regimen (2 RHZE/6 RHE) atau regimen awal ditambah injeksi Streptomisin selama 2 bulan pertama fase intensif. Pasien mengaku telah menyelesaikan pengobatan lengkap dan dinyatakan sembuh oleh dokter. Namun pada awal tahun 2014 pasien mengalami batuk darah berulang selama kurang lebih 1 bulan diikuti penurunan berat badan sehingga pasien datang kembali ke dokter.

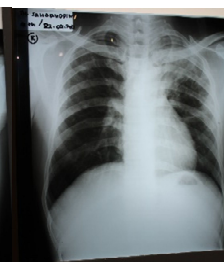
Pasien membawa serial x foto thorak dari awal terdiagnosis tuberkulosis hingga follow up setelah fase pengobatan. Serial x foto thorak dapat dilihat pada gambar 1 dan 2 dibawah ini.

Gambar 1



X foto thorak 2010:
kesuraman
dan infiltrate luas di
apeks paru

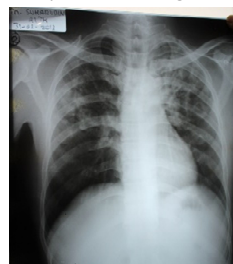
Gambar 2



X foto thorak 2011:
kesuraman
dan infiltrate luas di
apeks paru kiri
membaik

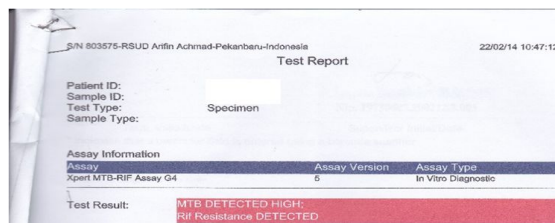
Dari serial gambaran X foto Thorak diatas dapat kita lihat terdapat gambaran infiltratnya tidak khas (atipikal) yaitu infiltrate di apek paru kiri atas sementara kita tahu bahwa gambaran foto Rontgen yang khas pada TB adalah kesuraman atau infiltrate di apeks paru kanan. Selama fase pengobatan TB, pasien mengedalikan kadar gula darah dengan obat oral yaitu glibenclamide 5 mg per hari dimana kadar gula darah sering lebih dari 200 mg/dl. Pasien senantiasa patuh minum obat sesuai aturan baik obat anti TB maupun obat gula darah, namun kadar gula darah tidak selalu dapat mencapai target yang diharapkan.

Pemeriksaan fisik menunjukkan pasien tampak kurus, BMI 19 kg/m², didapatkan suara dasar bronchial dan ronchi kasar di lapangan paru kanan dan kiri. Pemeriksaan jantung, abdomen dan ekstremitas dalam batas normal. Kemudian pasien dilakukan beberapa pemeriksaan penunjang antara lain: pemeriksaan x foto thorak, sputum pengecatan BTA, gula darah puasa. Dan karena pasien memenuhi kriteria tersangka TB RO (kasus kambuh dan kasus kronik) selanjutnya dilakukan pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM) serta tes kultur dan sensitivitas sputum. Hasil X foto thorak (gambar3) didapatkan infiltrate baru di kedua paru dan gambaran fibrosis yang tidak khas untuk TB pada umumnya. Hasil pemeriksaan TCM di RSUD Arifin Ahmad menunjukkan *MTB detected High* dan *Rifampicin Resistent detected*, ini artinya bahwa pasien sudah mengalami resistensi Rifampisin. Kadar gula darah puasa didapatkan 350 mg/dl.



