

Faktor Terjadinya Tuberkulosis Paru pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2

Agung Wijayanto¹, Erlina Burhan¹, Arifin Nawas¹, Rochsismandoko²

¹Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
RS Persahabatan, Jakarta

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RS Persahabatan, Jakarta

Abstrak

Latar belakang: Jumlah pasien diabetes mellitus (DM) di dunia meningkat menjadi 366 juta pada tahun 2030 dengan peningkatan tercepat pada negara berpendapatan rendah dan menengah. Orang dengan TB laten memiliki kemungkinan jangka panjang menjadi TB aktif. Orang dengan DM memiliki risiko lebih tinggi berkembangnya TB laten menjadi TB aktif. Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui prevalensi TB paru dan faktor yang mempengaruhi munculnya TB paru pada pasien DM tipe 2 di RSUP Persahabatan.

Metode: Penelitian potong lintang di Poli Endokrin RSUP Persahabatan yang masih berobat bulan Oktober-November 2013 pada pasien DM tipe 2. Subjek sebanyak 174 pasien diambil melalui consecutive sampling.

Hasil: Jumlah subjek penelitian yaitu 174 subjek yang terdiri dari laki-laki sebanyak 71 (40,8%) dan perempuan 103 (59,2%). Prevalensi TB paru pada pasien DM tipe 2 yaitu 49 orang (28,2%) yang terdiri dari TB paru BTA (+) yaitu 37 subjek (21,3%) dan TB paru BTA (-) sebanyak 12 subjek (6,9%). Faktor yang memiliki hubungan dengan terjadinya TB paru pada pasien DM yaitu riwayat kontak erat dengan penderita TB (aOR 3,2; [95% CI 0,538-3,164]), IMT rendah (aOR 15,92 [95% CI 4,760-56,160]), lama DM kurang dari 1 tahun (aOR 23,136 [95% CI 4,654-111]) dan kadar HbA1C >8 (aOR 17,475 [95% CI 3,428-89,094]).

Kesimpulan: Prevalensi TB paru pada pasien DM tipe 2 di RSUP Persahabatan adalah 28,2%. Faktor-faktor yang bermakna untuk terjadinya TB Paru pada pasien DM tipe 2 adalah kontak dengan penderita TB, lama menderita DM dan kadar HbA1c. (*J Respir Indo. 2015; 35: 1-11*)

Kata kunci: diabetes mellitus, tuberkulosis, prevalensi, faktor risiko.

Pulmonary Tuberculosis in Patients with Diabetes Mellitus Type 2

Abstract

Background: Diabetes mellitus (DM) is estimated to be 366 million by 2030, with the fastest increase in low and middle income countries. Approximately one-third of the world population is estimated suffer from latent tuberculosis (TB). People with latent TB have a possibility of becoming active TB. People with DM have a higher risk of developing latent TB into active TB. This study is to determine the prevalence of TB and the factors that affect the developing TB in patients with type 2 DM at Persahabatan Hospital.

Methods: A cross sectional study on October to November 2013 in Endocrine clinic of Persahabatan hospital. Subject were 174 patients with DM type 2 taken by consecutive sampling.

Results: Of 174 subjects consisted of male 40,8 % and women 59.2 %. Prevalence of pulmonary TB in patients with type 2 DM are 49 subjects (28.2 %). Factors that correlate with the development of pulmonary TB in DM patients were a history of close contact with TB patients (aOR 3.2; [95% CI 0.538-3.164]), underweight BMI (aOR 15.92 [95% CI 4,760-56,160]), duration of diabetes of less than 1 year (aOR 23.136 [95% CI 4.654-111]) and HbA1c levels > 8 (aOR 17.475 [95% CI 3.428-89.094]).

Conclusion: Prevalence TB in patients with type 2 DM at Persahabatan Hospital was 28.2 %. There were correlation between contact with TB patient, duration suffering from DM and HbA1c levels with development of pulmonary TB in patients with type 2 DM. (*J Respir Indo. 2015; 35: 1-11*)

Keywords: diabetes mellitus, tuberculosis, prevalence, risk factors.

Korespondensi: dr. Agung Wijayanto, Sp.P

Email: agungtn1@yahoo.co.id, Hp: 0818954333

PENDAHULUAN

Jumlah pasien diabetes mellitus (DM) di dunia diperkirakan meningkat menjadi 366 juta pada 2030 dengan peningkatan tercepat pada negara berpendapatan rendah dan menengah.¹ Lebih dari 350 juta orang di seluruh dunia menderita DM dan lebih dari 80% kematian karena DM terjadi di negara berpendapatan rendah dan menengah. Prevalensi DM secara global diperkirakan meningkat 50% pada tahun 2030¹ dan di Indonesia mencapai 6,6% pada laki-laki dan 7,1% pada perempuan.² Diperkirakan pada tahun 2030 nanti terdapat 194 juta penduduk berusia di atas 20 tahun yang berpotensi menderita DM.² Pada tahun 2012, jumlah pasien DM kasus lama dan baru yang berobat di Rumah Sakit (RS) Persahabatan mencapai 6045 kasus, sehingga rata-rata kunjungan tiap bulannya adalah 503 pasien.

Sekitar sepertiga penduduk dunia diperkirakan menderita infeksi laten *Mycobacterium tuberculosis* dan 95% tersebar di negara berkembang. Jumlah kasus tuberkulosis (TB) yang terjadi di dunia setiap tahun masih terus bertambah, meskipun tingkat peningkatannya melambat.³ Lebih dari 9 juta orang menderita TB setiap tahun dan lebih dari 1,5 juta kematian karena TB yang umumnya terjadi di negara berkembang. Satu per tiga orang di dunia terinfeksi TB laten. Orang dengan TB laten memiliki kemungkinan jangka panjang menjadi TB aktif.³

Pasien TB di Indonesia pada tahun 2010 diperkirakan mencapai 690.000 dengan *prevalence rate* 289 per 100.000 penduduk. Diperkirakan terdapat 450 ribu kasus baru pada tahun 2010 dengan *incident rate* 189 setiap 100.000 penduduk. Indonesia menjadi negara dengan pasien TB tertinggi ke-3 pada tahun 2007 dan menjadi yang kelima pada tahun 2010. *World Health Organization* (WHO) menetapkan target pada tahun 2050 penurunan insiden TB sampai dengan 1 kasus per 1 juta penduduk. Kecenderungan penurunan kasus TB secara global belum mencapai target ini.³ Oleh karena itu, perlu dilakukan upaya tambahan untuk meningkatkan deteksi TB dan kesuksesan terapi melalui peninjauan pada populasi khusus dengan faktor risiko TB, di antaranya DM.³

