

TUBERKULOSIS DAN DIABETES MELLITUS IMPLIKASI KLINIS DUA EPIDEMIK

Yunita Arliny

Abstrak. Hubungan antara Tuberkulosis (TB) dan diabetes mellitus (DM) telah dikenal dalam waktu lama. Dalam beberapa decade insidens TB telah menurun dinegara-negara berpenghasilan tinggi akan tetapi insidens tetap tinggi di negara-negara dengan taraf ekonomi dan gizi yang masih buruk serta memiliki insidens HIV yang tinggi. Dalam kondisi yang sama prevalens DM juga menunjukkan peningkatan secara global. Penelitian menunjukkan bahwa DM merupakan faktor risiko yang penting bagi TB dan dapat mempengaruhi klinis serta respons pengobatan serta DM merupakan risiko timbulnya TB resisten obat (MDR TB). Tinjauan pustaka ini mengulas tentang peranan DM terhadap TB dari segi klinis, respons terapi serta faktor yang terkait dengan terapi pada TB dengan DM. (JKS 2015; 1: 36-43)

Kata Kunci : Tuberkulosis, diabetes mellitus, tuberkulosis resisten obat

Abstract. The link between diabetes mellitus and tuberculosis has been recognised for centuries. In recent decades, tuberculosis incidence has declined in high-income countries, but incidence remains high in countries that have high rates of infection with HIV, high prevalence of malnutrition. At the same time, diabetes mellitus prevalence is soaring globally. There is growing evidence that diabetes mellitus is an important risk factor for tuberculosis and might affect disease presentation and treatment response. and DM is a risk for drug-resistant TB. This literature review is to review the role of the DM toward tuberculosis in terms of clinical response to therapy as well as factors associated with the TB treatment with DM. (JKS 2015; 1: 36-43)

Keywords : Tuberculosis, diabetes mellitus, multidrug resistance tuberculosis

Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) atau dalam bahasa awam dikenal dengan nama “kencing manis” sampai saat ini telah menjadi pandemi yang terus meningkat.¹ Saat ini diperkirakan terdapat lebih dari 350 juta kasus DM di dunia dan angka ini terus meningkat dan diperkirakan angka ini akan meningkat 50% pada tahun 2030.² Jumlah penderita DM di Indonesia terus meningkat saat ini diperkirakan sekitar 5 juta lebih penduduk Indonesia atau berarti 1 dari 40 penduduk Indonesia menderita diabetes. Berdasarkan data Riskesdas 2013 prevalens DM di Indonesia mencapai 2,5%.³

Data menunjukkan bahwa diabetes meningkatkan risiko terjadinya infeksi

saluran pernapasan bawah dan infeksi di tempat lain. Data WHO menunjukkan bahwa DM akan meningkatkan risiko Infeksi tuberkulosis (TB) tiga kali lebih besar dibandingkan populasi normal dan meningkatkan risiko reaktivasi TB pada TB laten.⁴ Penderita TB dengan diabetes juga lebih sering gagal dalam pengobatan dan lebih sering kambuh dibandingkan penderita TB tanpa diabetes sehingga meningkatkan risiko untuk terjadinya multi drug resistance (MDR)TB.^{4,5}

WHO telah menetapkan target penurunan insiden TB sampai dengan 1 kasus per 1 juta penduduk pada tahun 2050 yang sejalan dengan keinginan Indonesia untuk bebas TB di tahun 2050, untuk itu diperlukan upaya tambahan untuk meningkatkan deteksi TB dan kesuksesan terapi melalui peninjauan pada populasi khusus dengan faktor risiko TB salah satunya adalah DM.⁶

Yunita Arliny adalah Dosen Bagian Pulmonologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

Epidemiologi TB and DM

Prevalens TB terus meningkat saat ini. Data dunia menunjukkan ada lebih dari 9 juta kasus baru TB di dunia setiap tahunnya dan total sekitar 15 juta kasus TB baru dan lama. Lebih dari 1,5 juta orang meninggal akibat TB di dunia dan sepertiga penduduk dunia pernah tertular TB.⁷

