

**LITERATUR REVIEW:**  
**PENGARUH DIABETES MELLITUS TERHADAP KONVERSI**  
**APUSAN SPUTUM SETELAH FASE INTENSIF PADA PASIEN**  
**TUBERKULOSIS PARU**

**Muhammad Ilham Fadillah<sup>1</sup>, Ira Nurrasyidah<sup>2</sup>, Nanang Miftah Fajari<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,  
Banjarmasin, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, RSUD Ulin, Banjarmasin, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Ulin, Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: milhamfadillahs@gmail.com

**Abstract:** *The relationship between diabetes mellitus (DM) and tuberculosis (TB) infection has been reported in various studies. Hyperglycemia in DM will increase oxidative stress which will decrease the host's response to Mycobacterium tuberculosis (M. tb) infection. Poor glycemic control is associated with reduced treatment outcome in TB-DM patients. The sputum smear conversion in pulmonary TB patients is the most important indicator in evaluating the effectiveness of a given treatment. About 95% of converted sputum smears occurred after the intensive phase of ATD therapy. Time delay appears as an indication of treatment failure. This literature review aims to see the effect of DM on sputum smear conversion after intensive phase therapy in pulmonary tuberculosis patients. This study method is in the form of a review of the study of the effect of DM on the conversion of pulmonary tuberculosis sputum smear during the last 10 years (2010 – 2020). The results of this literature review show that DM affects the delay in sputum smear conversion after intensive phase therapy. This effect is more significant in DM patients with poor glycemic control.*

**Keywords:** *diabetes mellitus, tuberculosis, smear conversion*

**Abstrak:** **Hubungan antara diabetes mellitus (DM) dengan infeksi tuberkulosis (TB) telah dilaporkan pada berbagai studi.** Kondisi hiperglikemia pada DM akan meningkatkan stres oksidatif yang akan menyebabkan penurunan respons host terhadap infeksi Mycobacterium tuberculosis (M. tb). Kontrol glikemik yang buruk dikaitkan dengan penurunan hasil pengobatan pada pasien TB-DM. Konversi apusan sputum pada pasien TB paru merupakan indikator yang paling penting dalam evaluasi efektivitas pengobatan yang diberikan. Sekitar 95% konversi apusan sputum terjadi setelah terapi OAT fase intensif. Keterlambatan waktu konversi dianggap sebagai indikasi kegagalan terapi. *Literature review* ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh DM terhadap konversi apusan sputum setelah terapi fase intensif pada pasien tuberkulosis paru. Metode yang digunakan berupa review terhadap studi terkait pengaruh DM terhadap konversi apusan sputum TB paru selama 10 tahun terakhir (2010 – 2020). Hasil dari *literature review* ini menunjukkan bahwa DM berpengaruh terhadap keterlambatan konversi apusan sputum setelah terapi fase intensif. Pengaruh ini lebih signifikan pada pasien DM dengan kontrol glikemik yang buruk.

**Kata-kata kunci:** diabetes mellitus, tuberkulosis, konversi apusan

## PENDAHULUAN

Hubungan antara diabetes mellitus (DM) dengan infeksi tuberkulosis (TB) telah dilaporkan pada berbagai studi.<sup>1</sup> Di antara pasien TB, prevalensi DM berkisar antara 1,9% hingga setinggi 35% setelah skrining dan tingkat tertinggi adalah di negara dengan prevalensi diabetes yang juga tinggi.<sup>2</sup> Indonesia, dengan beban TB kedua tertinggi di dunia, memiliki jumlah penderita diabetes tertinggi keempat.<sup>1,3</sup> Hal ini menunjukkan bahwa epidemi DM yang meningkat dapat berkontribusi pada peningkatan beban TB.<sup>4</sup>

Kondisi hiperglikemia pada DM akan meningkatkan influks glukosa melalui jalur poliol. Hal ini akan meningkatkan stres oksidatif melalui penurunan tingkat *glutathione* (GSH) secara signifikan dan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS). Kondisi hiperglikemia pada DM juga dikaitkan dengan penurunan respons host terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tb*).<sup>9-12</sup> Peningkatan stres oksidatif menginduksi perubahan dalam produksi sitokin yang terkait dengan pengendalian infeksi *M. tb*. Disregulasi kadar sitokin yang ditemukan dalam plasma ini dapat menurunkan respons imun terhadap *M. tb*.<sup>13</sup> Kerentanan pasien diabetes terhadap TB juga disebabkan oleh penurunan fungsi *mucociliary clearance* serta jumlah dan fungsi sel imun yang terkait dengan infeksi *M. tb*.<sup>2</sup>

Kontrol glikemik yang buruk dikaitkan dengan peningkatan manifestasi klinis serta penurunan hasil pengobatan pada pasien TB paru dengan diabetes.<sup>1,14-18</sup> Konversi apusan sputum pada pasien TB paru merupakan indikator yang paling penting dalam evaluasi efektifitas pengobatan yang diberikan.<sup>19,20</sup> Tingkat konversi apusan sputum setelah terapi obat anti tuberkulosis (OAT) fase intensif sebesar 95% ( $p < 0.05$ ).<sup>21</sup> Keterlambatan waktu konversi dianggap sebagai indikasi kegagalan terapi. Beberapa studi telah dilakukan dalam mengevaluasi faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kondisi ini.