Hubungan antara TB dan DM sudah lama diketahui. Orang dengan sistem imun rendah karena penyakit kronik seperti DM memiliki risiko lebih tinggi berkembangnya TB laten menjadi TB aktif. Pasien DM memiliki 2 sampai 3 kali risiko untuk menderita TB dibanding orang tanpa DM. Sistem kekebalan tubuh bawaan terganggu oleh tingginya tingkat glukosa darah. Kadar hemoglobin terglikasi (HbA 1C) $\geq 7\%$ memiliki risiko relatif TB sebesar 3,1 (95% CI 1,6-5,9) dibanding dengan mereka dengan HbA 1C $<7\%$. Prevalensi DM meningkat secara global, maka perlu diketahui hubungan DM dengan TB sehingga strategi untuk mengendalikan TB dapat tepat sasaran.⁴ Sejumlah orang dengan TB atau DM tidak terdiagnosis atau terlambat didiagnosis. Pasien DM yang didiagnosis TB memiliki risiko kematian lebih tinggi selama pengobatan TB dan risiko kambuh setelah selesai pengobatan. *World Health Organization* merekomendasikan pengobatan harus dilakukan secara bersamaan pada pasien dengan TB dan DM. Deteksi awal dapat meningkatkan perawatan dan kontrol terhadap kedua penyakit. Semua Pasien dengan TB harus dilakukan penapisan DM. Penapisan TB pada pasien DM juga harus dilakukan terutama pada negara dengan prevalensi TB yang tinggi seperti Indonesia.^{5,6} Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi TB dan faktor yang mempengaruhi munculnya TB pada pasien DM tipe 2 di RS Persahabatan.

Tujuan lainnya adalah mengetahui angka prevalensi TB pada Pasien DM di RS Persahabatan, mendapat data usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), lama menderita DM, kadar gula, keterkontrolan DM (kadar HbA1C), jenis pengobatan (insulin, obat hipoglikemik oral (OHO), atau kombinasi), riwayat kontak dengan penderita TB dan riwayat merokok pasien DM yang berobat di RS Persahabatan. Faktor-faktor tersebut dianalisis untuk menentukan hubungan terhadap munculnya kasus TB paru pada Pasien DM yang berobat di RS Persahabatan.

METODE

Subjek penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 yang berobat di Poli Endokrin RSUP Persahabatan

sebanyak 174 orang yang diambil secara *consecutive sampling*. Penelitian ini menggunakan desain studi potong lintang yang dimulai bulan Oktober sampai November 2013. Data penelitian merupakan data primer yang didapatkan melalui wawancara dengan kuesioner untuk mengetahui data pribadi, umur, pendidikan, pekerjaan, penghasilan, lama menderita DM, jenis pengobatan DM, dan jumlah insulin yang digunakan dalam sehari.

Data sekunder diambil dari rekam medis, yaitu kadar HbA1c, hasil pembacaan foto toraks PA dan sputum basil tahan asam (BTA) 3x sewaktu pagi-sewaktu (SPS). Pemeriksaan sputum BTA dilakukan jika pasien memiliki gejala seperti sesak, penurunan berat badan, batuk lebih dari 2 minggu, batuk darah, demam, nyeri dada, atau terdapat kelainan pada foto toraks. Diagnosis TB paru ditentukan berdasarkan keluhan pasien, hasil pemeriksaan sputum BTA, dan kelainan pada foto toraks. Data dianalisis secara bivariat dan multivariat antara variabel bebas dan terikat dengan menggunakan *Statistical Package of Social Science* (SPSS).

Kriteria sampel pada penelitian ini terbagi menjadi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi ialah penderita DM tipe 2 yang berobat di Poli Endokrin RSUP Persahabatan, usia 15 sampai 80 tahun, dan bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi merupakan pasien dengan faktor risiko untuk TB selain DM, seperti silikosis, gastrektomi, operasi *bypass* ileum, gagal ginjal kronik, HIV, pasien dalam pengobatan steroid atau immunosupresan (sitotoksik), kanker paru, limfoma maligna, leukemia, dan minum alkohol.

HASIL

Didapatkan subjek penelitian sebanyak 174 subjek yang terdiri atas laki-laki 71 orang (40,8%) dan perempuan 103 orang (59,2%). Rentang umur subjek adalah 27-81 tahun dengan rerata 58,6±10,2. Kategori terbanyak dari setiap variabel yaitu perempuan (59,2%), umur >60 tahun (49,4%), IMT lebih (43,1%), pendidikan SMU (42,5%), tidak bekerja (69%), peng-

hasilan 2-4 juta/bulan (46,6%), tidak pernah merokok (64,4%). Rerata indeks massa tubuh (IMT) subjek yaitu 23,6±5,4 dengan rentang IMT subjek 14,69-47,11. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek.

Variabel		N	%
Jenis kelamin	Laki	71	40,8
	Perempuan	103	59,2
Umur	>40 tahun	8	4,6
	40-60 tahun	80	46,0
	>60 tahun	86	49,4
IMT	Kurang	31	17,8
	Normal	68	39,1
	Lebih	75	43,1
Pendidikan	Tidak sekolah	12	6,9
	SD	22	12,6
	SMP	45	25,9
	SMU	74	42,5
	Diploma	5	2,9
Pekerjaan	Sarjana	16	9,2
	Ya	54	31,0
Penghasilan	Tidak	120	69,0
	< 2 juta	74	42,5
	2 - 4 juta	81	46,6
Riwayat merokok	> 4 juta	19	10,9
	Tidak pernah	112	64,4
	Pernah	49	28,2
	Perokok	13	7,5

Tabel 2. Riwayat kontak dengan penderita TB, lama menderita DM, kadar HbA1c, riwayat obat DM, dan insulin perhari.