Infiltrat merata di
kedua hemithorax dan
tampak sangat tidak
khas

Gambar 3. X Foto Thorak 2014: saat didiagnosis TB RO

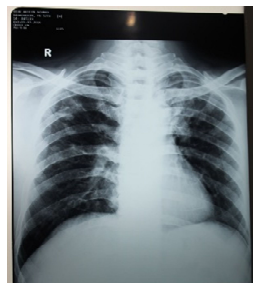


Gambar 4. Hasil test cepat molekuler sputum

Sesuai dengan Algoritme pengobatan TB RO, maka pasien ini dikelola sebagai TB RO sambil menunggu hasil dari kultur dan uji sensitivitas sputum. Pasien mendapat paduan standar TB RO yang terdiri atas Inj Kanamisin (Kn) 1x 750 mg im, levofloksasin (Lfx) 1x750 mg, sikloserin (Cs) 1x500 mg, etionamid (Eto) 1 x 500 mg, pirazinamid (Z) 1 x 1500 mg dan etambutol (E) 1 x 1200 mg selama 6 bulan pada fase intensif (6 Kn-Lfx-Cs-Eto-Z-E) dan dilanjutkan dengan paduan 18 Lfx-Cs-Eto-Z-E. Pemeriksaan pengecatan BTA dilakukan setiap bulan dan biakan sputum setiap bulan pada fase intensif dan setiap 2 bulan pada fase lanjutan selama fase pengobatan. Untuk mengendalikan kadar gula darah, pasien diberikan pengaturan diet DM, olah raga ringan, injeksi insulin kerja singkat dikombinasi dengan OHO dari golongan biguanid dan acarbose dengan dosis titrasi. Pasien juga diberikan vitamin B6 dosis tinggi 100 mg untuk mencegah kejadian neuropati.

Respon pengobatan dinilai dari konversi biakan sputum dan perbaikan klinis. Pada pasien ini konversi pengecatan BTA terjadi pada bulan kedua, dan biakan menjadi negatif terjadi pada akhir bulan ke empat fase intensif dan terus negatif hingga bulan 18 pengobatan. Gambaran infiltrate pada hemithorak kanan juga terjadi perbaikan (gambar 5). Perbaikan klinis lainnya ditandai dengan kenaikan berat badan hingga 10 kg dari awal, hemoptoe dan batuk tidak ditemukan lagi. Dan hingga akhir pengobatan tidak ditemukan lagi kuman BTA hingga saat dilaporkan.

Selama pengobatan, pasien mengalami efek samping pengobatan dari regimen lini kedua tersebut antara lain: hipokalemia berat berulang (Kadar Kalium 1,7 mmol/l) akibat kanamisin, mual muntah hebat hingga gangguan intake sehingga terpaksa harus menjalani rawat inap karena harus dikoreksi kalium secara parenteral. Kejadian hipoglikemia juga pernah dialami oleh pasien karena gangguan intake (asupan makan).



Gambar 5. X foto Thorak 2016 (setelah terapi TB RO selesai)

DISKUSI

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyakit menular yang dapat mempengaruhi hampir seluruh bagian tubuh terutama organ paru. Penyakit ini disebabkan oleh *M tuberculosis* yang ditemukan oleh Robert Koch pada tahun 1882. Walaupun penyakit ini sekarang bisa diobati, namun belum sepenuhnya bisa dibasmi. TB masih menjadi pembunuh utama diantara penyakit infeksi lainnya (5). WHO menduga bahwa pengendalian TB terhambat juga karena meningkatnya pasien DM. Jumlah pasien DM sekarang mencapai 285 juta dan diperkirakan mencapai 438 juta pada tahun 2030. WHO dan ISTC memberi rekomendasi agar setiap pasien TB dilakukan screening DM dan begitu sebaliknya (6).

Indonesia dengan prevalensi DM sebesar 6,9 % pada tahun 2013 memiliki jumlah penderita sekitar 9,1 juta orang dan menempati prevalensi ke 5 dunia pada tahun 2014 (7). Peningkatan prevalensi DM menjadi tantangan dalam pengendalian TB seiring dengan sulitnya pengendalian kadar gula darah jika pasien DM juga mengalami infeksi TB. Tidak heran bahwa negara dengan peningkatan angka DM, maka prevalensi TB nya pun akan meningkat. Untuk negara negara dengan pendapatan menengah kebawah, prevalensi TB-DM meningkat diakibatkan juga karena perubahan gaya hidup dan dietnya. Selain TB, DM juga merupakan faktor risiko independen terhadap semua infeksi saluran napas bawah. DM meningkatkan risiko TB 1,5 hingga 7,8 kali lipat dibandingkan non DM (8). Penelitian oleh Alavi dkk di Iran juga terbukti bahwa frekuensi TB pada pasien DM meningkat dan juga didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik antara TB dengan DM (9). Pasien pada laporan kasus ini telah menderita DM sejak 10 tahun yang lalu dengan kadar gula sering tidak terkontrol sehingga sangat mudah terinfeksi TB dan mengalami kekambuhan hingga mengalami TB-RO pada tahun 2014.