Hingga artikel ini ditulis, belum ada tinjauan terhadap literatur-literatur yang memberikan gambaran umum (*overview*) terkait pengaruh DM terhadap konversi apusan sputum setelah terapi fase intensif pada pasien TB paru. Pengetahuan terkait pengaruh DM terhadap konversi apusan sputum diharapkan dapat menjadi pertimbangan bagi dokter dalam melakukan pengawasan kontrol glikemik sehingga dapat meningkatkan keberhasilan pengobatan TB paru.

## METODE PENULISAN

Metode penulisan yang digunakan adalah *narrative review* terhadap artikel yang terdapat di database berupa *Google Scholar*, *PubMed*, dan *Cochrane Library* dengan kata kunci “*Diabetes Mellitus, Tuberculosis, Smear Conversion*”. Artikel yang digunakan dalam review ini adalah artikel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi di antaranya *full article* yang diterbitkan pada periode 2010-2020, dan memuat data hasil penelitian sesuai dengan tujuan yang diajukan penulis terkait pengaruh DM terhadap konversi apusan sputum setelah terapi fase intensif pada pasien tuberkulosis paru.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

*Literature review* ini akan membahas pengaruh diabetes mellitus terhadap konversi apusan sputum setelah terapi fase intensif pada pasien tuberkulosis paru yang lebih lanjut difokuskan pada status DM serta kontrol glikemik yang buruk sebelum inisiasi terapi OAT. Dari 23 literatur yang digunakan dalam *literature review* ini, terdapat 21 literatur yang memuat pembahasan terkait pengaruh DM terhadap konversi apusan sputum, satu literatur terkait pengaruh kontrol glikemik yang buruk terhadap konversi apusan sputum, dan satu literatur lainnya yang memuat pembahasan kedua topik tersebut (Tabel 1).<sup>14,20-41</sup>

Tabel 1. Literatur terkait pengaruh diabetes mellitus terhadap konversi apusan sputum setelah terapi fase intensif pada pasien tuberkulosis paru

No	Penulis	Topik	Hasil
1.	Güler <i>et al.</i> , 2011 <sup>22</sup>	<i>Factors influencing sputum smear and culture conversion time among patients with new case pulmonary tuberculosis</i>	Waktu rata-rata konversi apusan sputum 59.4 ± 32.2 hari, sementara untuk kultur 57.1 ± 29.9 hari dengan korelasi yang positif antara keduanya. DM secara signifikan berhubungan dengan konversi apusan sputum (OR: 2.39, 95% CI: 1.04-5.48; p = 0.04).
2.	Mota <i>et al.</i> , 2011 <sup>23</sup>	<i>Predictors of delayed sputum smear and culture conversion among a Portuguese population with pulmonary tuberculosis</i>	DM tidak memiliki pengaruh yang signifikan secara statistik terhadap keterlambatan konversi apusan sputum setelah terapi fase intensif
3.	Jiménez-Corona <i>et al.</i> , 2012 <sup>24</sup>	<i>Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes</i>	Pasien TB paru dengan DM memiliki manifestasi klinis yang lebih parah (kavitas aOR 1.80, 95% CI 1.09-2.10) dan konversi sputum ≥ 60 hari (OR 1.51, 95% CI 1.09-2.10).
4.	Babalik <i>et al.</i> , 2012 <sup>25</sup>	<i>Factors affecting smear conversion in tuberculosis management</i>	Keterlambatan konversi sputum terjadi pada 11.9% pasien. Keterlambatan konversi sputum pada pasien dengan DM terjadi pada 18,4% kasus dan kurang berdampak secara signifikan (p = 0.162)
5.	Chaudry <i>et al.</i> , 2012 <sup>26</sup>	<i>Prevalence of diabetes type-2 &amp; pulmonary tuberculosis among Filipino and treatment outcomes: A surveillance study in the Eastern Saudi Arabia</i>	79.82% (n = 91) pasien asal Filipina memiliki DM2 dan memiliki waktu perawatan yang lebih lama di rumah sakit (70-110 hari) dikarenakan keterlambatan konversi sputum dibandingkan pasien tanpa DM2 yang memiliki waktu perawatan lebih singkat (55-90 hari).
6.	Bouti <i>et al.</i> , 2013 <sup>21</sup>	<i>Factors influencing sputum conversion among smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Morocco</i>	Tingkat konversi sputum pada akhir bulan pertama adalah 73.1% (p < 0.01) dan 95% (p < 0.05) pada bulan kedua. Variabel DM tidak berpengaruh secara signifikan terhadap konversi apusan sputum.
7.	Mi <i>et al.</i> , 2013 <sup>27</sup>	<i>Diabetes mellitus and tuberculosis: pattern of tuberculosis, two-month smear conversion and treatment outcomes in Guangzhou, China</i>	Jumlah pasien dengan DM yang memiliki apusan sputum yang tetap positif setelah 2 bulan terapi secara signifikan memiliki proporsi yang lebih besar dibandingkan pasien tanpa DM. (n = 20, 21.7% vs. n = 25, 5.6%). DM juga berdampak pada apusan sputum yang tetap positif setelah 2 bulan terapi (RR = 3.85, 95% CI = 2.24-6.63, p < 0.001). Prevalensi sputum yang tidak mengalami konversi setelah 2 bulan nampaknya lebih tinggi pada pasien dengan kontrol DM yang buruk namun hal ini belum signifikan (RR = 1.97, 95% CI = 0.71-5.47)
8.	Viswanathan <i>et al.</i> , 2013 <sup>28</sup>	<i>Effect of diabetes on treatment outcome of smear positive pulmonary tuberculosis – A report from South India</i>	Waktu rata-rata konversi sputum lebih tinggi pada TB-DM (64.2±10.5) dibandingkan TB-NonDM (61.5±7.5) (p < 0.001). Pada akhir fase intensif terapi OAT, 14.7% pasien dengan DM tidak mengalami konversi sputum, sedangkan pada pasien tanpa DM hanya 3.5% (p = 0.02). Risiko

No	Penulis	Topik	Hasil
			apusan sputum yang tidak mengalami konversi setelah terapi OAT fase intensif juga signifikan (RR = 3.9, 95% CI: 1.5-10.6).
9.	Khanna et al., 2013 <sup>29</sup>	<i>Characteristics and treatment response in patients with tuberculosis and diabetes mellitus in New Delhi, India</i>	Konversi apusan sputum pada pasien dengan DM (n = 28/66 (74%)) tidak berbeda secara signifikan jika dibandingkan dengan pasien tanpa DM (n = 122/392 (83%)).
10.	Prasad et al., 2014 <sup>30</sup>	<i>Sputum smear conversion and treatment outcomes for tuberculosis patients with and without diabetes in Fiji</i>	Tidak didapati perbedaan tingkat konversi apusan sputum setelah terapi fase intensif pada pasien TB dengan DM ataupun tanpa DM (78,4% vs. 79,4%, P = 0,66).
11.	Gawde et al., 2014 <sup>31</sup>	<i>Effect of type II diabetes mellitus on treatment outcomes of tuberculosis</i>	Dari 109 pasien dengan apusan positif, 106 diantaranya mengalami konversi setelah terapi fase intensif. Tingkat konversi apusan sputum lebih rendah pada pasien dengan DM namun hasil ini belum berarti secara statistik. (AOR: 0.099; 95% CI (0.013-0.761).
12.	Shital et al., 2014 <sup>32</sup>	<i>Tuberculosis with diabetes mellitus: Clinical-radiological overlap and delayed sputum conversion needs cautious evaluation-prospective cohort study in tertiary care hospital, India</i>	Persentasi konversi sputum setelah terapi OAT fase intensif secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan DM (76.53%) dibandingkan pada pasien tanpa DM (92.70%) (p < 0.003).
13.	Behnaz et al., 2014 <sup>33</sup>	<i>Five-year assessment of time of sputum smears conversion and outcome and risk factors of tuberculosis patients in Central Iran</i>	158/189 (83.6%) pasien mengalami konversi setelah terapi OAT fase intensif. DM berhubungan dengan apusan sputum yang tetap positif pada akhir terapi fase intensif (p = 0.0012).
14.	Shariff et al., 2015 <sup>20</sup>	<i>Diabetes mellitus and its influence on sputum smear positivity at the 2nd month of treatment among pulmonary tuberculosis patients in Kuala Lumpur, Malaysia: A case control study</i>	Pasien TB paru dengan apusan sputum positif yang memiliki DM memiliki risiko 2.6 kali tidak mengalami konversi apusan sputum setelah 2 bulan terapi OAT (OR = 2.59, 95% CI = 1.27-5.33)
15.	Siddiqui et al., 2016 <sup>34</sup>	<i>Effect of Diabetes Mellitus on Tuberculosis Treatment Outcome and Adverse Reactions in Patients Receiving Directly observed Treatment Strategy in India: A Prospective Study</i>	DM berhubungan dengan apusan sputum yang tidak mengalami konversi setelah 60 hari (OR = 0.633, 95% CI = 0.206-1.949) serta hasil terapi yang buruk (OR = 0.714, 95% CI = 0.155-3.279).
16.	Banurekha et al., 2017 <sup>35</sup>	<i>Sputum conversion and treatment success among tuberculosis patients with diabetes treated under the Tuberculosis Control Programme in an Urban setting in South India</i>	107/114 (94%) pasien mengalami konversi sputum pada akhir fase intensif. Angka ini menunjukkan tingkat konversi sputum yang kurang optimal pada pasien TB dengan diabetes.
17.	Leung et al., 2017 <sup>36</sup>	<i>Effects of diabetes mellitus on the clinical presentation and treatment response in tuberculosis</i>	DM secara independen berhubungan dengan keterlambatan konversi apusan sputum (AOR 1.59, 95% CI 1.34-1.87) dan kultur (AOR 1.40, 95% CI 1.20-1.64) setelah terapi OAT fase intensif.