Variabel		N	%
Riwayat kontak TB	Ya	29	16,7
	Tidak	145	83,3
Lama menderita DM	<1th	23	18,4
	1-5 thn	33	26,4
	6-10thn	36	28,8
	>10thn	33	26,4
Kategori HbA1c	<6,5	47	27,0
	6,5 – 8	59	33,9
	> 8	68	39,1
Riwayat OBAT DM	OHO	135	77,6
	OHO dan Insulin	37	21,3
	Insulin	2	1,1
Insulin perhari	≤40 Unit	21	52,6
	>40 Unit	18	47,4

Pasien DM yang menderita TB lebih banyak tidak memiliki riwayat kontak dibandingkan dengan pasien DM yang memiliki riwayat kontak TB.

Rentang lama menderita DM pada subjek adalah 1 bulan sampai 28 tahun dengan median 5 tahun. Terdapat 36 subjek (28,8%) telah menderita DM selama 6-10 tahun dan kategori tersebut merupakan tertinggi. Rentang kadar HbA1C subjek adalah 5,2 sampai 15,8 dengan median 7,5 dan kadar HbA1C terbanyak > 8% terdapat pada 68 subjek (39,1%). Riwayat pengobatan DM yang paling banyak digunakan oleh subjek hanya obat hiperglikemik oral (OHO) (77,6%). Variabel penggunaan insulin per hari hampir terdistribusi rata, tetapi lebih cenderung pada kategori ≤ 40 unit (52,6%). Variabel-variabel tersebut ditampilkan distribusinya pada Tabel 2.

Subjek penelitian lebih mengeluhkan gejala sesak napas (24,1%), penurunan berat badan (35,6%), dan batuk lebih dari 2 minggu (32,8%). Distribusi variabel foto toraks lebih dominan pada kategori normal (60,9%). Namun, sebanyak 78 subjek tidak diambil sputum BTA seperti yang terlihat pada Tabel 3.

Pemeriksaan BTA dilakukan pada 96 pasien, tetapi 78 subjek (44,8%) tidak diperiksa sputum BTA karena tidak memiliki gejala, kelainan foto toraks, dan pemeriksaan sputum BTA. Hasil BTA (-) terdapat pada 59 subjek (33%), 12 pasien didiagnosis TB paru BTA (-), 21 pasien bekas TB dan sisanya bukan TB paru (bronkitis, pneumonia komunitas). Pemeriksaan BTA (+) terdapat pada 37 subjek (21,8%), terdiri dari 31 TB paru BTA (+) kasus baru dan 6 TB paru kasus kambuh. Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan BTA, dan foto toraks didapatkan hasil seperti terlihat pada Tabel 4. Berdasarkan hasil diagnosis, ditemukan terbanyak kategori bukan TB paru dibandingkan hasil diagnosis lainnya. Untuk analisis statistik, kasus bekas TB dianggap bukan TB paru karena secara klinis tidak sesuai TB dan BTA sputum (-) sehingga diagnosis bukan TB menjadi 125 subjek (71,8%). Tuberkulosis paru BTA (-) kasus baru, TB paru BTA (+) kasus baru, dan TB paru kasus kambuh pada analisis statistik digabung menjadi TB paru jumlahnya menjadi 49 subjek (28,2%) sehingga disimpulkan prevalensi TB paru pada pasien DM tipe 2 di RSUP Persahabatan adalah 28,2 %.

Tabel 3. Sebaran subjek penelitian berdasarkan keluhan, kelainan foto toraks dan sputum BTA (N = 174).

Variabel	N	%
Sesak	42	24,1
Penurunan berat badan	62	35,6
Batuk lebih 2 minggu	57	32,8
Batuk darah	16	9,2
Demam	30	17,2
Nyeri dada	7	4,0
Lain-lain	10	5,7
Skor gejala		
Tanpa gejala	91	52,3
1 gejala	24	13,8
2 gejala	13	7,5
3 gejala	22	12,6
4 gejala	16	9,2
5 gejala	8	4,6
Foto toraks		
Normal	106	60,9
Lesi minimal	21	12,1
Lesi luas	30	17,2
Kavitas	16	9,2
Efusi pleura	1	0,6
Sputum BTA		
Tidak dilakukan	78	44,8
Negatif	59	33,3
Positif	37	21,8

Tabel 4. Sebaran subjek berdasarkan diagnosis.

Diagnosis	N	%
Bukan TB paru	104	59,8
Bekas TB	21	12,1
TB paru BTA (-) kasus baru	12	6,9
TB Paru BTA (+) kasus baru	31	17,8
TB Paru kasus kambuh	6	3,4
Total	174	100,0

Analisis faktor yang berhubungan dengan TB paru pada pasien DM tipe 2

Berdasarkan uji statistik bivariat pada Tabel 5 mengenai faktor yang berhubungan dengan TB paru pada pasien DM menunjukkan hasil variabel jenis kelamin, umur, riwayat kontak TB, kategori IMT, lama DM, dan HbA1c bermakna secara statistik (nilai $p < 0,05$). Sementara itu, uji *chi square* yang menghubungkan antara pendapatan, kebiasaan merokok, jenis pengobatan DM, dan jumlah insulin yang dibutuhkan perhari menunjukkan hasil tidak terdapat hubungan dengan terjadinya TB paru pada pasien DM tipe 2 ($p > 0,05$).

Tabel 5. Faktor yang berhubungan dengan TB paru pada pasien DM tipe 2 (analisis bivariat).

	Diagnosis				Nilai p	
	Bukan TB		TB paru			
	N	%	N	%		
Jenis kelamin	Laki	44	35,2	27	55,1	0,016*
	Perempuan	81	64,8	22	44,9	
Umur	< 60thn	49	39,2	39	79,6	<0,001*
	≥60	76	60,8	10	20,4	
Pendapatan	< 2 juta	51	40,8	23	46,9	0,190
	2 - 4 juta	57	45,6	24	49,0	
	> 4 juta	17	13,6	2	4,1	
Riwayat merokok	Tidak pernah	86	68,8	26	53,1	0,107
	Pernah	32	25,6	17	34,7	
	Perokok	7	5,6	6	12,2	
Riwayat kontak TB	Ya	14	11,2	15	30,6	0,002*
	Tidak	111	88,8	34	69,4	
Kategori IMT	Kurang	13	30,23	18	36,73	<0,001*
	Normal	43	34,42	25	51,02	
	Lebih	69	55,25	6	12,24	
Kategori lama DM	>1 tahun	23	18,4	18	36,7	0,012*
	1-5 tahun	33	26,4	15	30,6	
	6-10 tahun	36	28,8	12	24,5	
	>10 tahun	33	26,4	4	8,2	
Kategori HbA1c	<6,5	44	35,2	3	6,1	<0,001*
	6,5 – 8	44	35,2	15	30,6	
	> 8	37	29,6	31	63,3	
Obat	Non Insulin	100	80,0	35	69,4	0,135
	Insulin	25	20,0	14	30,6	
Insulin perhari	≤40 unit	14	51,8	7	58,3	0,632
	>40 unit	13	48,2	5	41,7	

* p<0,05

Tabel 6. Analisis multivariat regresi logistik.