Usia, perubahan gaya hidup dan faktor sosioekonomi dan pertumbuhan populasi yang meningkat menyebabkan meningkatkan prevalens DM terutama DM tipe 2. Pada tahun 2030 diperkirakan terdapat 439 juta penderita DM di dunia. Lebih dari 80% pasien dengan DM terdapat di negara berkembang dan berada pada taraf ekonomi rendah. Data dunia menunjukkan 70% penderita DM hidup di negara endemik TB. Dari 22 negara dengan jumlah pasien TB terbanyak prevalens DM berkisar 2-9%.^{5,9} Data WHO menunjukkan 8 dari 10 negara dengan insiden DM terbanyak juga merupakan negara dengan jumlah penderita TB terbanyak. Indonesia sebagai negara yang menduduki peringkat ke 4 dalam jumlah penderita TB terbanyak juga menduduki peringkat ke 4 jumlah penderita DM terbanyak di dunia.^{5,9} TB paru merupakan salah satu penyebab komplikasi tersering pada DM sehingga meningkatnya prevalens DM sehingga juga memberikan kontribusi pada meningkatnya epidemik TB.

DM sebagai Faktor Risiko TB

Diabetes mellitus merupakan suatu kondisi kronik dimana tubuh tidak dapat memproduksi insulin yang cukup atau tidak efektif untuk dipergunakan yang akhirnya menyebabkan penderita tidak dapat mempergunakan glukosa dengan sebaik-baiknya. Hal ini akan menimbulkan tingginya kadar glukosa di dalam darah (hiperglikemia) sehingga pada akhirnya akan mengakibatkan kerusakan jaringan. Penyakit ini pertamakali mulai dikenal pada 1500 SM oleh seorang pengobat

Mesir kuno dan istilah diabetes mellitus baru digunakan oleh dokter Yunani saat itu untuk menggambarkan seseorang dengan sering buang air kecil dan urinnya berasa manis.¹⁰

Diabetes mellitus diklasifikasikan menjadi 4 kelompok yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe khusus yang lain dan DM pada kehamilan. Kecurigaan DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik DM (poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya) dan terdapat keluhan lain seperti kelemahan badan, disfungsi ereksi pada laki-laki serta pruritus vulvae pada perempuan. Diagnosis DM ditentukan dengan pemeriksaan kadar gula darah (KGD) dengan standar seperti di bawah ini:¹¹

1. Gejala klasik DM + KGD sewaktu ≥ 200 mg/dl
2. Gejala klasik DM + KGD puasa ≥ 126 mg/dl
3. Gejala tidak khas DM + KGD plasma 2 jam TTGO ≥ 220 mg/dl

Diabetes mellitus memberikan komplikasi-komplikasi yang serius seperti penyakit kardiovaskular, nefropati, retinopati, infeksi termasuk TB. Patofisiologi TB sangat kompleks. Terjadinya infeksi sangat tergantung dari faktor luar akan tetapi reaktivasi kuman pun dapat terjadi dalam keadaan imunitas rendah. Data yang menunjukkan TB laten pada DM saat ini masih kurang akan tetapi dari beberapa penelitian menunjukkan tingginya prevalens infeksi TB laten pada penderita DM. Penelitian yang dilaporkan oleh Nwabudike dkk.¹² menunjukkan reaksi purified protein derivate (PPD) memiliki korelasi bermakna dengan derajat hiperglikemia. Penelitian yang dilakukan di Spanyol dari 163 pasien DM 69 (42%) pasien memiliki reaksi tuberkulin positif.¹³

Hubungan DM dengan TB pertamakali dilaporkan oleh Avicenna pada abad ke XI yaitu TB merupakan penyebab kematian

utama penderita DM. Pada otopsi postmortem penderita DM ternyata didapatkan 50% nya juga menderita TB. Pada awal abad 20 ketoasidosis diabetikum dan TB dianggap menjadi penyebab kematian pada penderita DM tapi setelah ditemukannya insulin maka terjadi penurunan angka kematian akibat kedua penyakit tersebut.¹⁴ Peningkatan risiko terjadinya TB aktif pada penderita DM diduga akibat gangguan sistem imun, peningkatan daya lekat kuman M.tb pada sel penderita DM, mikroangiopati, makroangiopati dan neuropati.