No	Penulis	Topik	Hasil
18.	Anandaraj et al., 2017 <sup>37</sup>	<i>Factors influencing delay in sputum smear conversion among new smear-positive pulmonary tuberculosis patients of Davangere tuberculosis unit</i>	175 (75.1%) mengalami konversi sputum di akhir terapi fase intensif, sementara 41 (17,6%) tetap positif. DM merupakan salah satu variabel yang berpengaruh terhadap konversi apusan sputum setelah terapi fase intensif (OR: 2.81, 95% CI (1.18-6.67)
19.	Mahishale et al., 2017 <sup>14</sup>	<i>Effect of poor glycemie control in newly diagnosed patients with smear-positive pulmonary tuberculosis and type-2 diabetes mellitus</i>	Konversi apusan sputum setelah terapi OAT fase intensif terjadi pada 74.29% pasien. Tingkat apusan sputum yang tidak mengalami konversi setelah 2 bulan terapi OAT (p = 0.00422) pada pasien dengan kontrol glikemik yang buruk lebih tinggi (36.17%) dibandingkan pasien dengan kontrol glikemik yang optimal (4.35%).
20.	Nandasena et al., 2018 <sup>38</sup>	<i>Characteristics and sputum conversion of tuberculosis (TB) patients in Kalutara, Sri Lanka</i>	Konversi sputum akan terlihat pada 2-3 bulan setelah memulai terapi (n = 303, 85.8%). Status DM tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan konversi sputum pada bulan 2-3 (n = 84, 88.4% vs. n = 214, 84.6%, p = 0.397)
21.	Wardani et al., 2019 <sup>39</sup>	<i>Predominant determinants of delayed tuberculosis sputum conversion in Indonesia</i>	Salah satu variabel yang berpengaruh terhadap keterlambatan konversi sputum setelah terapi fase intensif adalah DM (OR = 7.168; 95% CI: 1.746-29.431).
22.	Commiesie et al., 2019 <sup>40</sup>	<i>Determinants of sputum smear nonconversion in smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Suriname, 2010 – 2015</i>	12.3% pasien tidak mengalami konversi apusan sputum setelah 2 bulan inisiasi terapi. DM (AOR: 0.47, 95% CI: 0.2-1.3) tidak berhubungan dengan apusan sputum yang tidak mengalami konversi setelah terapi fase intensif.
23.	Bisognin et al., 2019 <sup>41</sup>	<i>Predictors of time to sputum smear conversion in patients with pulmonary tuberculosis under treatment</i>	DM (HR: 0.68; 95% CI: 0.37-1.26) tidak berhubungan dengan keterlambatan konversi apusan sputum.

Penilaian mikroskopis apusan sputum untuk basil tahan asam (BTA) adalah metode yang tersedia secara luas, sederhana, dan murah untuk diagnosis TB paru dan pemantauan pengobatan. Untuk memantau kemajuan pengobatan dilakukan pemeriksaan dua contoh uji sputum (sewaktu dan pagi). Hasil pemeriksaan dinyatakan negatif (konversi) bila kedua contoh uji sputum tersebut negatif. Bila salah satu contoh uji positif atau keduanya positif, hasil pemeriksaan ulang sputum tersebut dinyatakan positif.<sup>42,43</sup>

Konversi apusan sputum pada pasien TB paru merupakan indikator yang paling penting dalam evaluasi efektifitas pengobatan yang diberikan.<sup>19,20</sup> Tingkat konversi apusan sputum pada akhir bulan pertama adalah 73.1% (p < 0.01) dan 95%

(p < 0.05) pada akhir bulan kedua setelah inisiasi terapi OAT.<sup>21</sup> Keterlambatan waktu konversi dianggap sebagai indikasi kegagalan terapi. Hasil pengobatan secara statistik lebih buruk secara signifikan pada pasien yang tidak mengalami perubahan apusan sputum menjadi positif dalam waktu dua bulan pengobatan.<sup>20</sup> Beberapa studi telah dilakukan dalam mengevaluasi faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kondisi ini.

Dari 23 literatur yang digunakan dalam *literature review* ini, 14 diantaranya menyatakan adanya pengaruh DM terhadap konversi apusan sputum setelah terapi fase intensif pada pasien TB paru, sedangkan sembilan lainnya tidak menemukan adanya pengaruh yang signifikan. Selain itu, terdapat dua literatur yang menyatakan

bahwa kontrol glikemik yang buruk pada pasien DM dengan TB secara signifikan mempengaruhi konversi apusan sputum setelah terapi fase intensif. Penulis menemukan proporsi pasien TB-DM yang terdapat pada sembilan literatur yang menyatakan tidak adanya hubungan yang signifikan terhadap DM dan konversi apusan sputum secara umum lebih rendah dibandingkan 14 penelitian lainnya. Penulis juga menemukan adanya literatur yang menggunakan defenisi operasional yang berbeda dengan penelitian lain pada umumnya. Kedua hal ini dapat menjelaskan adanya hasil yang tidak signifikan antara DM dan konversi apusan sputum.

### **Pengaruh DM Terhadap Konversi Apusan Sputum Setelah Terapi Fase Intensif Pada Pasien TB Paru**

Diabetes mellitus diketahui menyebabkan disfungsi dan penekanan pada sistem imunitas. Beberapa studi telah memperlihatkan bukti bahwa DM menekan respons imun yang memfasilitasi infeksi *M. tb* dan perkembangan penyakitnya.<sup>20,24,26,27,32,33,37</sup> Studi oleh Martinez et al memberi kesan bahwa imunitas bawaan dan adaptif yang terkait dengan respons terhadap TB mengalami gangguan pada individu DM.<sup>44</sup> Gomez et al. menemukan bahwa perlekatan dan fungsi fagositosis *M. tb* pada monosit lebih rendah pada penderita diabetes daripada individu nondiabetes.<sup>45</sup>