Walaupun mekanisme yang pasti mengenai hubungan tersebut, namun dapat diduga bahwa aktivitas fagositosis dan bakterisid neutropil pada pasien DM terganggu, disamping terjadi juga penurunan jumlah limfosit T. Pertahanan host terhadap infeksi *mycobacterium* sebagian besar dimediasi oleh imunitas seluler dan beberapa sitokin yang terlibat antara lain IFN- γ and IL-12. Hal ini mengakibatkan menurunnya pertahanan host terhadap infeksi bakteri ekstraseluler. Ternyata baik jumlah limfosit T, neutropil, kadar sitokin-sitokin TNF α , IL- β , produksi IL-6 menurun pada pasien TB-DM (10).

Penelitian oleh Restrepo dkk di Mexico menunjukkan bahwa diantara pasien TB terdapat perbedaan respon sitokin *innate* dan sitokin seluler terhadap stimulasi PPD dari *M tuberculosis* yang berhubungan dengan DM. pasien dengan hiperglikemia persisten atau kontrol buruk memegang peran dalam gangguan respon imun terhadap *M tuberculosis* pada pasien DM (11). Bagaimana kaitan DM dengan TB RO? Penelitian oleh Fisher Koch dkk di Mexico dan Texas menemukan bahwa pasien TB dengan komorbid DM memiliki peningkatan risiko terjadi TB RO 1,5 kali lipat,

dan Analisa secara univariat menunjukkan hasil yang signifikan. Begitu juga dengan riwayat pengobatan TB sebelumnya juga meningkatkan risiko terkena TB RO. Pada penelitian tersebut juga terbukti bahwa TB DM pada kelompok usia muda lebih banyak yang terjadi TB RO disbanding kelompok usia tua (12). Hal ini sesuai dengan usia pasien pada kasus ini yaitu kelompok usia muda dan pernah ada riwayat pengobatan TB sebelumnya.

Multi drug resistant TB atau TB Resistensi obat secara definisi adalah kuman *M tuberculosis* yang resisten terhadap Rifampisin (R) dan isoniazid (H), dimana kita tahu bahwa perpaduan R-H merupakan paduan obat yang paling potensial dalam membunuh kuman *mycobacterium tuberculosis*. TB RO menimbulkan berbagai masalah mulai dari sulitnya menemukan kasus, penatalaksanaan, efek samping yang berat hingga masalah penularan. WHO Global Report 2013 menyatakan bahwa di Indonesia terdapat 6900 pasien TB RO setiap tahunnya, 5900 dari kasus baru dan 1000 kasus dari pengobatan ulang. Pengobatan TB yang tidak standar, ketidakpatuhan pasien dalam menelan obat, ketersediaan OAT ditandai sebagai faktor risiko munculnya resistensi obat (13).

Sebelum membahas pengobatan TB RO, langkah pertama yang harus dilakukan adalah menentukan siapa saja yang dijadikan tersangka TB RO. Menurut panduan penanggulangan TB nasional, terdapat 9 kriteria tersangka TB RO yaitu: semua orang yang mempunyai gejala TB ditambah dengan satu atau lebih kriteria sebagai berikut: 1). Pasien TB kronik, 2). Pasien TB pengobatan katagori 2 yang tidak konversi, 3). Pasien TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB non-DOTS, 4). Pasien TB pengobatan katagori 1 yang gagal, 5). Pasien TB katagori 1 yang tidak mengalami konversi setelah pemberian sisipan, 6). pasien TB kasus kambuh (relaps) katagori 1 dan katagori 2, 7). pasien TB yang kembali setelah lalai berobat/default, 8). Suspek/terduga TB yang memiliki kontak erat dengan pasien TB MDR, dan 9). Pasien ko infeksi TB-HIV yang tidak respon terhadap pemberian OAT. Berdasarkan kriteria diatas, pasien Tn S memenuhi kriteria nomor 1 dan nomor 6 (13).

Sesuai dengan algoritme diagnostik dari Program Penanggulangan TB RO nasional, Tn S harus diperiksa sputum pengecatan BTA, Tes Cepat Molekuler dan tes biakan/kultur serta sensitivitas sputum baik terhadap obat lini pertama maupun lini kedua. Bagan alur diagnosis dapat dilihat pada gambar 6. Bahkan TCM merupakan pemeriksaan standar pertama yang harus dikerjakan disamping pemeriksaan pengecatan BTA sputum bagi fasilitas kesehatan yang memiliki fasilitas alat TCM.