Pada diabetes imunitas seluler berkurang yang berdampak pada berkurang limfosit Th1 termasuk produksi TNF α , IL 1 β dan IL6. Padahal marker ini memainkan peranan penting dalam pertahanan terhadap kuman M.Tb.^{14,15} Terjadinya keadaan hiperglikemia menciptakan lingkungan yang mendukung untuk tumbuh dan berkembangnya kuman M.Tb. beberapa peneliti juga menyatakan bahwa fungsi perlindungan sel yang berkurang meningkatkan kemungkinan timbulnya infeksi ditambah meningkatnya kadar gliserol dan nitrogen yang menjadi faktor pertumbuhan kuman M.Tb. Penyebab lain meningkatnya risiko TB pada penderita DM adalah disfungsi kelenjar pituitari yang menyebabkan berlebihnya produksi hormon adrenokortikotropik sehingga meningkatkan kadar kortikosteroid di dalam darah. Kortikosteroid merupakan antagonis insulin sehingga kadarnya yang berlebih akan mengakibatkan diabetes insulin resisten.¹⁶ Netrofil pada penderita DM memiliki sifat kemotaksis dan oksidatif yang berkurang. beberapa peneliti menganggap hal ini disebabkan oleh karena berkurangnya produksi IL1 β , TNF α . Penelitian-penelitian ini membuktikan bahwa pada DM terjadi gangguan fungsi respons imun innate dan adaptive yang sangat penting menghambat pertumbuhan kuman M.Tb.¹⁶

TB Aktif

Diabetes mellitus menjadi salah satu faktor risiko timbulnya TB aktif selain HIV/AIDS, hal yang dapat menekan imunitas tubuh, silikosis, malnutrisi, merokok, penyalahgunaan obat dan alkohol.¹⁷ Frekuensi DM diantara penderita TB aktif berkisar 5,6%-14,8%. Pada penderita tersebut 35-61% DM di diagnosis pertamakalinya setelah diagnosis TB. Toleransi glukosa juga merupakan keadaan yang umum ditemukan pada penderita TB. Beberapa penelitian juga menunjukkan terdapatnya intoleransi glukosa tidak spesifik pada TB akan tetapi banyak penelitian juga berhasil membuktikan hubungan antara DM dengan TB aktif.¹⁸

Pada beberapa penelitian menunjukkan risiko terjadinya TB diantara DM adalah 2.2-2.52 kali. Hal ini dipengaruhi beberapa faktor yaitu usia, tipe DM, derajat keparahan DM, prevalens TB di daerah tersebut dan etnis.¹⁸ Restrepo¹ menunjukkan odds ratio (OR) pasien TB dengan DM sebesar 1,3 sampai 7,8 kali. Penelitian yang dilakukan Alisjahbana dkk¹⁹ di Indonesia menunjukkan bahwa prevalens DM pada penderita TB adalah 14,8% dibandingkan 3,2% pada populasi normal. TB paru aktif akan lebih sering muncul pada pasien DM yang tergantung insulin (insulin dependent diabetes mellitus/IDDM) dibandingkan dengan pasien DM tidak tergantung insulin (non insulin dependent DM/NIDDM).²⁰

Penelitian dengan hasil serupa juga di dapatkan oleh Faurholt dkk yang melakukan penelitian di Tanzania. Kedua hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa ketergantungan terhadap insulin menjadi prediktor meningkatnya resiko TB.²¹ Penelitian yang di lakukan di Hongkong terhadap terhadap 4680 pasien DM usia tua di dapatkan hasil bahwa pasien dengan nilai HbA1c >7 memiliki resiko 7 kali untuk mendapatkan Tb aktif dibandingkan kelompok pasien dengan HbA1c<7 yang

artinya kontrol gula darah yang buruk menjadi faktor risiko timbulnya TB pada pasien DM.²²

Kegagalan sistem imun merupakan penyebab meningkatnya faktor risiko aktivasi TB laten. DM memiliki potensi untuk bermanifestasi dalam bentuk klinis yang lebih berat. Respons imun seluler menjadi terganggu pada pasien DM padahal respon imun ini merupakan respon imun yang paling penting untuk membatasi infeksi TB. Aweis dkk menunjukkan terdapatnya penurunan jumlah limfosit pada pasien TB dengan DM dibandingkan pasien TB tanpa DM. Di sisi lain terdapat peningkatan kadar TNF- α dan IFN- γ pada pasien TB dan DM. Hal ini menunjukkan bahwa respon imunitas seluler menurun dan membutuhkan rangsangan yang lebih tinggi untuk optimalisasi respons imun.⁵