	P	aOR	95% CI	
			Bawah	Atas
Laki-laki	0,555	1,30	0,538	3,164
Umur <60 th	0,098	2,24	0,861	5,863
Kontak erat dengan penderita TB	0,033*	3,21	1,101	9,362
IMT Lebih (Referensi)	0,004*			
IMT normal	<0,001*	6,69	2,354	19,934
IMT kurang	<0,001*	15,92	4,760	56,160
Lama DM (>10 th : Referensi)	0,001*			
Lama DM 6-10 th	0,050*	4,257	0,998	18,150
Lama DM 2-5 th	0,015*	5,959	1,410	25,180
Lama DM < 1 th	<0,001*	23,13	4,654	115,004
HbA1c <6,5 : Referensi	0,002*			
HbA1c 6,5- 8	0,015*	7,111	1,465	34,506
HbA1c > 8	0,001*	17,47	3,428	89,094
Konstanta	0,001*	,001		

* p<0,05

Sementara itu, uji regresi logistik didapatkan bahwa variabel jenis kelamin dan umur menjadi tidak terdapat hubungan bermakna dengan diagnosis TB paru setelah diuji secara multivariat. Faktor yang tetap

memiliki hubungan bermakna dengan diagnosis TB paru pada pasien DM berdasarkan hasil analisis multivariat regresi logistik, yaitu riwayat kontak erat dengan penderita TB (aOR 3,2; p=0,003; [95% CI 0,538-3,164]), IMT kurang (aOR 10,15; p= 0,001; [95% CI 2,595-39,7]), lama DM kurang dari 1 tahun (aOR 23,136; p<0,001; [95% CI 4,654-11]) dan kadar HbA1C >8 (aOR 17,475; p=0,001; [95% CI 3,428-89,094]) seperti terlihat pada Tabel 6.

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini, variabel-variabel jenis kelamin, umur, riwayat kontak TB, kategori IMT, lama DM, dan HbA1c bermakna secara statistik sebagai faktor risiko TB paru pada pasien DM tipe 2. Selain itu, penelitian ini juga menampilkan distribusi frekuensi setiap variabel sehingga terlihat kecenderungan pada kategori tertentu. Didapatkan subjek penelitian ini yaitu pasien DM tipe 2 yang berobat di poli endokrin yang berjumlah 174 orang dengan prevalensi TB paru pada pasien DM tipe 2 adalah 28,2%. Berdasarkan hasil analisis multivariat regresi logistik, faktor yang memiliki hubungan bermakna dengan TB paru pada pasien DM tipe 2 yaitu riwayat kontak erat dengan penderita TB (aOR 3,2; [95% CI 0,538-3,164]), IMT kurang (aOR 15,92 [95% CI 4,760-56,160]), lama DM kurang dari 1 tahun (aOR 23,136 [95% CI 4,654-11]) dan kadar HbA1c >8 (aOR 17,475 [95% CI 3,428-89,094]).

Jenis kelamin

Distribusi frekuensi yang didapatkan berdasarkan analisis univariat, yaitu perempuan 103 orang (59,2%) yang lebih banyak dibandingkan laki-laki sebanyak 71 orang (40,8%). Data tersebut memperlihatkan bahwa lebih banyak perempuan dengan DM tipe 2 yang menderita TB daripada perempuan. Berbeda dengan temuan distribusi frekuensi pada penelitian Amin dkk⁷ yang mendapatkan 54% subjek laki-laki dan 46% perempuan dari 100 pasien DM.⁷ Begitu pula dengan temuan distribusi frekuensi Ullah dkk.⁸ yang mendapatkan 62% laki-laki dan 38% perempuan dari 100 pasien DM dan Jali dkk.⁹ juga lebih banyak subjek jenis kelamin

laki laki (57%) dibandingkan perempuan (43%). Uji regresi logistik tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan terjadinya TB paru pada penelitian ini ($p=0,555$). Laki-laki penderita DM umumnya dianggap lebih berisiko TB dibandingkan perempuan, tetapi alasannya belum jelas, kemungkinan berhubungan dengan kebiasaan merokok. Zhao dkk.¹⁰ mendapatkan terdapat hubungan antara jenis kelamin laki-laki $p<0.01$ dengan terjadinya TB pada pasien DM. Jenis kelamin laki-laki memiliki aOR 5.50 [95% CI 1,70–17,85] lebih mudah menjadi TB.¹⁰

Umur

Umur pasien berkisar 27-80 tahun dengan rata-rata $58,6\pm 10,2$. Kategori umur terbanyak pada pasien yaitu >60 tahun 86 subjek (49,4%). Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Ullah dkk.⁸ mendapatkan rentang sampel dari umur 17 sampai 80 tahun dengan jumlah subjek terbanyak umur 41-50 tahun 31% dan penelitian Jali dkk.⁹ mendapatkan rentang umur subjek penelitian $46,8\pm 5,2$. Uji regresi logistik pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara umur dan TB paru ($p=0,098$). Alisjahbana dkk.⁴ mengaitkan usia yang lebih tua pada pasien DM dengan TB. Penderita DM di atas usia 40 tahun meningkatkan risiko TB. Frekuensi BTA-positif yang lebih tinggi dilaporkan pada penderita DM berusia 60 tahun atau lebih karena usia tersebut termasuk usia yang berisiko terhadap penyakit.⁴