Kelebihan TCM adalah alat tersebut mampu mendeteksi material genetik kuman BTA dimana pada saat dan keadaan tertentu seperti pasien HIV dan DM yang mana dengan pemeriksaan mikroskopis, kuman *M TB* tidak ditemukan. Disamping itu, TCM ini juga dapat mendeteksi adanya resistensi terhadap Rifampisin (14). Dari hasil TCM dapat dilihat bahwa Tn S terdeteksi *M TB* kadar tinggi dan resisten terhadap Rifampisin. Program nasional TB

menetapkan bahwa jika pada tes cepat ditemukan R resisten maka pasien harus dikelola sebagai TB RO. Dasar pertimbangannya adalah menurut perjalanan alamiah resistensi OAT, ternyata kejadian resistensi H terjadi lebih dulu daripada R sehingga hampir lebih dari 90% pasien yang terdeteksi Resistensi R juga ditemukan Resistensi H pada pemeriksaan biakan sputum. Namun demikian Biakan sputum tetap menjadi standar baku emas dalam menegakkan diagnosis TB RO. Kelemahan tes biakan memerlukan waktu yang lama hingga 6 minggu. Jika menunggu kultur dapat berdampak pada perburukan pasien disamping risiko penularan yang semakin meluas (13,14).

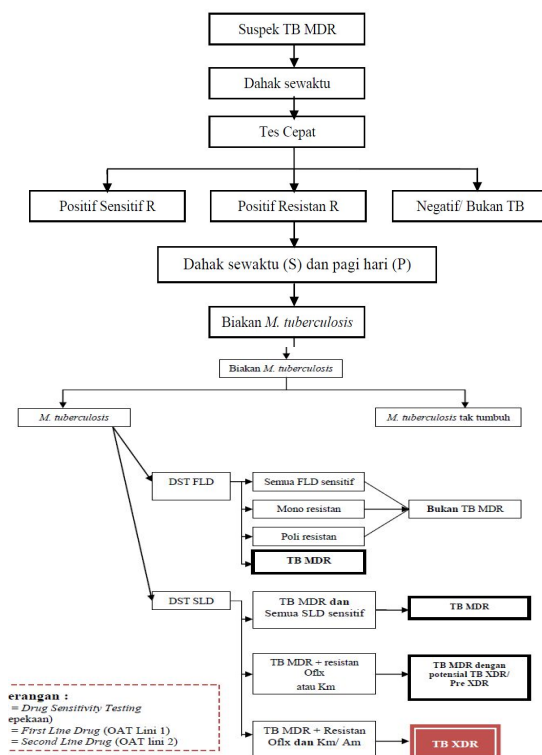
Perlu dicatat bahwa Tes cepat ini hanya digunakan untuk diagnosis dan tidak direkomendasikan untuk monitoring evaluasi hasil pengobatan TB RO. Pada pasien HIV-AIDS dan DM, Tes cepat ini sangat membantu menegakkan diagnosis TB mengingat BTA sangat sulit dijumpai pada sputum pasien HIV. Kuman *M TB* hidup intraseluler sehingga dengan kondisi leukopenia atau neutropenia, maka kuman BTA sangat sulit ditemukan.

Pemeriksaan ini telah dijadikan kebijakan nasional dalam program kolaborasi HIV-TB. Walaupun sensitivitas dan spesifisitas TCM > 90%, pemeriksaan bakteriologis untuk menegakkan diagnosis TB harus dikerjakan di semua lini layanan kesehatan mulai dari pelayanan kesehatan tingkat primer hingga tersier sesuai standar ISTC (16).

Sebelum ditemukan pengobatan Tuberkulosis modern, tuberkulosis dapat menjadi sangat fatal. Sejarah pengobatan TB modern dimulai dengan penemuan antibiotika baru berupa streptomisin dan kemudian disusul penemuan Rifampisin yang telah mengubah waktu pengobatan secara spektakuler dari jangka waktu 2 tahun menjadi hanya 6 bulan saja karena kerja bakterisid Rifampisin yang luar biasa (13). Namun ternyata kemampuan Rifampisin diikuti dengan permasalahan lain berupa kejadian resistensi terhadap Rifampisin hanya beberapa dekade saja sesudah penggunaan obat tersebut. WHO melaporkan kasus resistensi ini sudah dimulai pada tahun 1999.