Manifestasi klinis dan Radiologis pada penderita TB dengan DM

Penderita TB dengan DM biasanya berusia lebih tua dibandingkan dengan TB tanpa DM. Hal ini mungkin disebabkan karena penderita DM tipe 2 lebih banyak pada usia lebih tua. Beberapa penelitian menunjukkan TB lebih banyak terjadi pada penderita DM laki-laki dibandingkan perempuan. Beberapa gejala klinis DM dan TB memiliki persamaan seperti penurunan berat badan dan fatigue. Gejala klinis respirasi seperti batuk dapat menjadi klinis yang tidak menonjol pada penderita TB dengan DM. Hal ini diakibatkan terdapatnya gangguan motilitas silia yang menurunkan refleks batuk. Selain itu gangguan mikro dan makroangiopati pada penderita DM dapat menimbulkan kegagalan migrasi sistem imun yang dapat mengakibatkan kondisi penyakit menjadi lebih buruk. Alisjahbana menunjukkan bahwa pasien TB dengan DM menunjukkan gejala yang lebih banyak dibandingkan penderita TB tanpa DM meskipun tidak didapat bukti kondisi yang memperparah penyakit dari pemeriksaan darah, bakteriologi maupun radiologi.

Penderita TB dengan DM biasanya memiliki keluhan demam dengan durasi yang lebih lama dan penurunan berat badan yang lebih besar daripada pasien TB tanpa DM.^{5,19,23}

Gambaran radiologi penderita TB dengan DM merupakan gambaran atipikal yaitu sering melibatkan lobus bawah paru. Penelitian yang dilakukan oleh Parenz dkk pada 192 pasien TB dengan DM melaporkan bahwa 84% penderita TB dengan DM menunjukkan gambaran TB pada lobus bawah dan 16% pada lobus atas dari foto toraks, 68% hanya di satu sisi paru dan sisanya 32% pada kedua paru. Penelitian yang dilakukan oleh Patel dkk juga menunjukkan hal yang hampir sama bahwa gambaran infiltrat dominan berada pada lobus bawah dibandingkan atas (56%), sering terdapat gambaran kavitas (82%) dan lebih sering gambarannya multiple. Perbedaan gambaran radiologi foto toraks pada TB dengan DM dan tanpa DM oleh karena penderita DM memiliki gangguan imunitas seluler dan disfungsi sel PMN. Penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan antara gambaran efusi pleura pada penderita TB dengan DM dan tanpa DM. Gambaran kavitas terutama lesi cavitary nodular lebih sering dijumpai pada penderita TB dengan DM. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa hal ini berkaitan dengan terkontrolnya gula darah berdasarkan nilai HbA1c.^{5,13,23}

Efek DM terhadap respons terapi TB

Diabetes dapat mengakibatkan gangguan fungsi ginjal dan meningkatkan risiko toksisitas obat. Diabetes merupakan faktor prediktor terjadinya DILI (*drug induced liver injury*). Toksisitas hepar oleh karena OAT akan meningkat dengan terdapatnya DM.^{5,13}

Beberapa penelitian mendapatkan hasil yang berbeda-beda mengenai konversi sputum pada pasien TB dengan DM. Beberapa penelitian tidak menunjukkan bahwa DM menjadi faktor risiko

meningkatnya lama masa konversi sputum. Akan tetapi beberapa penelitian mendapatkan hasil yang berlawanan bahwa terdapat peningkatan lama masa konversi sputum. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa pasien TB dengan DM memiliki persentase sputum BTA lebih tinggi, masa konversi yang lebih lama dibandingkan dengan pasien TB bukan DM dan cenderung mengalami resistensi OAT.^{13,19,23} Pada penelitian menunjukkan DM yang tidak terkontrol yang ditandai dengan nilai HbA1c ≥ 7 memiliki risiko untuk lebih lama mendapatkan konversi sputum BTA (lebih dari 2 bulan). Tuberkulosis dengan DM memiliki efek negatif terhadap hasil pengobatan TB. TB dengan DM memiliki tingkat kegagalan terapi dan angka mortalitas yang tinggi. Hal ini disebabkan tingginya angka resistensi OAT, terganggunya imunitas selular.