Kondisi hiperglikemia pada diabetes juga menginduksi perubahan dalam produksi sitokin yang terkait dengan pengendalian infeksi *M. tb*. Sel mononuklear dan monosit orang dengan DM mengeluarkan lebih sedikit IL-1 dan IL-6 sebagai respons terhadap stimulasi oleh *lipopolysaccharides*. Tampaknya hal ini merupakan konsekuensi dari kerusakan intrinsik dalam sel individu dengan DM.<sup>32,46,47</sup> Studi lainnya melaporkan bahwa peningkatan glikasi dapat menghambat produksi IL-10 oleh sel-sel myeloid, serta IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  oleh sel T. Glikasi juga akan mengurangi ekspresi

kompleks histokompatibilitas mayor (MHC) kelas I pada permukaan sel myeloid dan mengganggu imunitas sel.<sup>10</sup> Sebuah studi pada pasien TB-DM menunjukkan bahwa mereka memiliki konsentrasi sirkulasi IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-17, IL-1b, GM-CSF (sitokin yang mendukung respons Th1) yang lebih tinggi dan juga memiliki konsentrasi IL-5, IL-10, dan TGF- $\beta$  (sitokin terkait dengan regulasi respons sitokin) dibandingkan pasien TB tanpa DM. Hal yang sama juga diamati pada pasien dengan prediabetes-TB. Disregulasi kadar sitokin yang ditemukan dalam plasma ini dapat menurunkan respons imun terhadap *M. tb*, dan memberi kesan perubahan progresif pada respons imun terkait dengan perkembangan DMT2 dapat memengaruhi kerentanan terhadap TB.<sup>4</sup> Penurunan imunitas pada pasien DM ini tentunya akan berpengaruh terhadap perjalanan penyakit TB dalam hal ini respons terapi yang diamati melalui waktu konversi apusan sputum setelah terapi OAT fase intensif. Viswanathan et al menemukan waktu rata-rata konversi apusan sputum lebih tinggi pada TB-DM ( $64.2 \pm 10.5$ ) dibandingkan TB-NonDM ( $61.5 \pm 7.5$ ) ( $p < 0.001$ ). Sebuah studi *prospective* oleh Shital et al terhadap 200 kasus TB-DM dan 200 kasus TB Non-DM mendapati presentasi konversi sputum yang secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan DM (76.53%) dibandingkan pada pasien tanpa DM (92.70%) ( $p < 0.003$ ).<sup>32</sup> Sementara itu, studi *cohort retrospective* yang dilakukan oleh Mi et al terhadap 1589 pasien TB dimana 189 (12%) diantaranya memiliki DM juga didapati hasil yang serupa. Jumlah pasien dengan DM yang tidak mengalami konversi apusan sputum setelah dua bulan terapi secara signifikan memiliki proporsi yang lebih besar dibandingkan pasien tanpa DM (21,7% vs. 5,6%). Pasien dengan DM juga memiliki risiko hampir empat kali lebih besar memiliki apusan sputum yang tetap positif di akhir fase intensif (RR = 3.85, 95% CI = 2.24-6.63,  $p < 0.001$ ).<sup>27</sup>

Pada sebuah studi *cohort prospective* dengan jumlah sampel cukup besar yakni 21.414 pasien TB yang 333 (15.55%) diantaranya memiliki DM mengemukakan bahwa DM secara independen berhubungan dengan keterlambatan konversi apusan sputum setelah terapi fase intensif (AOR 1.59, 95% CI 1.34-1.87).<sup>36</sup> Sebuah studi lainnya oleh Shariff *et al* terhadap 150 pasien TB terkonfirmasi bakteriologis 75 diantaranya dianalisa sebagai kasus dan lainnya sebagai kontrol. Dalam kategori kasus terdapat 31 pasien yang memiliki DM. Didapati bahwa pasien TB dengan DM memiliki risiko 2,6 kali lebih tinggi memiliki sputum yang tidak mengalami konversi setelah terapi fase intensif (OR = 2.59, 95% CI = 1.27-5.33).<sup>20</sup> Studi *case-control* lainnya bahkan memperoleh risiko yang lebih tinggi (OR = 7.168; 95% CI: 1.746-29.431).<sup>39</sup>

Selain mengemukakan bahwa keterlambatan konversi sputum yang terjadi akibat penurunan respons imun terhadap *M. tb* pada pasien DM, penelitian oleh Mi *et al*, Shariff *et al*, serta Behnaz *et al* menyebutkan bahwa hal yang juga ikut mempengaruhi kondisi ini adalah interaksi antara terapi hipoglikemik oral DM dengan OAT dalam hal ini rifampisin, juga kemungkinan penurunan absorpsi OAT pada pasien DM.<sup>20,27,33</sup> Penatalaksanaan yang optimal untuk pasien dengan TB-DM sangat penting namun memiliki banyak tantangan dalam hal pencapaian hasil terapi yang baik dan menghindari toksisitas, interaksi obat, serta tantangan lainnya. Penatalaksanaan DM selama pengobatan anti tuberkulosis, bertujuan untuk meningkatkan hasil pengobatan TB dan mengurangi morbiditas dan mortalitas terkait DM, serta pengendalian glikemik.<sup>49</sup> Pasien dengan DM mungkin memiliki konsentrasi obat anti TB yang lebih rendah, terutama rifampisin. Dalam satu penelitian, rata-rata pajanan (AUC<sub>0-6h</sub>) untuk rifampisin adalah 53% lebih rendah pada pasien TB-DM dibandingkan pasien TB usia dan jenis kelamin yang cocok tanpa DM. Efek ini dikaitkan dengan tingkat

keparahan hiperglikemia. Selain itu, konsentrasi maksimum (C<sub>max</sub>) rifampisin lebih rendah di antara penderita diabetes. Tidak ada perbedaan yang ditemukan antara waktu yang diperlukan obat untuk mencapai konsentrasi maksimum (T<sub>max</sub>). Mekanisme pasti dari tingkat obat dalam plasma yang lebih rendah masih belum dapat dipastikan. Penurunan sekresi asam klorida lambung dan gangguan absorpsi obat, bahkan dengan tidak adanya gastroparesis klinis mungkin menjadi alasan<sup>20,27,33,50</sup>

Sebaliknya, beberapa penelitian justru menunjukkan bahwa pengaruh DM terhadap konversi apusan sputum setelah terapi fase intensif kurang signifikan. Studi *cohort retrospective* yang dilakukan oleh Mota *et al* pada 136 pasien TB dengan karakteristik yang beragam yang 10 diantaranya memiliki DM tidak menemukan adanya pengaruh yang signifikan secara statistik bila dibandingkan variabel karakteristik yang lain. Namun, definisi operasional terkait konversi apusan sputum yang digunakan dalam penelitian tersebut berbeda dengan penelitian lain umumnya, konversi dinyatakan apabila hasil apusan positif pada tiga kali pengambilan spesimen sehingga sangat mungkin menurunkan SCR (*smear conversion rate*).<sup>23</sup> Lebih lanjut, studi oleh Babalik *et al* terhadap 547 pasien TB terkonfirmasi bakteriologis dengan 8,9% memiliki DM menemukan keterlambatan konversi apusan sputum hanya pada 18,4% kasus DM (p = 0.162).<sup>25</sup> Studi *case-control* oleh Commiesie *et al* pada 469 pasien TB terkonfirmasi bakteriologis dengan 13,88% diantaranya memiliki DM juga mengemukakan bahwa DM tidak berhubungan dengan konversi apusan sputum setelah terapi fase intensif (AOR: 0.47; 95% CI: 0.2-1.3).<sup>40</sup>

### **Pengaruh Kontrol Glikemik Yang Buruk Terhadap Konversi Apusan Sputum Setelah Terapi Fase Intensif Pada Pasien TB Paru**

Kondisi hiperglikemia telah dikaitkan dengan penurunan respons host terhadap infeksi *M. tb.*<sup>9-12</sup> Kontrol glikemik yang buruk sebelum terapi dikaitkan dengan peningkatan risiko yang signifikan terhadap penyakit TB dalam hal lesi kavitas paru-paru, apusan sputum positif, dan konversi apusan yang lebih lambat setelah terapi. Kontrol glikemik yang buruk selama terapi TB juga memiliki efek negatif yang signifikan pada penyelesaian pengobatan, penyembuhan, dan tingkat kekambuhan pada pasien dengan TB paru dengan diabetes.<sup>14</sup>

Peningkatan konsentrasi glukosa in vitro dari 5 menjadi 25 mmol/L memiliki efek marginal pada produksi sitokin setelah stimulasi sel mononuklear darah perifer (PBMC) dengan *M. tuberculosis lysate*, sementara glukosa 40 mmol/L meningkatkan produksi TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 dan IL-10, tetapi bukan dari IFN- $\gamma$ , IL-17A dan IL-22. Diferensiasi makrofag di bawah kondisi hiperglikemik glukosa 25 mmol/L juga dikaitkan dengan peningkatan produksi sitokin pada stimulasi dengan *M. tuberculosis lysate* dan LPS tetapi dalam percobaan infeksi tidak ada perbedaan dalam perkembangan *M. tuberculosis* yang diamati. Kapasitas fagositik dari makrofag hiperglikemik ini juga tetap tidak berubah. Fakta bahwa hanya konsentrasi glukosa yang sangat tinggi yang mampu secara signifikan mempengaruhi produksi sitokin oleh makrofag menunjukkan bahwa hiperglikemia saja tidak dapat sepenuhnya menjelaskan peningkatan kerentanan pasien diabetes mellitus terhadap tuberkulosis.<sup>50</sup>

Studi oleh Mi *et al* sebelumnya menunjukkan prevalensi sputum yang tidak mengalami konversi setelah terapi OAT fase intensif nampaknya lebih tinggi pada pasien dengan kontrol DM yang buruk (RR = 1.97; 95% CI = 0.71-5.47).<sup>27</sup> Studi lainnya oleh Mahishale *et al* yang merupakan *hospital-based prospective study* terhadap 630 pasien TB paru dengan DMT2. Terdapat 423 pasien dengan kontrol glikemik yang buruk (PGC), sementara 207

lainnya memiliki kontrol glikemik yang optimal (OGC). Pada studi ini didapati tingkat apusan sputum yang tidak mengalami konversi setelah terapi OAT fase intensif secara signifikan ( $p = 0.00422$ ) lebih tinggi pada pasien DMT2 dengan PGC (36.17%) dibandingkan pasien dengan OGC (4.35%).<sup>14</sup>

## PENUTUP

Hasil dari *literature review* ini menunjukkan bahwa DM berpengaruh terhadap keterlambatan konversi apusan sputum setelah terapi fase intensif. Pengaruh ini lebih signifikan pada pasien DM dengan kontrol glikemik yang buruk.