Indeks massa tubuh

Indeks massa tubuh subjek pada penelitian ini berkisar 14,56 – 47,11 dengan nilai tengah $22,5\pm 5,3$ dan terbanyak pada kategori berat badan lebih sebanyak 75 orang (43,1 %). Terdapat hubungan antara IMT (status gizi) dengan TB paru pada pasien DM tipe 2 ($p<0,001$). Hasil uji regresi logistik didapatkan IMT kurang berisiko 15,92 kali lebih besar untuk menderita TB daripada pasien dengan IMT kurang (aOR 15,92 [95% CI 4,760-56,160]). Zhao dkk.¹⁰ juga mendapatkan hasil yang serupa yaitu terdapat hubungan antara IMT dengan TB pada pasien DM ($p<0,05$). Berat badan normal dan lebih (aOR 0.15 [95% CI 0,04–0,56]) lebih kecil kemungkinan

memiliki TB dibanding mereka dengan berat badan rendah.¹⁰ Berbeda dengan hasil penelitian Amare H dkk.¹¹ yang meneliti kepositifan BTA pada pasien DM yang mendapatkan distribusi frekuensi kategori IMT rendah sebanyak 30 subjek (13,3%), IMT normal 141 subjek (62,7%), dan IMT lebih 54 subjek (24%). Risiko terhadap TB tersebut diakibatkan oleh malnutrisi yang cenderung terjadi bersama-sama dengan kemiskinan, stres dan merokok, sehingga sulit untuk mengisolasi komponen gizi. Malnutrisi juga bisa akibat dari penyakit TB atau mendahului perkembangan TB. Di Indonesia, TB dikaitkan dengan malnutrisi dan DM.⁴ Indeks massa tubuh pada pasien telah terbukti menjadi faktor risiko independen untuk TB baik di negara maju dan berkembang.⁴

Sosial ekonomi

Pendapatan keluarga rata-rata perbulan paling banyak adalah Rp 2.000.000 - Rp 4.000.000 (ekonomi menengah) sebanyak 81 subjek (46,6%), diikuti $<Rp$ 2.000.000 (ekonomi rendah) 74 subjek (42,9%). Uji *chi square* yang menghubungkan antara pendapatan keluarga dengan TB paru didapatkan hasil tidak ada hubungan antara pendapatan dengan TB paru ($p=0,0498$). Tidak jauh berbeda dengan penelitian Ullah dkk.⁸ yang mendapatkan sampel penelitian 54% kelompok ekonomi rendah dan 46% kelompok ekonomi menengah. Semua pasien yang menderita TB paru berasal kelompok ekonomi rendah.⁸ Pada beberapa penelitian, pendapatan keluarga atau ekonomi sering dihubungkan sebagai faktor risiko TB paru. Masalah variabel perancu yang menyulitkan studi faktor risiko sering ditemukan pada beberapa penelitian, seperti lingkungan hidup yang penuh sesak, kekurangan gizi, dan pajanan polusi udara dalam ruangan dari gas rumah tangga karena semua terkait dengan kemiskinan sehingga sulit untuk pelajari secara independen.¹²

Riwayat merokok

Penelitian ini menemukan bahwa kebiasaan merokok yang paling banyak yaitu kategori tidak pernah merokok sebanyak 112 subjek (64,4%). Kebiasaan merokok pada penelitian ini tidak memiliki hubungan

dengan terjadinya TB ($p=0,107$). Kemungkinan disebabkan oleh jumlah subjek yang masih merokok hanya 7,5%. Amare dkk.¹¹ pada penelitiannya mendapatkan subjek DM yang merokok 7 orang dan tidak merokok 218 orang dan analisis bivariatnya serupa pada penelitian ini bahwa merokok tidak memiliki hubungan dengan terjadinya TB pada pasien DM ($p=0,410$). Berdasarkan beberapa referensi, rokok dapat melemahkan sistem pertahanan sehingga meningkatkan risiko terinfeksi TB. Perokok dua kali lebih mungkin untuk terjadi TB aktif dibandingkan dengan orang yang tidak pernah merokok sehingga berhenti merokok dapat mengurangi risiko menderita TB.^{13,14} Hubungan kuat antara TB dan merokok menyoroti pentingnya promosi berhenti merokok untuk orang yang berisiko TB dan mereka yang sudah memiliki penyakit TB. Suatu penelitian menunjukkan berhenti merokok dapat menurunkan kematian TB hampir dua pertiga atau hampir sama pada mereka yang tidak merokok dibandingkan dengan mereka yang terus merokok.¹⁴

Riwayat kontak erat dengan penderita TB

Kontak erat dengan penderita TB merupakan salah satu faktor penularan utama untuk terjadinya TB, tetapi penelitian ini menemukan subjek yang kontak erat dengan penderita TB justru paling sedikit yaitu hanya 29 subjek (16,7%). Kami mendapatkan hubungan antara riwayat kontak erat penderita TB dengan TB paru pada pasien DM tipe 2 dengan subjek yang kontak dengan penderita TB berisiko 3,2 kali lebih besar (aOR 3,2 ;[95% CI: 0,538-3,164]). Penelitian Amare dkk.¹¹ mendapatkan 28 subjek yang memiliki riwayat kontak erat dengan penderita TB aktif dan 197 subjek yang tidak terdapat riwayat kontak serta menyatakan terdapat hubungan antara riwayat kontak dengan penderita TB dengan terjadinya TB paru pada penderita DM (aOR: 9,4; 95% CI: 1,822-48,50). Berbeda dengan hasil penelitian Zhao dkk.¹⁰ yang menunjukkan tidak terdapat hubungan kontak erat dengan keluarga yang menderita TB dengan terjadinya TB. Kontak dengan penderita memungkinkan risiko penularan TB melalui droplet.

Lama menderita DM

Rentang lama menderita DM adalah <1 tahun sampai 28 tahun dengan rata-rata 6,7 tahun, nilai tengah $5\pm 5,8$. Kategori subjek dengan lama menderita terbanyak 6-10 tahun yaitu 36 subjek (28,8%). Menurut hasil analisis, terdapat hubungan antara lama menderita DM dengan TB paru pada pasien DM (aOR 23,136 [95% CI 4,654-11]). Ditemukan jumlah penderita TB paling banyak pada pasien yang lama sakit DM-nya <1 tahun. Sejalan dengan penelitian Amare dkk.¹¹ juga mendapatkan hubungan antara lama DM > 10 tahun dengan TB paru (aOR: 8.89; 95% CI: 1,88-58,12) Menurut Guptan dkk.¹⁵ TB paru muncul pada penderita yang telah menderita DM lebih dari 10 tahun sebanyak 17%, sedangkan penderita DM kurang dari 10 tahun hanya 5%. Jali dkk.⁹ menemukan prevalensi TB paling tinggi (42,8%) adalah subjek yang menderita DM lebih dari 10 tahun. Lama menderita DM diduga memperburuk daya tahan tubuh pasien DM dan merupakan predisposisi TB pada semua kelompok umur.^{16,17} Penelitian terbaru oleh Zhao dkk.¹⁰ di Cina menemukan tidak terdapat hubungan antara lama menderita DM dengan terjadinya TB paru. Zhao dkk.¹⁰ membagi rentang lama menderita DM menjadi kurang dari 1 tahun, 1-5 tahun, 5-10 tahun, dan > 10 tahun.

Lama menderita DM pada penelitian ini kemungkinan tidak sesuai dengan lama menderita DM yang sebenarnya. Gejala DM sering tidak khas sehingga pasien tidak menyadari bahwa telah menderita DM. Gejala awal DM biasanya ringan dan sering tidak disadari pasien. Gejala pada DM yang sudah lama dan menimbulkan gejala yang parah membuat pasien berobat ke dokter. Biasanya pasien DM datang jika sudah dalam keadaan parah seperti penurunan kesadaran, berat badan yang turun drastis atau terdeteksi secara tidak sengaja pada saat ingin tindakan operasi. Diabetes mellitus dan TB sering muncul secara bersamaan, nampaknya ini yang dapat menjelaskan mengapa hasil penelitian ini menunjukkan pasien yang menderita DM kurang dari 1 tahun sudah terdiagnosis TB ditambah lagi di Indonesia banyak penderita TB laten.¹⁵

Kadar HbA1c

Kadar HbA1c terbanyak adalah >8% pada 68 subjek (39,1%) dengan ditemukan adanya hubungan antara kadar HbA1c >8% dengan TB paru pada pasien DM (aOR 17,475 [95% CI 3,428-89,094]). Penelitian oleh Park dkk.¹⁸ memiliki distribusi frekuensi 74 subjek (59,7%) dengan DM tidak terkontrol (HbA1c \geq 7,0%), 25 subjek (20,2%) dengan DM terkontrol (HbA1c <7,0%) dan tidak terdapat data HbA1c pada 25 subjek (20,2%). Rerata pengelolaan DM pada berbagai penelitian tidak mencapai target terapi (DM terkontrol). Kemungkinan penentu yang paling penting perkembangan TB adalah tingkat keterkontrolan DM. Peningkatan risiko TB paru BTA-positif telah dibuktikan pada kadar HbA1c sebesar 7% atau lebih.¹⁶ Hasil ini didukung pada penelitian Leung dkk.¹⁷ bahwa subjek DM dengan hemoglobin A1c < 7 % tidak meningkatkan risiko TB.

Tujuan utama terapi DM adalah untuk mencapai kontrol metabolik yang baik sehingga dapat mencegah terjadinya komplikasi jangka panjang. Namun sayangnya, kualitas penanganan pasien DM tipe 2 masih belum mencukupi. Terdapat penelitian yang melibatkan pasien DM yang ditangani oleh dokter umum, internis, dan endokrinologis untuk menilai pengelolaan serta pencapaian target HbA1c. Penelitian tersebut merupakan bagian dari *The International Diabetes Management Practices Study* (IDMPS) yang diselenggarakan pada tahun 2006, merupakan suatu penelitian potong lintang dan kemudian dilanjutkan pemantauan secara longitudinal. Enam puluh delapan dokter yang terdiri dari 48 dokter umum/internis dan 20 endokrinologis, melaporkan 674 pasien DM tipe 2 yang mendapatkan pengelolaan DM yang bervariasi, yang terdiri dari 21 pasien hanya diterapi dengan perubahan pola hidup, 523 pasien hanya mendapatkan OHO dan 130 pasien mendapatkan insulin dengan atau tanpa OHO. Rata-rata pencapaian kadar HbA1c sebesar 8,27% dan hanya 37,4% pasien yang mencapai target HbA1c kurang dari 7%. Sebagian besar pasien DM tipe 2 tidak mencapai target glikemik sesuai rekomendasi. Hal tersebut mengindikasikan adanya kesenjangan antara rekomendasi dan praktik klinis sehari-hari.¹⁸

Keluhan pasien

Berdasarkan anamnesis didapatkan keluhan umum pada pasien TB paru adalah batuk berdahak yang lama biasanya lebih dari 2-3 minggu. Gejala lain yang sering ditemukan adalah dahak bercampur darah, batuk darah, sesak napas dan nyeri dada. Keluhan lain adalah badan lemah, nafsu makan menurun, penurunan berat badan, malaise, keringat malam, dan demam atau meriang.¹⁹ Keluhan terbanyak ditemukan yaitu penurunan berat badan sebanyak 62 subjek (35,6%). Namun, pada penelitian lain ditemukan bahwa semua penderita TB paru mempunyai keluhan batuk,²⁰ sedangkan Amin dkk.⁷ menemukan bahwa demam adalah keluhan paling umum pada TB paru yaitu sebanyak 75 %, diikuti batuk pada 56%, dan hemoptisis pada 17 % pasien. Ullah dkk.⁸ menemukan demam (93%) sebagai gejala paling utama diikuti batuk (45%), penurunan berat badan (32%), batuk berdahak (29%), dan keringat malam (15%). Sementara itu, Park dkk.¹⁶ dinyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan gejala antara pasien TB yang menderita DM dan non-DM.

Sputum BTA

Pada penelitian ini sebanyak 78 (44,8%) subjek tidak diperiksa sputum BTA karena tidak memiliki gejala dan foto toraksnya normal. Kami menemukan hasil pemeriksaan BTA (-) yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini yaitu 59 subjek (33,3%). Pemeriksaan BTA (+) ditemukan pada 37 subjek (21,8%) yang terdiri dari 31 TB paru BTA (+) kasus baru dan 6 TB paru kasus kambuh. Kelainan foto toraks minimal dengan BTA (-) pada subjek umumnya disebabkan oleh pneumonia komunitas dan bekas TB. Kelainan foto toraks lesi luas dengan BTA (-) terdapat pada pasien bekas TB. Amin dkk.⁷ menemukan sputum BTA positif hanya 5% dari subjek yang didiagnosis TB paru. Park dkk.¹⁶ yang meneliti hubungan kepositifan BTA pada pasien DM dan non-DM menemukan bahwa pasien DM memiliki kepositifan BTA lebih tinggi (59,5%) dibanding pasien non-DM (40,4%) ($p < 0,001$).

Kelainan foto toraks

Foto toraks yang paling banyak ditemui pada penelitian ini adalah lesi luas, di ikuti lesi minimal dan kavitas dan paling sedikit yaitu efusi pleura. Hasil ini jauh berbeda dengan penelitian oleh Amin dkk.⁷ yang menemukan lesi kavitas terlihat pada 35,7% dan efusi pleura sebanyak 28,5%.⁷ Peranan foto toraks untuk mendiagnosis TB pada pasien DM (TB-DM) pertama kali dijelaskan oleh Sosman dan Steidl. Mereka melaporkan bahwa TB-DM memiliki gambaran radiologi khusus yang terdiri dari konfluen, kavitas, dan lesi berbentuk baji menyebar dari hilus menuju tepi terutama di zona yang lebih rendah. Marias mengamati gambaran foto toraks TB paru pada lapang paru lebih rendah pada 29% pasien DM dibandingkan 4,5% pasien non-DM.⁴ Penelitian lain menemukan kavitas multipel dan infiltrat multi-lobus yang lebih sering pada pasien TB-DM.⁴ Peneliti lain juga mencatat bahwa pasien TB-DM memiliki ukuran lesi yang lebih besar, kavitas, dan efusi pleura TB.¹⁵ Park dkk.¹⁶ menemukan bahwa terdapat perbedaan gambaran foto toraks antara pasien DM dan non-DM yang terdiagnosis TB. Pasien DM memiliki kavitas lebih banyak ($p=0,008$), tetapi tidak terdapat perbedaan pada jumlah lobus dan lokasi yang terlibat.

Prevalensi TB Paru pada pasien DM

Prevalensi TB paru pada pasien DM tipe 2 di RSUP persahabatan adalah 28,2 %, terdiri dari TB paru BTA (-) kasus baru 12 subjek (6,9%), TB paru BTA (+) kasus baru 31 subjek (17,4%) dan TB paru kasus kambuh 6 subjek (3,4%). Sebuah penelitian di Korea menemukan bahwa prevalensi TB paru pada pasien DM 2,1% dibandingkan dengan 0,6% pada subjek kontrol (risiko relatif 5,15 kali).¹⁰ Survei di Philadelphia menunjukkan TB paru terdapat pada 8,4% pasien DM dibanding tanpa DM hanya 4,3%.¹⁵ Tuberkulosis muncul pada penderita yang telah menderita DM lebih dari 10 tahun sebanyak 17%, sedangkan penderita DM kurang dari 10 tahun hanya 5%.^{19,20} Prevalensi TB lebih tinggi pada penderita DM yang memerlukan insulin lebih dari 40 unit per hari. Prevalensi TB paru pada penderita DM di India

bervariasi dari 3,3% sampai 8,3% atau sekitar 4 kali dari populasi umum.¹⁵ Amin dkk.⁷ mendapatkan dari 100 pasien DM 14% didiagnosis TB paru. Ullah dkk.⁸ menemukan prevalensi TB paru pada pasien DM adalah 12%. Zhao dkk.¹⁰ menemukan insiden TB paru pada pasien DM di Cina adalah 342,7 per 100.000 orang, jika dibanding populasi normal yang hanya 42,8 per 100.000 orang. Jali dkk.⁹ di India mendapatkan insiden TB pada pasien DM hanya 2,7 % (111/4118). Berdasarkan *systematic review* oleh Jeon dkk.⁶ prevalensi TB pada pasien DM adalah berkisar antara 1,7% - 36%. Peningkatan prevalensi terjadi pada populasi dengan jumlah TB yang tinggi dan pada pasien DM yang tidak terkontrol. Prevalensi TB pada penelitian ini mirip dengan penelitian yang dilakukan oleh Burhan dkk.²¹ di RSUP Persahabatan, didapatkan bahwa subjek penelitian sebanyak 24,4% memiliki komorbid DM. Penelitian yang dilakukan di RSUP H. Adam Malik mendapatkan prevalensi TB pada pasien DM sebanyak 12%²², sedangkan di RS Hasan Sadikin 14,8%.²³ Beberapa penelitian yang dilakukan di negara maju gagal menunjukkan hubungan epidemiologi antara TB dan DM, mungkin ini disebabkan oleh prevalensi TB rendah di daerah tersebut.^{4,6}

Jenis pengobatan DM dan jumlah insulin

Subjek DM tipe 2 pada penelitian ini umumnya menggunakan OHO saja yaitu 135 subjek (77,6%) dan subjek yang menggunakan insulin ≤ 40 unit 21% (52,6%). Pada penelitian ini, jenis pengobatan DM tidak berhubungan dengan terjadinya TB paru ($p=0,078$). Jenis pengobatan DM adalah upaya dokter untuk mengontrol kadar glukosa pasien. Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa kadar HbA1c lebih mencerminkan keterkontrolan DM. Berdasarkan penelitian pemberian obat OHO dikombinasikan dengan insulin lebih dapat mengontrol kadar glukosa dibanding hanya pemberian OHO saja. Jumlah insulin yang dibutuhkan pada penelitian ini tidak berhubungan dengan TB paru pada pasien DM tipe 2 ($p=0,743$). Menurut Guptan dkk.¹⁵ prevalensi TB lebih tinggi pada penderita DM yang memerlukan insulin lebih dari 40 unit per hari.¹⁵ Insulin harus

diberikan pada keadaan DM tidak terkontrol. Namun, pada penelitian ini hanya 39 subjek yang menggunakan insulin padahal terdapat 59 (33,9%) subjek dengan kadar HbA1c 6,5% - 8% dan 68 (39,1%) subjek dengan kadar HbA1c >8 %. Faktor yang menyebabkan rendahnya penggunaan insulin pada pasien DM yang tidak terkontrol adalah pasien sering menolak terapi insulin dengan alasan tidak praktis, pasien menganggap bahwa pemberian insulin berarti DM-nya sudah sangat parah, harga insulin cukup mahal sehingga pasien dengan Kartu Jakarta Sehat (KJS) sering tidak mendapat insulin sehingga memakai OHO saja. Faktor yang paling penting dari pengobatan DM adalah keterkontrolan DM yang tercemrin dari kadar HbA1c.¹⁷

Keterbatasan penelitian

Pada penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan yang tidak dapat dihindari oleh peneliti yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Keterbatasan tersebut adalah pada kriteria eksklusi, faktor risiko selain DM, yaitu infeksi HIV seharusnya dilakukan pemeriksaan penapisan HIV. Karena keterbatasan dana pemeriksaan panapisan HIV tidak dilakukan, penapisan HIV dilakukan dengan anamnesis dan konfirmasi dari rekam medis bahwa pasien tersebut tidak terdiagnosis HIV. Selain itu, kemungkinan bias yang mungkin terjadi karena pasien tidak ingat dengan pasti sejak kapan menderita DM (*recall bias*). Selain itu, DM sering tidak disadari oleh pasien dan kesadaran untuk memeriksa kesehatan yang masih rendah sehingga data lama menderita DM tidak menggambarkan data yang benar-benar valid (*measurement bias*). Pasien DM sering datang terlambat, biasanya mereka berobat jika kondisinya sudah parah dan mulai timbul komplikasi. Kepatuhan pengobatan DM pada pasien tidak dapat dinilai baik dari pola hidup sehari-hari maupun kepatuhan minum obat. Data riwayat pengobatan DM pada penelitian ini adalah data pada saat pengambilan sampel.

KESIMPULAN

Prevalensi TB pada pasien DM tipe 2 di RSUP Persahabatan adalah 28,2%. Terdapat hubungan

bermakna antara kontak dengan penderita TB, IMT, lama menderita DM, dan kadar HbA1c dengan terjadinya TB paru pada pasien DM tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of Diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047–53.
2. World Health Organization. World Health Statistic 2011. [Online] 2011. [Cited 2013 June 23]. Available from: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2011_Full.pdf.
3. Perkumpulan Endokrin Indonesia. Konsensus pengelolaan dan pencegahan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia. WHO Global Tuberculosis control: WHO report. [Online] 2011. [Cited 2013 June 23]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/en/index.html.
4. Wulandari DR, Yani Jane Sugiri YJ, Diabetes mellitus dan permasalahannya pada infeksi Tuberkulosis. *J Respir Indo*. 2013;33:126-34.
5. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff TH. The effect of type 2 Diabetes Mellitus on the presentation and treatment response of Pulmonary Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:428–35.
6. Jeon CY, Harries AD, Baker HA. Bi-directional screening for Tuberculosis and Diabetes: a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2010;15:1300-14.
7. Amin S, Khattak MI, Shabbier G, Wazir MN. Frequency of Pulmonary Tuberculosis in patient with Diabetes Mellitus. *Gomal Journal of Medical Sciences*. 2011;9(6):163-5.
8. Ullah H, Iqbal Z, Ullah Z, Mahboob A, Rehman M. Frequency of Pulmonary Tuberculosis in patients presenting with Diabetes. [Online] 2013. [Cited 2013 December 6]. Available from: http://www.researchgate.net/publication/257061676_Frequency_of_pulmonary_tuberculosis_in_patients_presenting_with_diabetes?ev=pubfeed_inst.
9. Jali MV, Mahishale VK, Hiremath MB. Bidirectional screening of Tuberculosis patients for Diabetes

- mellitus and diabetes patients for Tuberculosis. *Diabetes Metab J.* 2013;37(4):291-5.
10. Zhao W, Shi L, Fonseca, He J, Shao D, Zhao J, Chen QM, Yin A. Screening patients with type 2 Diabetes for active Tuberculosis in communities of China. *Diabetes care.* 2013;36:e159-60.
 11. Amare H, Gelaw A, Anagaw B, Gelaw B. Smear positive Pulmonary Tuberculosis among diabetic patients at the Dessie referral hospital, Northeast Ethiopia. *Infectious Diseases of Poverty.* 2013;2(6):2-6.
 12. Narasimhan P, Wood J, Raina C, Mathai D. Risk factors for Tuberculosis. *Pulmonary Medicine.* 2013;12:1-11.
 13. Bates MN, Khalakdina A, Pai M. Risk of Tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Internal Medicine.* 2007;167:335-42.
 14. Slama K, Chiang C-Y, Enarson DA. Tobacco and Tuberculosis: A qualitative systematic review and meta-analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2007;11(10):1049-61.
 15. Guptan A, Shah A. Tuberculosis and Diabetes: an appraisal. *Indian J Tuberc.* 2000;47:3-8.
 16. Wen CP. The reduction of Tuberculosis risks by smoking cessation. *BMC Infectious Diseases.* 2010;10:156.
 17. Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, Ho KS, Leung GM, et al. Diabetic control and risk of Tuberculosis: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2008;167:1486-94.
 18. Park SW, Shin Jw, Kim JY, Park IW, Choi BW, Choi JC, et al. The effect of diabetic control status on the clinical features of Pulmonary Tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:1305-10.
 19. International Diabetes Management Practices Study (IDMPS) Study Group. Current practice in the management of type 2 Diabetes in Indonesia: Results from the International Diabetes Management Practices Study. *J Indon Med Assoc.* 2011;61:474-81.
 20. India Diabetes Mellitus-Tuberculosis Study Group. Screening of patients with Diabetes Mellitus for Tuberculosis in India. *Trop Med Int Health.* 2013;18(5):646-54.
 21. Burhan E, Ruesen C, Ruslami R, Ginanjar A, Mangunegoro H, Ascobat P, et al. Isoniazid, rifampin, and pyrazinamide plasma concentrations in relation to treatment response in Indonesian Pulmonary Tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(8):3614-9.
 22. Sanggari AP. Angka kejadian Tuberkulosis Paru pada penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 di RSUP H. Adam Malik Selama Periode 1 Januari 2009-31 Desember 2009. Tesis Universitas Sumatra Utara. Medan; 2010.
 23. Alisjahbana B, van Crevel R, Sahiratmadja E, den Heijer M, Maya A, Iстриana E, et al. Diabetes Mellitus is strongly associated with Tuberculosis in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:696-700.