Penelitian yang dilakukan oleh Singla dkk menunjukkan bahwa sputum BTA positif pada awal diagnosis lebih sering ditemukan pada pasien DM dibandingkan yang bukan DM. Penelitian yang dilakukan Alisjahbana di Indonesia menunjukkan hasil yang agak berbeda bahwa sputum BTA positif saat awal diagnosis lebih banyak pada pasien Tb bukan DM (38,9% vs 29,8%) akan tetapi hal yang menarik adalah setelah dilakukan pemberian OAT selama 6 bulan ditemukan bahwa hasil kultur tetap positif 7.65 kali pada pasien TB dengan DM dibandingkan TB tanpa DM.^{19,22,23}

Pasien DM memiliki konsentrasi plasma OAT yang rendah terutama rifampisin. Penelitian yang dilakukan oleh Baghei dkk menunjukkan rerata AUC Rifampisin 53% lebih rendah dibandingkan pasien TB tanpa DM. Hal ini diduga disebabkan oleh beratnya hiperglikemia yang terjadi. Walaupun mekanisme pasti penyebab hal ini belum diketahui pasti tapi dugaan hal ini juga disebabkan berkurangnya sekresi

asam hidroklorida lambung pada pasien DM.^{5,23}

Beberapa penelitian membuktikan bahwa risiko terjadinya MDR TB meningkat di antara pasien TB dengan DM dengan risiko 2.1-8.8 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien TB tanpa DM. Penelitian yang dilakukan oleh Condos dkk menunjukkan bahwa sering terjadi kekambuhan dengan strain kuman TB yang resisten pada pasien TB dengan DM. Walaupun begitu mekanisme ini masih belum dapat dijelaskan walaupun satu hipotesis mengatakan hal ini berhubungan dengan gen katG yang melindungi kuman M.Tb dari kerusakan oksidatif. Pada pasien TB dengan DM tipe 2 produksi oksigen reaktif terganggu sehingga strain dengan mutasi gen katG dapat dengan baik bertahan dan selanjutnya dapat berkembang.^{5,22-24}

Terapi TB dan DM pada TB dengan DM

Sampai saat ini belum ada rekomendasi kuat untuk memberikan paduan OAT yang berbeda antara TB DM dengan TB tanpa DM. Pasien TB dengan DM mendapatkan terapi standar sesuai dengan pasien TB lain yang hal ini sesuai dengan rekomendasi WHO. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) pada panduan tentang TB DM menyarankan hal yang sama dengan WHO dengan syarat gula darah terkontrol. Apabila kadar gula darah tidak terkontrol maka lama pengobatan dapat diperpanjang sampai dengan 9 bulan. Rifampisin sebagai OAT utama harus diperhatikan penggunaannya pada pasien TB dengan DM karena akan mengurangi efektifitas sulfonil urea dan biguanides sehingga dosisnya perlu ditingkatkan. Biasanya efek ini akan terlihat setelah dilakukannya terapi selama 1 minggu dan efeknya akan berkurang sampai menghilang setelah penghentian Rifampisin dalam waktu 2 minggu. Penggunaan etambutol harus diawasi ketat karena efek sampingnya pada mata karena

di sisi lain pasien dengan DM lebih sering mengalami komplikasi pada mata. Penggunaan INH juga harus dipantau oleh karena efek sampingnya yang akan menimbulkan neuropati perifer yang memungkinkan memberatnya keluhan neuropati yang telah ada pada pasien DM.^{22,23,25}

Pasien TB sering menunjukkan terjadinya keadaan intoleransi glukosa, kekerapannya berkisar 16.5%-49% dari pasien TB. Penelitian menunjukkan bahwa pada 56.6% pasien TB yang baru terdiagnosis terdapat intoleransi glukosa dan segera menjadi normal kembali setelah dimulai terapi TB, hal ini dikenal sebagai transient hyperglycemia. Yang harus diperhatikan adalah bahwa seringkali hiperglikemia lebih sulit dikontrol selama TB masih aktif sehingga diperlukan penggunaan insulin untuk mengatasi hal ini. Penyebab pasti hal ini belum dapat dipastikan akan tetapi diduga sitokin inflamasi yang diproduksi seperti IL6 dan TNF α akibat infeksi TB akan meningkatkan resistensi insulin dan berkurangnya produksi insulin sehingga pada akhirnya akan mengakibatkan terjadinya hiperglikemia.^{5,22,23}