*Literature review* ini memiliki implikasi untuk pengobatan TB pada pasien dengan TB-DM. Bukti yang berkembang memberi kesan bahwa respons terapi menurun pada pasien dengan TB-DM. Fenomena ini dan alasan yang mendasarinya perlu penilaian lebih lanjut. Solusi potensial adalah mengendalikan DM seagresif mungkin pada awal pengobatan anti-TB.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Baghaei P, Marjani, M, Javanmard, P, Tabarsi, P, Masjedi, M. Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2013;12(1):58.
2. Yorke E, Atiase Y, Akpalu J, Sarfo-Kantanka O, Boima V, Dey I. The bidirectional relationship between tuberculosis and diabetes. *Tuberculosis Research and Treatment*. 2017;2017:1-6.
3. Skowroński M, Zozulińska-Ziółkiewicz, D, Barinow-Wojewódzki A. State of the art paper tuberculosis and diabetes mellitus – an underappreciated association. *Archives of Medical Science*. 2014;5: 1019-1027.
4. Al-Rifai R, Pearson F, Critchley J, Abu-Raddad L. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: a systematic review and



- meta-analysis. PLOS ONE. 2017;12(11): e0187967
5. 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(1).
  6. Liu Q, Li W, Xue M, Chen Y, Du X, Wang C, et al. Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1).
  7. Hayashi S, Chandramohan D. Risk of active tuberculosis among people with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Tropical Medicine & International Health*. 2018;23(10):1058-1070.
  8. Alves C, Casqueiro, J. Infections in patients with diabetes mellitus: a review of pathogenesis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;16(7):27.
  9. Segura-Cerda C, López-Romero W, Flores-Valdez M. Changes in host response to *Mycobacterium tuberculosis* infection associated with type 2 diabetes: beyond hyperglycemia. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2019;9.
  10. Sekhar R, McKay S, Patel S, Guthikonda A, Reddy V, Balasubramanyam A, et al. glutathione synthesis is diminished in patients with uncontrolled diabetes and restored by dietary supplementation with cysteine and glycine. *Diabetes Care*. 2010;34(1):162-167.
  11. Pieme C, Tatangmo J, Simo G, Biapa P, Ama V, Moukette B, et al. Relationship between hyperglycemia, antioxidant capacity and some enzymatic and non-enzymatic antioxidants in African patients with type 2 diabetes. *BMC Research Notes*. 2017;10(1).
  12. Ferlita S, Yegiazaryan A, Noori N, Lal G, Nguyen T, To K, et al. Type 2 diabetes mellitus and altered immune system leading to susceptibility to pathogens, especially *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(12):2219.
  13. Martinez N, Kornfeld H. Diabetes and immunity to tuberculosis. *European Journal of Immunology*. 2014;44(3):617-626.
  14. Mahishale V, Avuthu S, Patil B, Lolly M, Eti A, Khan S. Effect of poor glycemic control in newly diagnosed patients with smear-positive pulmonary tuberculosis and type-2 diabetes mellitus. *Iran J Med Sci*. 2017;42(2):144-151.
  15. Boyilla N, Madas S. Relationship between diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis and the outcome of treatment. *International Journal of Advances in Medicine*. 2016; 504-508.
  16. Chiang C, Lee J, Chien S, Enarson D, Chang Y, Chen Y, et al. Glycemic control and radiographic manifestations of tuberculosis in diabetic patients. *PLoS ONE*. 2014;9(4): e93397.
  17. Soerono L, Soewondo W. The correlation of chest radiographic image of pulmonary tuberculosis in type 2 diabetes mellitus patients with HbA1C level. *KnE Life Sciences*. 2019;4(12):45.
  18. Park S, Shin J, Kim J, Park I, Choi B, Choi J, et al. The effect of diabetic control status on the clinical features of pulmonary tuberculosis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2011;31(7):1305-1310.
  19. Van der Kuyp F, Mahan CS. Prolonged positivity of sputum smears with negative cultures during treatment for pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:1663–7.
  20. Shariff N, Safian N. Diabetes mellitus and its influence on sputum smear positivity at the 2nd month of treatment among pulmonary tuberculosis

- patients in Kuala Lumpur, Malaysia: A case control study. *International Journal of Mycobacteriology*. 2015;4(4):323-329.
21. Bouti K, Aharmim M, Marc K, Soualhi M, Zahraoui R, Benamor J et al. Factors Influencing Sputum Conversion among Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis Patients in Morocco. *ISRN Pulmonology*. 2013;2013:1-5.
  22. Güler M, Ünsal E, Dursun B, Aydın Ö, Capan N. Factors influencing sputum smear and culture conversion time among patients with new case pulmonary tuberculosis. *International Journal of Clinical Practice*. 2006;61(2):231-235.
  23. Caetano Mota P, Carvalho A, Valente I, Braga R, Duarte R. Preditores de conversão tardia dos exames micobacteriológicos direto e cultural de expectoração numa população portuguesa com tuberculose pulmonar. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2012;18(2):72-79.
  24. Jiménez-Corona M, Cruz-Hervert L, García-García L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, Bobadilla-del-Valle M et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. 2012;68(3):214-220.
  25. Babalik A, Kiziltas S, Arda H, Oruc K, Cetintas G, Calisir H. Factors affecting smear conversion in tuberculosis management. *Medicine Science | International Medical Journal*. 2012;1(4):351.
  26. Chaudhry L, Essa E, Al-Solaiman S, Al-Sindi K. Prevalence of diabetes type-2 & pulmonary tuberculosis among Filipino and treatment outcomes: A surveillance study in the Eastern Saudi Arabia. *International Journal of Mycobacteriology*. 2012;1(2):106-109.
  27. Mi F, Tan S, Liang L, Harries A, Hinderaker S, Lin Y et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: pattern of tuberculosis, two-month smear conversion and treatment outcomes in Guangzhou, China. *Tropical Medicine & International Health*. 2013;18(11):1379-1385.
  28. Viswanathan V, Vigneswari A, Selvan K, Satyavani K, Rajeswari R, Kapur A. Effect of diabetes on treatment outcome of smear-positive pulmonary tuberculosis—A report from South India. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2014;28(2):162-165.
  29. Khanna A, Lohya S, Sharath B, Harries A. Characteristics and treatment response in patients with tuberculosis and diabetes mellitus in New Delhi, India. *Public Health Action*. 2013;3(1):48-50.
  30. Prasad P, Gounder S, Varman S, Viney K. Sputum smear conversion and treatment outcomes for tuberculosis patients with and without diabetes in Fiji. *Public Health Action*. 2014;4(3):159-163.
  31. Gawde N, Viswanathan A. Effect of type II diabetes mellitus on treatment outcomes of tuberculosis. *Lung India*. 2014;31(3):244.
  32. Shital P, Anil J. Tuberculosis with Diabetes Mellitus: Clinical-Radiological Overlap and Delayed Sputum Conversion Needs Cautious Evaluation-Prospective Cohort Study in Tertiary Care Hospital, India. *Journal of Pulmonary & Respiratory Medicine*. 2014;04(02).
  33. Behnaz F, Mohammadzadeh M, Mohammadzade G. Five-Year Assessment of Time of Sputum Smears Conversion and Outcome and Risk Factors of Tuberculosis Patients in Central Iran. *Tuberculosis Research and Treatment*. 2015;2015:1-7.
  34. Siddiqui A, Khayyam K, Sharma M. Effect of Diabetes Mellitus on Tuberculosis Treatment Outcome and Adverse Reactions in Patients Receiving Directly Observed Treatment Strategy in India: A Prospective Study. *BioMed Research*

- International. 2016;2016:1-11.
35. Banurekha V, Bhatnagar T, Savithri S, Kumar ND, Kangusamy B, Mehendale S. Sputum conversion and treatment success among tuberculosis patients with diabetes treated under the Tuberculosis Control Programme in an Urban setting in South India. *Indian J Community Med* 2017;42:180-182.
  36. Leung C, Yew W, Mok T, Lau K, Wong C, Chau C et al. Effects of diabetes mellitus on the clinical presentation and treatment response in tuberculosis. *Respirology*. 2017;22(6):1225-1232.
  37. Anandaraj R, Anurupa S, Kavithai P, Rashmi M, Ranjitha A, Raghavendra K. Factors influencing delay in sputum smear conversion among new smear-positive pulmonary tuberculosis patients of Davangere tuberculosis unit. *International Journal of Medical Science and Public Health*. 2017;;:1.
  38. Nandasena S, Senavirathna C, Munasinghe C, Wijesena C, Sucharitharathna R. Characteristics and sputum conversion of tuberculosis (TB) patients in Kalutara, Sri Lanka. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2019;66(1):76-80.
  39. Wardani D, Wahono E. Predominant Determinants of Delayed Tuberculosis Sputum Conversion in Indonesia. *Indian Journal of Community Medicine*. 2019;44(1):53-57.
  40. Commiesie E, Stijnberg D, Marín D, Perez F, Sanchez M. Determinants of sputum smear nonconversion in smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Suriname, 2010-2015. *Rev Panam Salud Publica*. 2019;43:e86.
  41. Bisognin F, Amodio F, Lombardi G, et al. Predictors of time to sputum smear conversion in patients with pulmonary tuberculosis under treatment. *New Microbiologica*. 2019;42(3):171-175.
  42. Kementrian Kesehatan RI. Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI; 2014.
  43. Kementrian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 67 Tentang Penanggulangan Tuberkulosis. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI; 2016.
  44. Martinez N, Kornfeld H. Diabetes and immunity to tuberculosis. *European Journal of Immunology*. 2014;44(3):617-626.
  45. Gomez D, Twahirwa M, Schlesinger L, Restrepo B. Reduced Mycobacterium tuberculosis association with monocytes from diabetes patients that have poor glucose control. *Tuberculosis*. 2013;93(2):192-197.
  46. Yorke E, Atiase Y, Akpalu J, Sarfo-Kantanka O, Boima V, Dey I. The bidirectional relationship between tuberculosis and diabetes. *Tuberculosis Research and Treatment*. 2017;2017:1-6.
  47. Zheng C, Hu M, Gao F. Diabetes and pulmonary tuberculosis: a global overview with special focus on the situation in Asian countries with high TB-DM burden. *Global Health Action*. 2017;10(1):1264702.
  48. Kumar NP, Babu S. Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis. *Immunology*. 2017;152(1):13-24.
  49. van Crevel R, Koesoemadinata R, Hill P, Harries A. Clinical management of combined tuberculosis and diabetes. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2018;22(12):1404-1410.
  50. Lachmandas E, Vrieling F, Wilson L, Joosten S, Netea M, Ottenhoff T et al. The Effect of Hyperglycaemia on In Vitro Cytokine Production and Macrophage Infection with Mycobacterium tuberculosis. *PLOS ONE*. 2015;10(2):e0117941.