Sambil menunggu hasil pemeriksaan Biakan dan sensitivitas, pasien diberikan paduan OAT lini kedua standar yaitu 6 Kn-Lfx-Cs-Eto-Z-E/ 18 Lfx-Cs-Eto-Z-E. Sebelum dimulai terapi, pasien diperiksa data dasar berupa pemeriksaan laboratorium mencakup: darah rutin, fungsi hati, fungsi hepar, elektrolit, kadar gula darah, asam urat, ECG, fungsi pendengaran, hormon tiroid, tes antibody HIV dan tes psikiatri. Pemeriksaan tadi dilakukan sebagai langkah untuk mengantisipasi efek samping obat yang sangat bervariasi. Paduan obat tersebut berisiko menimbulkan gangguan elektrolit (Kn), gangguan pendengaran (Kn), Hipotiroid (Eto), dan sikloserin sering menyebabkan gangguan psikiatri berupa halusinasi dan depresi¹⁵.

ALUR PENEGAKAN DIAGNOSIS TB RESISTAN OBAT



Gambar 6. Algoritme Alur Diagnostik TB RO

Pembiayaan yang diperlukan untuk mengobati pasien DM tidaklah murah. Sebagai ilustrasi, biaya yang diperlukan untuk pengobatan TB biasa selama 6 bulan hanya membutuhkan biaya sekitar 1,5 juta rupiah, namun jika pasien TB RO, memerlukan biaya hingga 130 juta per orang selama pengobatan. Hal ini penting juga disampaikan kepada pasien agar pasien menyadari mahal nya pembiayaan saat jatuh dalam kondisi TB RO.

Pada terapi bulan kedua pasien mengalami hypokalemia berat hingga kalium dalam serum 1,8 mmol/L (Normal 3,5-4,5 mmol/L) akibat inj kanamisin, sehingga pasien harus dirawat inap dan dilakukan koreksi kalium parenteral dan oral. Hypokalemia ini merupakan komplikasi yang sering terjadi dan tidak jarang menyebabkan paralisis hypokalemia (sering disangka lumpuh karena stroke). Selain injeksi kanamisin pemberian insulin juga berpotensi menimbulkan hipokalemia. Keputusan klinisi, kanamisin diganti dengan injeksi Capreomisin dengan dosis sama dan pemberian suplemen kalium oral dilanjutkan hingga selesai fase intensif. Hypokalemia relatif terkontrol pada fase lanjutan. Pasien TB RO sering mengambil keputusan untuk Drop out saat mengalami efek samping yang berat. Sebagai contoh kami memiliki pasien TB RO dengan DM yang mengalami gagal ginjal dan memutuskan untuk menghentikan pengobatan. Untuk itu diperlukan edukasi yang sangat jelas kepada pasien mengenai efek samping masing-masing obat, diberikan leaflet mengenai jenis efek sampingnya, dipersilahkan mempelajari keuntungan dan kerugian melakukan pengobatan sebelum membuat keputusan untuk memulai pengobatan.

Efek samping pada pendengaran, jantung, fungsi thyroid dan psikiatri tidak ditemukan pada pasien ini. Diakui bahwa DM menjadi penyulit tersendiri pada MDR-TB. Kadar gula darah yang tak terkontrol dapat memperlama konversi bakteriologis, disamping kuman TB sendiri memperburuk kontrol glikemiknya. Regimen sulfonilurea dapat berinteraksi dengan Obat anti tuberculosis seperti Rifampisin dimana SU menurunkan absorpsi Rifampisin hingga 50%. Sehingga obat DM yang paling efektif adalah insulin. Walaupun tidak sepenuhnya terkontrol, namun rerata kadar gula darah pada pasien ini bisa dicapai < 200 mg/dl dengan kombinasi insulin kerja cepat dan insulin basal. Pada awal terapi metformin ditunda karena pasien sangat mual dan intake terganggu. Setelah obat TB dapat ditoleransi maka metformin dan acarbose diberikan pada pasien. Perhatian dalam pemakaian insulin adalah kita harus memberikan edukasi mengenai efek samping insulin yang tidak kita harapkan yaitu kejadian hipoglikemia (14). Walaupun secara nasional, angka kesembuhan TB RO hanya mencapai 56%, namun pada kasus ini pasien dapat mencapai kesembuhan dalam waktu yang sudah ditentukan. Hasil ini dapat dipakai sebagai referensi untuk memberi dukungan kepada pasien TB DM yang mengalami TB RO untuk semangat menjalani pengobatan hingga tuntas sehingga kualitas hidupnya meningkat dan terlebih penting lagi risiko penularan TB RO dapat diminimalkan hingga dituntaskan, sehingga cita cita kita untuk mengeliminasi TB dapat terwujud.