Tuberkulosis sering memperburuk kontrol gula darah dan membuat diabetes menjadi sulit untuk dikontrol. Penatalaksanaan DM pada pasien TB dengan DM harus dilakukan secara agresif. Tercapainya kontrol gula darah akan memberikan hasil akhir yang baik. Hal ini dapat dicapai melalui pemberian obat antidiabetes orala ataupun insulin. Hal ini biasanya diawali dengan pemberian terapi insulin dengan insulin secara bolus atau premixed. American Association of Clinical Endocrinologist merekomendasikan penggunaan insulin modern atau insulin analoque. Kebutuhan insulin dimulai dengan peningkatan dosis insulin dan kemudian secara perlahan diturunkan setelah gula darah terkontrol dalam beberapa minggu. Dosis insulin akan ditingkatkan kembali seiring dengan

perbaikan nafsu makan menuju normal dan peningkatan asupan kalori. Sebaiknya dilakukan pemeriksaan keton urin pada pasien. rerata dosis insulin yang dibutuhkan pasien adalah 11/kgbb/hari dibagi 60% C bolus dan 40% sisanya basal insulin. Setelah beberapa minggu dosis diturunkan menjadi 0.5 U/kgbb/hari. Pemberian insulin eksogen bagi pasien TB dengan DM dianjurkan pada keadaan.^{16,23}

1. TB berat
2. hilangnya fungsi pankreas
 - a. *pancreatic endocrine deficiency*
 - b. pankreatitis TB
3. peningkatan kebutuhan kalori, diet tinggi protein
4. penyakit hati yang menghambat penggunaan obat antidiabetes oral

Kadar gula yang diharapkan pada pasien TB dengan DM berkisar 120-150mg/dl. Kadar gula darah yang terkontrol membuat kerja OAT menjadi lebih efektif dan perbaikan klinis serta radiologis yang lebih cepat pula.

Untuk mencegah semakin memberatnya kedua penyakit maka deteksi dini terdapatnya DM pada pasien TB paru dan deteksi TB paru pada pasien DM merupakan cara yang dianjurkan WHO untuk kelompok yang beresiko untuk timbulnya TB. pada penderita DM skrining TB menunjukkan tingkat kepositifan 1,7-37% tergantung pada angka prevalens TB dan beratnya DM. Sedangkan skrining DM pada penderita TB kepositifan berkisar 1,9-35%. Diabetes mellitus secara klinis sulit dikenali pada pasien TB untukitu perlu dilakukan pemeriksaan gula darah baik kadar gula darah sewaktu diikuti pemeriksasaan kadar gula darah puasa. Penelitian yang dilakukan di China dan India dengan melakukan pemeriksaan ini berhasil dideteksi DM pada 12-13% pasien TB. Pemeriksaan kadar gula darah ini sebaiknya dilakukan setelah penderita mendapatkan terapi OAT.^{17,23}

Deteksi TB paru pada pasien DM dilakukan masih dengan metode standar yang dianjurkan untuk diagnosis TB yaitu dengan pemeriksaan sputum BTA ditambah pemeriksaan foto toraks. Deteksi TB pada pasien DM dengan mengandalkan klinis memiliki sensitifitas yang rendah. Pemeriksaan foto toraks memberikan hasil yang lebih baik akan tetapi memerlukan biaya yang lebih tinggi. Masih diperlukan penelitian untuk menentukan uji diagnosis yang tepat sekaligus biaya yang murah untuk skrening dua arah TB dan DM.^{17,20}

Kesimpulan

1. Diabetes mellitus merupakan salah satu faktor risiko aktivasi menjadi TB aktif
2. Diabetes mellitus dapat menjadi salah satu faktor risiko memperparah infeksi TB yang dapat mengakibatkan keterlambatan konversi sputum BTA setelah terapi OAT, kegagalan terapi dan risiko untuk terjadinya resistensi (MDR TB).
3. Diperlukan monitor kadar gula darah yang ketat pada pasien TB dengan DM
4. Diperlukan deteksi dini DM pada penderita TB dan TB pada penderita DM

Daftar Pustaka

1. Restrepo BI. Convergence of the tuberculosis and diabetes epidemic: Renewal of old acquaintances. *Clin Infect Dis*. 2007;45:436-8.
2. Faurholt JD, Range N, Praygod J, Jeremiah K, Faurholt JM. Diabetes is a risk factor for pulmonary tuberculosis: A case-control study from Mwanza, Tanzania. *Plos One*. 2011; 6 (8).
3. Riskesdas 2013. Data penyakit tidak menular. Litbangkes. [Online]. 2013 [cited 2015 Mei 28]. Available from URL: <http://www.litbang.depkes.go.id>
4. Chang JT, Dou HY, Wu YH, Huang RM, Lin HJ, Su IJ, Sieh CC. Effect of type 2 diabetes mellitus on the clinical severity and treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis: a potential role in the emergence of multidrug-resistance. *J Formos Med Assoc*. 2011.110;6:372-81.

5. Baghaei P, Marjani M, Javanmard P, Tabarsi P, Masjedi MR. Diabetes mellitus and tuberculosis fact and controversies. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorder*. 2013;12:58-66.
6. World Health Organizations. Tuberculosis. WHO Global Tuberculosis Report 2014. [online], 2014 [cited 2015 mei 28], Available from URL: <http://www.who.int/tb/publication/2015>
7. Ruslami R, Aarnoutse RE, Alisjahbana B, van der Ven AJ, Van Crevel R. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. *Trop Med Int Health*. 2010;15:1289-99.
8. 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.
9. Polonsky KS. The past 200 years in diabetes. *N Engl J Med*. 2012;375:1814-29.
10. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus Pengelolaan dan pencegahan diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB PERKENI. 2006.
11. Nwabudike LC, Ionescu TC. Intradermal reactions to purified protein derivatif in patients with diabetes mellitus. *Rom J Intern Med*. 2005;43:127-32.
12. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence in two epidemics. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:737-46.
13. Niazi AK, Kalra S. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorder*. 2012;11:28-32.
14. Sidibe EH, Sankale M: Diabetes and pulmonary tuberculosis: epidemiology, pathophysiology and symptomatology. *J French Stu Res Health*. 2007;17:29-32.
15. Sen T, Joshi SR, Udwadia ZF. Tuberculosis and Diabetes Mellitus : Merging Epidemic. *JAPI*. 2009;59:399-404.
16. Harries AD, Satyanarayana S, Kumar AMV, Nagaraja B, Isaakidis P dkk. Epidemiologi and Interaction of Diabetes Mellitus and Tuberculosis and Challenges

- for care: a review. *Public health Action*. 2013;3:3-9.
17. Ottmani SE, Murray MB, Jeon CY, Baker MA, Kapur A, Lonroth K, Harries AD. Consultation meeting on tuberculosis and diabetes mellitus meeting summary and recommendation. *IntJ Tuberc Lung Dis*. 2010;14(12): 1513-7.
 18. Alisjahbana B, Sahiradmadja E, Nelwan EJ, Purva AM, Ahmad Y, Ottenhoff TH, et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:428-35.
 19. Jeon CY, Harries AD, Baker MA, Hart JE, Kapur A, Lonroth K, Ottmani SE, Goonesekera S, Murray MB. Bi-directional Screening for tuberculosis and diabetes. *Trop Med Int Health*. 2010;15(11):1300-14.
 20. Faurholt-Jepsen M. Diabetes is risk factor for pulmonary tuberculosis: A case-control study from Mwanza, Tanzania. *Plos ONE*, 2011;6(8).
 21. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(12):737-46.
 22. Niazi AK, Kalra S. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorder*. 2012;11:28-32.
 23. Baghei P, Tabarsi, Moniri A, Marjani M, Velayati AA. Impact of diabetes mellitus on tuberculosis drug resistance in new case tuberculosis. *International Journal of Mycobacteriology*. 2015;4:128
 24. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). *Tuberkulosis. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia*. Jakarta. Indah Offset Citra Grafika. 2011.39-40