Kesimpulan

DM merupakan komorbid TB yang berat karena berdampak pada meningkatnya risiko kejadian TB RO, penanganan yang kompleks hingga risiko penularannya. Pasien TB DM dengan kejadian Resistensi obat Rifampisin dan Isoniazid harus mendapatkan pengobatan dengan paduan obat terstandar, dengan tujuan menurunkan angka kematian dan memutuskan rantai penularan. Monitoring konversi kuman yang ketat, monitoring efek samping obat hingga pemilihan obat untuk mengontrol kadar gula darah sangat penting untuk dilakukan pada pasien-pasien seperti ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Baghaei P, Marjani M, et al. Diabetes mellitus and tuberculosis facts and conTB ROversies. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders 2013, 12:58
2. 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): 369–375.
3. Harries D, Satyanarayana S, Kumar AMV, Nagaraja SB, Isaakidis P, Malhotra S, et al. Epidemiology and Interaction of Diabetes Mellitus and Tuberculosis and Challenges for Care: A Review. International

- Union Against Tuberculosis and Lung Disease Health Solutions for the Poor. 2013;3: supplement 1.
4. Harries D, Satyanarayana S, Kumar AMV, Lin Y, Zachariah R, L'onnroth K, et al. Diabetes Mellitus and Tuberculosis: Programmatic Management Issues. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(8):879-886.
 5. Sulaiman SA, Mohd Zain FA, Abdul Majid S, Munyin N, Mohd Tajuddin NS, Khairuddin Z, et al. Tuberculosis among diabetic patient. *Webmed Central Infectious Diseases*. 2011;2(12):1-13.
 6. World Health Organization. Collaborative framework for care and control of Tuberculosis and diabetes. 2011
 7. Riskesdas 2013
 8. Niazi AK and Kalra S. Diabetes and Tuberculosis: a review of the Role of Optimal Glycemic Control. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2012, 11:28.
 9. Alavi SM, Khoshkhoy MM. Pulmonary Tuberculosis and Diabetes Mellitus: Co-existence of both Diseases in Patients Admitted in a Teaching Hospital in the southwest of Iran. *Caspian J Intern Med* 2012; 3(2): 421-424.
 10. Badawi AAP, Sayegh S, Sallam M, Sadoun E, Al-Thani M, Alam MW. et al. The Global Relationship Between the Prevalence of Diabetes Mellitus and Incidence of Tuberculosis: 2000-2012. *Global Journal of Health Science*. 2015;7(2).
 11. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Pino PA, Salinas A, Rahbar MH, Mora F, et al. Tuberculosis in Poorly Controlled Type 2 Diabetes: Altered Cytokine Expression in Peripheral White Blood Cells. *CID*. 2008;47 (1):634-41.
 12. Fisher-Hoch SP, Whitney E, McCormick JB, Crespo G, Smith B, Rahbar MH et al. Type 2 Diabetes and multi-drug resistant tuberculosis. *Scand J Infect Dis*. 2008; 40 (11-12):888-893.
 13. Juknis PMDT 2013. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
 14. Ravligione MA. Tuberculosis in Harrison's Principle of Internal Medicine 19th ed. McGraw Hill. 2015;202:1102-1122
 15. Rencana Aksi Nasional Programmatic Management of Drug Resistance Tuberculosis, Pengendalian Tuberkulosis. Kementerian Kesehatan RI. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan lingkungan. 2011.
 16. International Standards for TB care. 2015. (diunduh 29 Agustus 2017). Tersedia dari: http://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf