

Hubungan Kadar HbA1C dengan Konversi BTA Sputum pada Penderita Tuberkulosis Paru dengan Komorbid Diabetes Melitus Tipe II

Yulson Rasyid^{1*}, Reno Sari Caniago¹, Nazwa Aliefia Adzani², Erdanela Setiawati³, Fredia Heppy³

¹Bagian Neurologi RSUD M.Natsir

²Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia

³Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia

Email : yulson_rasyid@fk.unbrah.ac.id

Abstrak

Tuberkulosis paru atau disebut dengan TB paru merupakan infeksi menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium Tuberculosis*. Pada tahun 2022, TB menjadi penyebab kematian nomor 2 di dunia dan hingga saat ini, TB masih menjadi masalah kesehatan utama di Indonesia. Tingginya kasus TB paru dapat disebabkan oleh berbagai faktor, seperti kurangnya kesadaran masyarakat dalam mengatasi atau mencegah terkenanya infeksi tuberkulosis, status gizi, pola hidup, kontak erat dengan penderita TB paru dan penyakit penyerta seperti HIV, Diabetes Melitus (DM), dan Asma. Diabetes Melitus (DM) tipe II merupakan penyakit yang sampai saat ini masih dominan sebagai penyerta TB paru. Salah satu indikator kontrol glikemik pada DM adalah kadar hemoglobin A1c (HbA1c). Seseorang dikatakan DM tipe II apabila pada pengukuran kadar HbA1c $\geq 6,5\%$. Kondisi hiperglikemia pada DM tipe II juga dapat meningkatkan resiko seseorang terinfeksi TB paru dikarenakan hiperglikemia dapat menekan produksi sitokin, timbulnya defek pada fagositosis dan terjadinya disfungsi sel imun sehingga akan memengaruhi respon imun terhadap infeksi TB. DM tipe II sebagai penyakit penyerta pada TB paru diketahui dapat menyebabkan perpanjangan waktu konversi BTA sputum sehingga perubahan BTA positif menjadi negatif membutuhkan waktu yang lebih lama sehingga akan berdampak terhadap lama terapi, meningkatnya resiko penularan serta meningkatnya resiko timbulnya multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB).

Kata kunci : Tuberkulosis, Diabetes Melitus (DM) tipe II, HbA1c, Konversi Sputum BTA

Abstract

*Pulmonary tuberculosis or also known as pulmonary TB is an infectious infection caused by the bacteria *Mycobacterium Tuberculosis*. In 2022, TB will become the second leading cause of death in the world and to date, TB is still a major health problem in Indonesia. The high number of pulmonary TB cases can be caused by various factors, such as lack of public awareness in dealing with or preventing tuberculosis infection, nutritional status, lifestyle, close contact with pulmonary TB sufferers and comorbidities such as HIV, Diabetes Mellitus (DM), and Asthma. Diabetes Mellitus (DM) type II is a disease that is still dominant as a companion to pulmonary TB. One indicator of glycemic control in DM is hemoglobin A1c (HbA1c) levels. A person is said to have type II DM if the HbA1c level is measured $\geq 6.5\%$. The hyperglycemia condition in type II DM can also increase a person's risk of being infected with pulmonary TB because hyperglycemia can suppress cytokine production, cause defects in phagocytosis and cause immune cell dysfunction, which will affect the immune response to TB infection. Type II DM as a concomitant disease in pulmonary TB is known to cause an extension of the conversion time for sputum BTA so that the change from positive to negative BTA takes a longer time so*

that it will impact the length of therapy, increase the risk of transmission and increase the risk of developing multi-drug resistant tuberculosis (MDR- TB).

Keywords : *Tuberculosis, Diabetes Mellitus (DM) type II, HbA1c, BTA Sputum Conversion*

I. PENDAHULUAN

Tuberkulosis paru atau disebut dengan TB paru merupakan infeksi menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium Tuberculosis*. Bakteri ini adalah bakteri berbentuk batang (basil) yang dapat menular melalui droplet orang yang terinfeksi dan sering ditemukan menginfeksi parenkim paru. Selain itu, kuman TB memiliki kemampuan menginfeksi organ tubuh lainnya seperti pleura, kelenjar limfe, tulang, dan organ lainnya (TB ekstra paru).¹

Tuberkulosis (TB) pada umumnya merupakan penyakit yang dapat dicegah dan dapat disembuhkan. Namun pada tahun 2022, TB menjadi penyebab kematian nomor 2 di dunia. Hal ini dua kali lipat lebih banyak dibandingkan kematian akibat HIV/AIDS. Setiap tahunnya lebih dari 10 juta orang terjangkit infeksi TB sehingga sampai saat ini infeksi TB merupakan masalah kesehatan global utama yang masih belum terselesaikan.² Menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2022 secara global diperkirakan sekitar 10,6 juta orang baru didiagnosis menderita TB dan sekitar 1 juta orang mengalami kematian akibat TB. Jumlah ini menunjukkan peningkatan sebanyak 600.000 kasus dibandingkan jumlah kasus baru TB di tahun 2020 sekitar 10 juta kasus. WHO menyebutkan sebagian besar kasus TB pada tahun 2022 ditemukan pada wilayah Asia Tenggara (46%), Afrika (23%), dan Pasifik Barat (18%).²

Indonesia menyumbang sekitar dua per tiga dari total kasus TB. Menurut data Kementerian Kesehatan Indonesia, pada tahun 2021 insiden TB di Indonesia sebesar 969.000 kasus dan kematian akibat TB diperkirakan sekitar 144.000 kasus. Berdasarkan insiden TB pada tahun 2000-2020, terjadi penurunan insiden TB walaupun tidak terlalu tajam dan terjadi peningkatan kembali pada tahun 2020-2021 sekitar 18%. Berdasarkan insiden TB sebesar

969.000 kasus per tahun, terdapat sekitar 75% atau sekitar 724.309 kasus TB terdeteksi pada tahun 2022 dan sekitar 25% kasus TB belum terdeteksi.³

Hingga saat ini, TB masih menjadi masalah kesehatan utama di Indonesia. Hal ini tak terlepas dari beberapa faktor, seperti usia, sosio-ekonomi, pola hidup dan penyakit penyerta yang meningkatkan resiko terhadap kejadian TB. Pasien yang memiliki penyakit penyerta seperti HIV, Diabetes Melitus (DM), dan Asma lebih cenderung terkena resiko infeksi TB dibandingkan pasien yang tidak memiliki penyakit penyerta.⁴

Diabetes Melitus (DM) tipe II merupakan penyakit yang sampai saat ini masih dominan sebagai penyerta TB paru. Tingginya kadar gula darah pada DM tipe II dapat menyebabkan gangguan pada fungsi sistem imunitas tubuh.⁵ Seseorang dikatakan DM tipe II apabila ditemukan nilai glukosa darah saat puasa $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL).⁶ Salah satu indikator kontrol glikemik pada DM adalah kadar hemoglobin A1c (HbA1c). HbA1c memberikan ukuran kontrol glikemik yang baik dalam darah penderita DM dan saat ini direkomendasikan sebagai pemeriksaan *gold standard* dalam mendiagnosis diabetes.⁷

Konversi BTA sputum merupakan indikator penting dalam menilai keberhasilan pengobatan TB paru. Konversi BTA sputum dinilai pada akhir fase intensif pengobatan dan akhir dari fase lanjutan. Pasien TB dengan penyerta DM memiliki imunitas yang rendah sehingga berkurangnya respon tubuh terhadap infeksi sehingga beberapa penelitian menyebutkan hal ini berkaitan dengan keterlambatan dalam konversi BTA sputum.⁸

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. TUBERKULOSIS

1. Definisi

Tuberkulosis (TB) paru adalah penyakit yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium Tuberculosis*. Seseorang dapat terinfeksi oleh kuman *Mycobacterium Tuberculosis* melalui droplet orang yang terinfeksi ketika melakukan interaksi sosial. Hal ini disebabkan karena kuman *Mycobacterium Tuberculosis* dapat ditularkan melalui udara sehingga pasien TB paru aktif dapat menyebarkan kuman tersebut melalui percikan dahak ke orang yang sehat.⁹

Tuberkulosis (TB) paru merupakan pencetus utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. TB paru yang disebabkan oleh kuman patogen *Mycobacterium Tuberculosis* tidak hanya mempengaruhi paru namun dapat memengaruhi bagian tubuh lain atau dikenal sebagai TB ekstraparu.¹⁰ Hal ini disebabkan karena selama infeksi, kuman TB dapat memasuki aliran darah dan limfe sehingga dapat menyebar ke berbagai organ lain misalnya seperti, kelenjar getah bening, pleura, saraf, sinovial, abdominal dan genitourinaria.¹

2. Faktor Resiko

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium Tuberculosis* yang telah menginfeksi hampir sepertiga penduduk dunia. Tingginya kasus TB paru dapat disebabkan oleh berbagai faktor, seperti kurangnya kesadaran masyarakat dalam mengatasi atau mencegah terkenanya infeksi tuberkulosis sehingga masih banyak penemuan kasus TB paru setiap tahunnya dan terus meningkat. Selain itu, status gizi dan pola hidup seperti kebiasaan merokok dapat memicu timbulnya infeksi tuberkulosis.¹¹ Kontak erat dengan penderita TB paru juga merupakan faktor pencetus seseorang terkena TB. Seseorang yang terinfeksi kuman TB berpotensi menularkan penyakit TB, karena setiap satu

BTA positif dapat menularkan kuman TB ke 10-15 orang lainnya sehingga apabila terdapat kontak erat dengan penderita TB akan dua kali beresiko terkena infeksi TB.¹²

3. Etiologi

Tuberkulosis paru (TB paru) adalah penyakit yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium Tuberculosis*. *Mycobacterium Tuberculosis* adalah bakteri dari genus *Mycobacterium* yang berbentuk batang (basil), tidak bergerak dan tidak memiliki spora yang berukuran sekitar panjang 1-10 μm dan lebar 0,2-0,6 μm .¹⁵ Kuman *Mycobacterium Tuberculosis* atau MTB mengandung lipid yang berfungsi sebagai cadangan energi sehingga kuman ini bersifat hidrofobik dan resisten terhadap golongan antibiotik, bersifat tahan asam dan pertumbuhan yang lambat. Bagian dalam dari dinding sel kuman MTB terdiri dari lapisan peptidoglikan dimana lapisan tersebut berikatan secara kovalen dengan suatu polisakarida arabinogalaktan yang ujung luarnya teresterifikasi oleh suatu molekul asam lemak disebut asam mikolik. MTB dapat hidup secara intraseluler dalam makrofag atau ekstraseluler pada kavitas. MTB dapat mati oleh sinar matahari langsung namun dapat bertahan hidup beberapa jam pada tempat yang gelap dan lembap. MTB dapat dormant atau aktif hidup kembali dalam jaringan hidup selama beberapa tahun.¹³

4. Patogenesis

Mycobacterium Tuberculosis (MTB) dapat menginfeksi seseorang melalui inhalasi atau droplet dari orang yang terinfeksi.⁹ Dalam droplet berukuran kurang dari 5 μm dapat mengandung membawa sekitar 1-3 kuman MTB.^{14,15} Sebagian kuman MTB yang telah masuk ke saluran pernafasan akan terperangkap di mukosa saluran nafas bagian atas, trakea dan bronkus dan akan dieleminasi oleh mekanisme pertahanan mukosiliar. Sebagian kuman yang lolos dari pertahanan mukosiliar akan masuk ke saluran nafas bagian bawah terutama di alveolus yang langsung di fagositosis oleh

makrofag alveolar. Kuman MTB yang telah difagosit tidak bisa dicerna oleh makrofag alveolar karena adanya lapisan peptidoglikan dari kuman tersebut.^{14,16}

Bakteri yang telah difagosit namun tidak dapat dicerna tersebut akan bereplikasi dalam makrofag tersebut, sehingga makrofag tersebut mati. Bakteri yang bereplikasi akan keluar dari makrofag yang mati kemudian makrofag alveolar lainnya akan memfagositosis bakteri tersebut sehingga membentuk sebuah siklus. Fase infeksi ini akan bertahan selama beberapa minggu, namun belum muncul gejala (asimtomatis).^{14,16}

Makrofag yang terinfeksi akan mempresentasikan antigen ke limfosit T sehingga akan memproduksi sitokin yang akan mengaktifkan lebih banyak makrofag dan memicu reaksi inflamasi atau peradangan. Makrofag yang aktif akan mengelilingi sumber infeksi sehingga membentuk tuberkel. Sel tubuh lain seperti serat kolagen akan membungkus makrofag dan sel paru yang terinfeksi di bagian tengah tuberkel. Sel yang terinfeksi di bagian tengah tuberkel mati akan melepaskan kuman MTB dan memproduksi nekrosis caseosa yaitu kematian jaringan yang memiliki bentuk seperti *cheese-like* atau keju akibat lepasnya protein dan lemak dari sel-sel yang telah mati. Terkadang, karena alasan yang tidak diketahui, bagian tengah dari tuberkel akan mencair yang kemudian akan terisi udara. Hal ini disebut sebagai *tuberculous cavity* atau kavitas. Di dalam kavitas, kuman MTB mudah bereplikasi dan dapat -menyebar melalui saluran nafas dan lingkungan luar melalui sputum yang dibatukkan.^{14,16}

Kuman MTB lainnya dapat menyebar melalui sistem limfatik ke kelenjar getah bening atau KGB regional membentuk kompleks primer (gohn nodul, limfangitis, dan limfadenopati). Dari KGB regional menuju KGB hilus dan menyebar ke KGB trakeal dan vertebral dan melalui duktus

torasikus akan menyebar melalui aliran darah ke apeks paru maupun ke organ lain di luar paru. Penyebaran secara limfo-hematogen ini akan menghasilkan tuberkulosis ekstra paru selama infeksi primer maupun saat reaktivasi penyakit. Tuberkulosis ekstra paru paling banyak melibatkan nodus limfe, namun dapat juga melibatkan organ seperti pleura, tulang, saraf, perikardial, abdomen, dan organ genitourinari.¹

5. Diagnosis

Diagnosis TB dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan radiologis, pemeriksaan bakteriologis dan pemeriksaan penunjang lainnya. Gejala klinis dari penyakit TB paru terbagi menjadi 2 gejala yaitu gejala utama dan gejala tambahan. Seseorang diduga menderita TB paru apabila terdapat gejala utama yaitu batuk lebih dari 2 minggu disertai adanya sputum. Gejala tambahan pada pasien yang diduga TB paru apabila terdapat gejala nyeri dada, hemoptisis atau batuk darah, sesak nafas, demam subfebris lebih dari 1 bulan, keringat malam tanpa aktivitas fisik, mudah lelah, dan kehilangan nafsu makan. Selain gejala diatas, perlu juga diperhatikan riwayat kontak erat dengan pasien TB paru lainnya, lingkungan tempat tinggal yang tidak terawat dan padat penduduk, dan lingkungan pekerjaan yang beresiko terpajan infeksi misalnya seperti tenaga kesehatan.¹⁷

Gejala TB ekstraparu tergantung dari organ yang terkena oleh kuman TB, misalnya pada limfadenitis TB akan terjadi pembesaran kelenjar getah bening, pada meningitis TB akan terlihat gejala meningitis, pada pleuritis TB akan tampak gejala sesak nafas terkadang disertai nyeri dada pada sisi rongga pleura yang terdapat cairan.¹⁷

Pada pemeriksaan fisik, tidak ada atau sulit menemukan kelainan spesifik yang pada tahap awal perkembangan. Namun pada umumnya, kelainan paru dapat dijumpai pada daerah lobus superior terutama pada bagian apeks dan segmen posterior (S1 dan

S2) dan daerah apeks lobus inferior (S6). Pada pemeriksaan fisik didapatkan suara nafas bronkial, ronkhi basah mengi, *crackles* (suara nafas terputus-putus) dan tanda-tanda penarikan paru, diafragma, dan mediastinum.¹⁷

Pada TB ekstraparu, misalnya pada pleuritis TB akan ditemukan suara redup atau pekak saat perkusi dan suara nafas melemah di sisi yang terdapat cairan pada auskultasi. Pada limfadenitis TB akan terlihat pembesaran kelenjar getah bening, pada umumnya di daerah leher dan terkadang di daerah ketiak. Pembesaran kelenjar dapat menjadi *cold abscess*.¹⁷

Pemeriksaan radiologi standar pada TB paru adalah foto toraks dengan proyeksi postero-anterior (PA). Pada pemeriksaan foto toraks, infeksi TB dapat menghasilkan gambaran bermacam bentuk misalnya apabila dicurigai lesi TB aktif akan tampak gambaran seperti bayangan berawan/nodular pada segmen apikal dan posterior lobus atas paru dan segmen superior lobus bawah, kavitas lebih dari satu dikelilingi oleh bayangan opa berawan/nodular, bayangan bercak milier dan efusi pleura unilateral (umum) atau bilateral (jarang).¹⁷

Pemeriksaan bakteriologis sangat penting dilakukan untuk menegakkan diagnosis TB paru. Pemeriksaan bakteriologis dilakukan untuk menemukan bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* pada pasien terduga TB paru. Bahan yang dapat digunakan dalam pemeriksaan bakteriologis meliputi sputum/dahak, cairan pleura, cairan cerebrospinal, bilasan bronkus, bilasan lambung, kurasan bronkoalveolar (bronchoalveolar lavage/BAL), urin, feses dan jaringan biopsi termasuk biopsi jarum halus (BJH).¹⁷

Pemeriksaan bakteriologis yang dapat digunakan untuk pasien terduga TB paru (*suspect TB*) yaitu pemeriksaan BTA sputum secara mikroskopis. Pemeriksaan ini

menggunakan metode pewarnaan *Ziehl-Nielsen* (ZN). Bahan yang digunakan yaitu sputum atau dahak penderita TB pada tiga waktu yaitu sewaktu pemeriksaan pada hari pertama, pagi sebelum melakukan pemeriksaan hari kedua, dan sewaktu pemeriksaan hari kedua. Sputum atau dahak tersebut akan dibuat sediaan apusan sputum pada *object glass* dan dituangkan larutan *carbol fuschin* 0,3% pada seluruh apusan sputum. Setelah itu, apusan tersebut dipanaskan diatas api selama 5 menit. Sediaan dibiarkan kering di udara selama 5-7 menit kemudian dicuci dengan air mengalir lalu diberikan larutan asam alkohol 3% (*hydrochloric acid ethanol*). Setelah 2-4 menit kemudian dicuci dengan air mengalir lalu dituangkan larutan *methylene blue* 0,1% dan ditunggu selama 1 menit lalu dicuci kembali dengan air mengalir. Jika hasil pemeriksaan ditemukan dua kali positif maka dikatakan BTA (+). Hasil pemeriksaan BTA sputum akan disesuaikan menurut skala IUATLD (*International Union Against TB and Lung Disease*) dilihat pada tabel berikut.¹⁸

TABEL 1. SKALA IUALTD¹⁸

Hasil yang terlihat	Hasil
Tidak ditemukan BTA dalam 100 lapang pandang	Negatif
Ditemukan 1-9 BTA dalam 100 lapang pandang	Scanty
Ditemukan 1-10 BTA setiap 1 lapang pandang (minimal 50 lapang pandang)	+1
Ditemukan 1-10 BTA setiap 1 lapang pandang (minimal 50 lapang pandang)	+2
Ditemukan >10 BTA dalam 1 lapang pandang (minimal 20 lapang pandang)	+3

Selain pemeriksaan secara mikroskopis, pemeriksaan bakteriologis untuk diagnosa TB paru dapat dilakukan dengan pemeriksaan biakan bakteri menggunakan media padat (Lowenstein-Jensen) atau media cair (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*/MGIT) dan pemeriksaan secara molekuler menggunakan *GeneXpert MTB/RIF*, *MTBDRplus*, *MTBDRsl*, *Molecular beacon testing*, *PCR-Based*

*Methods of IS6110 Genotyping, Genoscholar, Interferon-Gamma Releasase Assays (IGRA) dan lainnya.*¹⁷

6. Tatalaksana

Tujuan pengobatan TB adalah menyembuhkan dan memperbaiki produktivitas dan kualitas hidup pasien, mencegah kematian dan kecacatan karena penyakit TB, mencegah kekambuhan, menurunkan resiko penularan TB, mencegah terjadinya resistensi terhadap OAT (Obat Anti Tuberkulosis) serta penularannya.¹⁷

Pemberian OAT merupakan komponen terpenting dalam penanganan TB dan merupakan cara yang paling efisien dalam mencegah transmisi TB. Adapun prinsip pengobatan TB yaitu pengobatan diberikan dalam bentuk paduan obat yang meliputi minimal 4 macam obat untuk mencegah terjadinya resistensi terhadap OAT, OAT diberikan dalam dosis yang tepat, OAT ditelan secara teratur dan diawasi oleh PMO (Pengawas Menelan Obat) hingga selesai pengobatan, OAT harus diberikan dalam jangka waktu yang cukup meliputi tahap awal/fase intensif dan tahap lanjutan. Pada umumnya lama pengobatan TB paru tanpa adanya komplikasi maupun komorbid adalah 6 bulan sedangkan pada pengobatan TB ekstraparu dan TB dengan komorbid, pengobatan dapat membutuhkan waktu lebih dari 6 bulan.¹⁷

Pada tahap awal/fase intensif, OAT diberikan setiap hari. Pemberian OAT diberikan setiap hari. Pemberian OAT pada fase intensif bertujuan untuk menurunkan jumlah kuman TB yang terdapat di dalam tubuh secara cepat dan meminimalisasi resiko penularan. Pada tahap awal/fase intensif, OAT ditelan secara teratur dengan dosis yang tepat. Resiko penularan pada umumnya akan berkurang setelah 2 minggu pertama tahap awal pengobatan. Waktu pengobatan tahap awal pada pasien TB sensitif obat (TB-SO) adalah dua bulan. Setelah tahap awal, pengobatan dilanjutkan dengan tahap lanjutan.

Pengobatan tahap lanjutan bertujuan untuk membunuh sisa kuman TB yang tidak mati pada pengobatan tahap awal. Waktu pengobatan tahap lanjutan sekitar 4-6 bulan.¹⁷

Panduan OAT untuk pengobatan TB sensitif obat (TB-SO) biasanya dikenal dengan sebutan 2RHZE/4RH yang berarti pada tahap awal/fase intensif, pasien diberikan kombinasi 4 obat berupa Rifampisin (R), Isoniazid (H), Pyrazinamide (Z), dan Ethambutol (E) selama 2 bulan dan dilanjutkan dengan pemberian Isoniazid (H) dan Rifampisin (R) selama 4 bulan pada fase lanjutan. Pasien TB-SO diobati dengan OAT lini pertama. Dosis OAT lini pertama dapat dilihat pada tabel berikut:¹⁷

TABEL 2. DOSIS OAT LINI PERTAMA PENGobatan TB- SO¹⁷

Nama Obat	Dosis Harian	
	Dosis (mg/kgBB)	Dosis maksimum (mg)
Rifampicin (R)	10 (8-12)	600
Isoniazid (H)	5 (4-6)	300
Pyrazinamide (Z)	25 (20-30)	
Ethambutol (E)	15 (15-20)	
Streptomycin	15 (12-18)	

7. Konversi Sputum BTA

Konversi sputum BTA merupakan perubahan hasil BTA positif saat awal pengobatan menjadi negatif pada akhir pengobatan fase intensif. Konversi sputum dapat menentukan hasil pengobatan dengan cepat dan dapat mengetahui pengawasan langsung menelan obat telah dilakukan dengan benar.¹⁹

Salah satu pemeriksaan penunjang untuk menegakkan pasien TB paru adalah dengan memeriksa sputum/dahak pasien yang mengandung bakteri tahan asam (BTA). Dari pemeriksaan sputum/dahak, terdapat 2 hasil yaitu positif dan negatif. Pada kasus TB paru, pasien wajib melakukan pemeriksaan sputum BTA pada awal pengobatan dan 2 bulan setelah fase intensif untuk mengetahui apakah masih terdapat kuman TB dalam tubuh pasien. Jika awal pengobatan TB hasil BTA positif dan pada akhir fase intensif (2

bulan) hasil BTA negatif disebut konversi yang berarti terdapat perubahan jumlah kuman TB setelah pengobatan 2 bulan. Apabila pada awal pengobatan TB hasil BTA positif namun pada akhir fase intensif tetap positif disebut tidak konversi atau gagal konversi.²⁰

Pemeriksaan ulang BTA pada akhir bulan kedua dan pada bulan kelima dilakukan untuk memantau perkembangan hasil terapi pengobatan TB paru. BTA positif di awal pengobatan merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap konversi sputum di akhir fase lanjutan. Apabila pasien masih menunjukkan hasil BTA positif pada akhir fase lanjutan maka pasien tersebut mengalami kegagalan terapi dan diharuskan untuk melanjutkan pengobatan TB kategori II. Jika kegagalan konversi ditemukan maka menunjukkan adanya peluang penularan TB kembali. Pasien TB yang gagal konversi beresiko lebih besar dalam mengalami gagal pengobatan maupun kekambuhan TB kembali. Kegagalan konversi lebih jauh dapat beresiko lebih tinggi timbulnya resisten OAT dan timbulnya TB-MDR (*Multi Drug Resistant Tuberculosis*).²¹

Angka konversi merupakan salah satu parameter yang digunakan dalam menetapkan keberhasilan terapi TB. Angka konversi menunjukkan seberapa banyak pasien TB dengan BTA positif pada awal pengobatan yang terkonversi menjadi BTA negatif pada akhir bulan kedua (fase intensif) namun belum tentu negatif pada bulan kelima (fase lanjutan). Jika didapatkan hasil negatif pada bulan kedua (fase intensif) kemungkinan besar angka kesembuhan akan meningkat dan jika hasil BTA pada bulan kelima atau akhir fase lanjutan maka pasien bisa dinyatakan sembuh.²¹

B. DIABETES MELITUS

1. Definisi

Diabetes melitus merupakan gangguan pada sistem metabolik yang ditandai dengan kadar

glukosa dalam darah meningkat yang dikenal sebagai hiperglikemia. Hiperglikemia yang terjadi secara terus menerus dapat menyebabkan gangguan pada sekresi atau kerja insulin sehingga terjadi kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein dan dapat merusak dan terganggunya fungsi dari berbagai jaringan dan organ. Kadar glukosa darah atau hiperglikemia yang berat dapat menimbulkan berbagai gejala seperti, poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan, mudah lelah, terganggunya penglihatan dan juga rentan terhadap infeksi ketoasidosis atau non ketoasidosis.²²

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit kelainan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia diakibatkan kekurangan hormon insulin, resistensi insulin, atau keduanya. Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh sel β pankreas untuk mengontrol glukosa dalam darah melalui regulasi penggunaan dan penyimpanan glukosa. Penyebab terjadinya kekurangan insulin yaitu dikarenakan kerusakan sel β pankreas yang berfungsi dalam memproduksi insulin. Resistensi insulin diakibatkan kurangnya kemampuan insulin dalam merangsang penggunaan glukosa atau berkurangnya respons sel target misalnya seperti otot, jaringan, dan hati terhadap hormon insulin. DM dalam jangka waktu yang lama dapat menimbulkan penyakit yang berbahaya karena dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan organ.⁶

2. Klasifikasi

Secara umum, DM diklasifikasikan menjadi empat tipe, yaitu diabetes melitus tipe I, diabetes melitus tipe II, diabetes melitus tipe lain, dan diabetes kehamilan (gestasional). Diabetes melitus (DM) tipe I merupakan kelainan sistemik akibat adanya destruksi sel β yang terjadi secara autoimun maupun idiopatik sehingga berkurangnya produksi insulin dan berkaitan dengan defisiensi insulin absolut. Diabetes melitus tipe II merupakan defisiensi insulin relatif yang dikaitkan terhadap kegagalan sel β pankreas

dalam mensekresikan insulin yang cukup untuk mengompensasi peningkatan insulin.²²

Diabetes melitus tipe lain terjadi akibat beberapa faktor misalnya karena adanya defek genetik fungsi sel beta, diabetes yang berkaitan dengan penyakit lain maupun diabetes karena penggunaan obat-obatan. Diabetes gestasional merupakan diabetes yang terjadi pada masa kehamilan dan biasanya terjadi pada trimester kedua atau ketiga dikarenakan saat hamil hormon yang disekresi oleh plasenta menghambat kerja insulin.²³

C. DIABETES MELITUS TIPE II DEFINISI

Diabetes melitus (DM) tipe II adalah suatu penyakit kelainan metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah (hiperglikemia) yang diakibatkan oleh resistensi insulin. Resistensi dari hormon insulin ini disebabkan kegagalan sel β pankreas dalam mensekresi insulin yang cukup untuk mengompensasi peningkatan insulin.²²

DM tipe II merupakan jenis DM yang paling umum sekitar 90% dari semua kasus DM. Pada DM tipe II, hasil dari produksi insulin yang tidak adekuat dan ketidakmampuan tubuh dalam merespon insulin akan menyebabkan kondisi hiperglikemia. Hal ini disebut sebagai resistensi insulin. Pada kondisi resistensi, insulin tidak bekerja secara efektif sehingga tubuh akan berusaha mengompensasi dengan meningkatkan produksi insulin untuk mengurangi kadar glukosa yang meningkat namun seiring berjalannya waktu produksi insulin yang relatif tidak memadai dapat berkembang.²⁴

Penyebab DM tipe II berkaitan erat dengan kelebihan berat badan dan obesitas, dislipidemia, bertambahnya usia serta adanya riwayat keluarga yang mengalami DM tipe II. Selain itu, faktor makanan juga memengaruhi timbulnya penyakit DM tipe II misalnya,

tingginya konsumsi makanan dan minuman yang manis. Pola hidup seperti kurangnya aktivitas fisik, konsumsi alkohol, merokok, diet yang tidak sehat juga dapat memengaruhi timbulnya DM tipe II.²⁴

1. Patofisiologi

Diabetes melitus (DM) tipe II diakibatkan karena kemampuan insulin yang berkurang dalam meningkatkan konsentrasi pemecahan glukosa dalam darah atau disebut resistensi insulin.²⁵

Dalam keadaan fisiologis, sel β pankreas bertanggung jawab dalam memproduksi insulin, yang akan disintesis menjadi pre-proinsulin. Saat proses pematangan (maturasi), pre-proinsulin akan diubah menjadi proinsulin dengan bantuan beberapa protein yang dihasilkan oleh retikulum endoplasma (RE). Setelah itu, proinsulin akan ditranslokasi dari RE menuju aparatus golgi kemudian masuk ke vesikel sekretorik yang belum matang kemudian dipecah menjadi *C-peptide* dan insulin.²⁶

Setelah matang, insulin disimpan dalam granul hingga adanya rangsangan pelepasan insulin. Pelepasan insulin dipicu oleh adanya respons terhadap tingginya konsentrasi glukosa. Ketika kadar glukosa dalam darah meningkat, sel β membawa glukosa melalui glukosa transporter 2 (GLUT2) yang merupakan suatu protein pembawa zat terlarut dan berfungsi sebagai sensor glukosa untuk sel β . Ketika glukosa masuk ke dalam sel, katabolisme glukosa aktif sehingga meningkatkan jumlah ATP/ADP intraseluler sehingga menginduksi penutupan saluran kalium. Penutupan saluran kalium menyebabkan depolarisasi membran dan terbukanya saluran Ca^{2+} , sehingga Ca^{2+} masuk ke dalam sel. Peningkatan konsentrasi Ca^{2+} di dalam sel akan merangsang sekresi insulin ke membran plasma sehingga terjadinya eksositosis insulin.²⁶

Pada penyakit DM tipe II, disfungsi sel β disebabkan karena interaksi yang kompleks

antara lingkungan dan jalur molekuler dalam biologi sel. Misalnya pada seseorang yang obesitas, sering ditemukan keadaan hiperglikemia dan hiperlipidemia menyebabkan resistensi insulin dan inflamasi kronis sehingga sel β akan terkena dampak dari inflamasi, stress amiloid maupun stress metabolik/oksidatif.²⁶

Kelebihan asam lemak bebas/ FFA (*Free Fatty Acid*) dan kondisi hiperglikemia akan menyebabkan disfungsi sel β yang memicu stress pada retikulum endoplasma. Keadaan lipotoksisitas, glukotoksisitas, dan glukolipotoksisitas pada obesitas akan memicu stress metabolik dan oksidatif yang menyebabkan kerusakan sel β . Stress yang dipicu oleh asam lemak bebas/FFA dapat menghambat mekanisme sarco/retikulum endoplasma Ca^{2+} ATPase (SERCA) yang bertanggung jawab dalam mobilisasi antara retikulum endoplasma dan Ca^{2+} dalam regulasi insulin.²⁶

Kadar glukosa yang tinggi secara terus menerus dapat meningkatkan sintesis pro-insulin dan *Islet Amyloid Polypeptide* (IAPP) dalam sel β yang dapat meningkatkan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) sehingga akan memicu stress oksidatif, menginduksi sinyal proapoptosis, degradasi mRNA proinsulin, dan memicu pelepasan interleukin (IL) -1 yang menarik makrofag dan meningkatkan peradangan pada pulau Langerhans.²⁶

2. Diagnosis

Diagnosis dari diabetes melitus (DM) dapat dilakukan dengan 4 jenis pemeriksaan, yaitu pemeriksaan glukosa darah saat puasa, pemeriksaan glukosa darah setelah 2 jam pemberian glukosa oral 75 gram atau pemeriksaan toleransi glukosa, pemeriksaan HbA1c dan pemeriksaan glukosa darah acak. Seseorang dikatakan diabetes apabila nilai glukosa darah saat puasa $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL), glukosa darah setelah 2 jam atau setelah tes toleransi glukosa $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL), HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)

dan glukosa darah acak $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) disertai adanya tanda atau gejala yang berkaitan dengan diabetes.⁶

Gejala umum yang dapat ditemukan dari penderita DM tipe II, yaitu meningkatnya rasa haus karena berkurangnya cairan dan elektrolit dalam tubuh (polidipsia), meningkatnya rasa lapar karena kadar glukosa yang berkurang (polifagia), ketika kadar glukosa darah mencapai 180 mg/dL akan ditemukan glukosa dalam urine (glikosuria), volume urin meningkat (poliuria) karena meningkatnya osmolaritas filtrasi glomerulus dan reabsorpsi air, dehidrasi karena cairan ekstrasel hipertonik sehingga air keluar dari dalam sel akibat gula darah yang meningkat dan berat badan menurun diakibatkan kehilangan cairan dan elektrolit dalam tubuh. Pada beberapa penderita DM, biasanya tidak ada gejala yang memperburuk kondisi dari penderita diabetes sehingga 30-80% penderita diabetes terkadang tidak terdiagnosis.⁶

3. Pemeriksaan Kadar HbA1c Pada Dm Tipe II

Salah satu pemeriksaan yang dilakukan dalam mendiagnosis DM tipe II yaitu pengukuran HbA1c atau hemoglobin yang terikat dengan glukosa (hemoglobin terglikasi). Pengukuran kadar HbA1c pada DM berfungsi untuk mengukur jumlah hemoglobin yang berikatan dengan glukosa dalam 2-3 bulan terakhir. Seseorang dikatakan DM apabila kadar HbA1c $\geq 6,5\%$ sedangkan bila kadar HbA1c $\geq 7\%$ akan beresiko 2 kali lebih tinggi mengalami komplikasi.²⁷

HbA1c adalah hemoglobin A yang mengalami reaksi enzimatis terglikasi yang dibentuk secara terus menerus oleh glukosa yang membentuk ketoamin pada N rantai β hemoglobin.²⁸ HbA1c merupakan persentase hemoglobin yang terglikasi dalam sirkulasi. Glikasi adalah proses non enzimatis dan merupakan ukuran kadar glukosa dari waktu ke waktu. HbA1c merupakan biomarker

yang mencerminkan rata-rata glukosa darah dalam 8-12 minggu. HbA1c memberikan ukuran kontrol glikemik yang baik dalam darah penderita DM dan saat ini direkomendasikan sebagai pemeriksaan *gold standard* dalam mendiagnosis diabetes.⁷ Metode yang paling sering digunakan dalam mendeteksi kadar HbA1c yaitu dengan metode *Boronate Affinity Chromatography (BAC)*. BAC didasarkan pada pengikatan asam m-aminophenylboronat dengan gugus cis-diol pada Hb terglukasi. Total Hb yang terglukasi yang terikat dengan boronat akan diubah menjadi %HbA1c berdasarkan rumus empiris.²⁹

D. PENGARUH DIABETES MELITUS TERHADAP INFEKSI TUBERKULOSIS

Tuberkulosis (TB) paru merupakan penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium Tuberculosis*. Infeksi TB hingga saat ini menjadi masalah kesehatan global utama yang masih belum terselesaikan. Seseorang dapat menderita infeksi TB apabila terkena droplet dari orang yang terinfeksi.¹ Faktor yang dapat meningkatkan resiko terkena TB adalah keadaan malnutrisi dan kondisi lain seperti HIV, gagal ginjal kronis, dan diabetes melitus (DM).⁴

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelainan atau gangguan pada sistem metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia diakibatkan kekurangan hormon insulin, resistensi insulin, atau keduanya. Penyebab terjadinya kekurangan insulin yaitu dikarenakan kerusakan sel β pankreas yang berfungsi dalam memproduksi insulin. Resistensi insulin diakibatkan kurangnya kemampuan insulin dalam merangsang penggunaan glukosa atau berkurangnya respons sel target misalnya seperti otot, jaringan, dan hati terhadap hormon insulin.⁶

Salah satu klasifikasi dari diabetes melitus adalah diabetes melitus (DM) tipe II. DM tipe II merupakan suatu kondisi hiperglikemia

dikarenakan defisiensi insulin relatif dimana tubuh gagal dalam memproduksi hormon insulin sesuai jumlah yang dibutuhkan sehingga insulin tidak cukup mengompensasi dari tingginya kadar gula di dalam darah. Hal ini dapat disebabkan oleh faktor nutrisi, pola hidup dan obesitas.²⁴ Kondisi hiperglikemia pada DM tipe II dapat menyebabkan terganggunya metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein dan dapat merusak fungsi berbagai jaringan maupun organ, termasuk merusak fungsi sistem pertahanan tubuh.²²

Kadar glukosa darah yang tinggi meningkatkan resiko rentannya seseorang terinfeksi oleh *Mycobacterium Tuberculosis* dikarenakan terganggunya fungsi pertahanan tubuh. Hal ini disebabkan oleh kondisi hiperglikemia dapat menekan produksi sitokin, adanya defek pada fagositosis, disfungsi sel imun, dan kegagalan tubuh dalam membunuh mikroba sehingga akan memengaruhi respon imun terhadap infeksi.³⁰ Selain itu, kondisi hiperglikemia pada penderita DM tipe II juga mengalami perubahan patologis, misalnya seperti epitel alveolar dan lamina basalis kapiler paru menebal, penurunan elastisitas recoil paru, penurunan kapasitas difusi CO, peningkatan endogen produksi CO dan gangguan fungsi epitel pernafasan dan motilitas silia.³¹

Kondisi dari hiperglikemia pada DM tipe II dapat menyebabkan penekanan produksi sitokin IL-2, IL-6, IL-10 dan IL-12. IL-6 diketahui penting untuk perlindungan terhadap patogen dan respon imun adaptif dengan menginduksi antibodi dan perkembangan sel T efektor sehingga penghambatan sitokin IL-6 akan menekan respon imun terhadap patogen. Selain itu, hiperglikemia pada DM tipe II juga menyebabkan menurunnya produksi IFN- γ dan TNF- α oleh sel T serta penurunan jumlah sel leukosit CD4+ dan CD8+ sehingga melemahkan aktivitas makrofag dan leukosit dalam membunuh patogen sehingga memiliki resiko tinggi terinfeksi oleh kuman TB.³⁰

DM tipe II sebagai penyakit penyerta pada pasien TB paru diketahui dapat menyebabkan perpanjangan waktu konversi BTA sputum sehingga perubahan BTA positif menjadi negatif membutuhkan waktu yang lebih lama. Pada penderita TB tanpa DM tipe II, konversi dapat terjadi pada akhir fase intensif pada bulan ke-2, sedangkan pada pasien TB dengan DM tipe II akan terjadi perpanjangan waktu konversi sampai bulan ke-4 sampai bulan ke-6 sehingga konversi BTA sputum yang lama akan berdampak terhadap lama terapi pasien dan meningkatnya resiko penularan serta meningkatnya resiko timbulnya *multi-drug resistant tuberculosis* (MDR-TB).³²

III. KESIMPULAN

Tuberkulosis (TB) paru merupakan infeksi menular yang sampai saat ini masih menjadi masalah yang tidak dapat diselesaikan. Hal ini tak terlepas dari beberapa faktor seperti, kurangnya kesadaran masyarakat dalam mengatasi maupun mencegah infeksi TB selain itu usia, sosio-ekonomi, status gizi, pola hidup, maupun penyakit penyerta dapat memicu timbulnya infeksi TB.

Diabetes Melitus (DM) tipe II merupakan penyakit penyerta pada TB yang masih dominan ditemukan. DM tipe II merupakan penyakit kelainan metabolik yang ditandai hiperglikemia yang diakibatkan oleh resistensi insulin. Seseorang dikatakan DM tipe II apabila pada pengukuran kadar HbA1c $\geq 6,5\%$. Kondisi hiperglikemia pada DM tipe II meningkatkan resiko seseorang terinfeksi TB paru dikarenakan hiperglikemia dapat menekan produksi sitokin, timbulnya defek pada fagositosis dan terjadinya disfungsi sel imun sehingga akan memengaruhi respon imun terhadap infeksi TB.

DM tipe II sebagai penyakit penyerta pada TB paru diketahui dapat menyebabkan perpanjangan waktu konversi BTA sputum sehingga perubahan BTA positif menjadi

negatif membutuhkan waktu yang lebih lama sehingga akan berdampak terhadap lama terapi, meningkatnya resiko penularan serta meningkatnya resiko timbulnya *multi-drug resistant tuberculosis* (MDR-TB). Oleh karena itu, perlu menetapkan batas kadar HbA1c sebagai kontrol glikemik pada penderita TB dengan DM tipe II agar dapat mencegah perpanjangan waktu konversi sputum BTA setelah 2 bulan pengobatan OAT fase intensif sehingga lama terapi, penularan TB, dan resiko MDR-TB dapat dicegah.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Natarajan A, Beena PM, Devnikar A V., Mali S. A systemic review on tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2020;1–17.
- [2] WHO, World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2023*. 2023.
- [3] Kemenkes, Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. *Laporan Program Penanggulangan Tuberkulosis Tahun 2022*. 2023.
- [4] Purwati I, Gobel FA, Mahmud NU. Faktor Risiko Kejadian TB Paru di Wilayah Kerja Puskesmas Kaluku Bodoa Kota Makassar. *Journal of Muslim Community Health (JMCH)* 2023. 2023;4(4):65–76.
- [5] Savitri Ratih A MY. Karakteristik Penderita Tuberkulosis Paru dengan Diabetes Melitus di Kabupaten Bandung Tahun 2017-2018. *Jurnal Medika Udayana*. 2021;10(1):60–64..
- [6] Hardianto D. Telaah Komprehensif Diabetes Melitus: Klasifikasi, Gejala, Diagnosis, Pencegahan dan Pengobatan. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBi)*. 2021;7(2):304–317.
- [7] Chehregosha H, Khamseh ME, Malek M, Hosseinpah F, Ismail-Beigi F. A View Beyond HbA1c: Role of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Therapy*. 2019;10:853–863
- [8] Revi C, Mahendrani M, Subkhan M, Nurida A, Prahasanti K, Levani Y. Analisis Faktor yang Berpengaruh terhadap Konversi Sputum Basil Tahan Asam pada Penderita Tuberkulosis. *Al-Iqra Medical Journal*. 2020;3(1):1–9.
- [9] Pramono JS. Tinjauan Literatur: Faktor Resiko Peningkatan Angka Insidensi Tuberkulosis. *Jurnal Ilmiah Panmed*. 2021;16(1):106–113.
- [10] Diantara LB, Hamzah H, Septeria IP, Sari DT, Wahyuni GT, Anliyanita R. Tuberkulosis Masalah Kesehatan Dunia: Tinjauan Literatur. *'Aisyiyah Medika*. 2022;7(2):78–88.
- [11] Sutriyawan A, Nofianti N, Halim Rd. Faktor Yang Berhubungan dengan Kejadian Tuberkulosis Paru. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*

- (JIKA). 2022;4(1):98–105.
- [12] Pangaribuan L, Kristina K, Perwitasari D, Tejayanti T, Lolong DB. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kejadian Tuberkulosis pada Umur 15 Tahun ke Atas di Indonesia. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*. 2020;23(1):10–17.
 - [13] Kalscheuer R, Palacios A, Anso I, Cifuentes J, Anguita J, Jacobs WR, et al. The Mycobacterium tuberculosis capsule: A cell structure with key implications in pathogenesis. Vol. 476, *Biochemical Journal*. Portland Press Ltd; 2019. p. 1995–2016.
 - [14] Bauman RW. *Microbiology with Diseases by Body System*, 4th Edition. 2015. 692–693 p.
 - [15] Kanabalan RD, Lee LJ, Lee TY, Chong PP, Hassan L, Ismail R, et al. Human tuberculosis and Mycobacterium tuberculosis complex: A review on genetic diversity, pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery. Vol. 246, *Microbiological Research*. Elsevier GmbH; 2021.
 - [16] Alsayed SSR, Gunosewoyo H. Tuberculosis: Pathogenesis, Current Treatment Regimens and New Drug Targets. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023
 - [17] Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). *Tuberculosis: Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*. Vol. 2. 2021.
 - [18] Suryawati B, Saptawati L, Febyane Putri A, Aphridasari J. Sensitivitas Metode Pemeriksaan Mikroskopis Fluorokrom dan Ziehl-Neelsen untuk Deteksi Mycobacterium Tuberculosis pada Sputum. *SMART MEDICAL JOURNAL*. 2018;1(2):57–61.
 - [19] Revi C, Mahendrani M, Subkhan M, Nurida A, Prahastanti K, Levani Y, et al. Analisis Faktor yang Berpengaruh terhadap Konversi Sputum Basil Tahan Asam pada Penderita Tuberkulosis. *Al-Iqra Medical Journal*. 2020;3(1):1–9.
 - [20] Sari JDK, Setyani FAR. Faktor- Faktor yang Berhubungan dengan Konversi BTA di Rumah Sakit Swasta Yogyakarta. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2022;15(1):17–23.
 - [21] Kartikasari W, Nugraha Putra O, Hardiyono H, Khusnul Faizah A. The Correlation Between Acid Fast Bacilli Of The Intensive And Continuation Phase In Pulmonary Tuberculosis Patients' Category I. *JFSP*. 2021;7(1):81–88.
 - [22] Widiasari KR, Made I, Wijaya K, Suputra PA. Diabetes Melitus Tipe 2: Faktor Resiko, Diagnosa, dan Tatalaksana. *Ganesha Medicina Journal*. 2021;1(2):114–120.
 - [23] Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes*. 2018;10–15.
 - [24] Pangestika H, Ekawati D, Murni NS. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Diabetes Melitus Tipe II. *Jurnal 'Aisyiyah Medika*. 2022;7(1):132–150.
 - [25] Alpian M, Mariawan Alfarizi L. *Journal of Public Health and Medical Studies Diabetes Melitus Tipe 2 (Dua) dan Pengobatannya: Suatu Tinjauan Literatur*. Vol. 1, *Journal of Public Health and Medical Studies*. 2022.
 - [26] Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–34.
 - [27] Ayu I, Wulandari T, Herawati S, Wande N. Gambaran Kadar HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II di RSUP Sanglah Periode Juli-Desember 2017. 2020;9(1):71–75.
 - [28] Anggraini, D., Yaswir, R., Lillah, L., & Husni, H. (2017). Correlation of Advanced Glycation End Products with Urinary Albumin Creatinin Ratio in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 23(2), 107-110.
 - [29] Anggraini, D. (2024). The Role of Interleukin 10 Genetic Variations in Pulmonary Tuberculosis: Perspectives of Genetics, Pathogenesis and Immunology. *gene*, 4, 5.
 - [30] Anggraini, D., Nasrul, E., Susanti, R., & Suharti, N. (2023). Polymorphysm of tumor necrosis factor-A interleukin-10 gene with pulmonary tuberculosis susceptibility. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 30(2), 50-8.
 - [31] Amalia R, Destri C, Wijayanti W, Santoso D. Perbandingan Hasil HbA1c Metode Borronate Affinity dan Nephelometry Photometry. *Jurnal SainHealth*. 2024;8(1).
 - [32] Chen Z, Shao L, Jiang M, Ba X, Ma B, Zhou T. Interpretation of HbA1c lies at the intersection of analytical methodology, clinical biochemistry and hematology. *Exp Ther Med*. 2022 Oct 4;24(6).
 - [33] Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev*. 2019;16(5):442–449.
 - [34] Retno Wulandari D, Jane Sugiri Y. Diabetes Melitus dan Permasalahannya pada Infeksi Tuberkulosis. *J Respir Indo*. 2018
 - [35] Nugraha Putra O, Diah Putri Pitaloka E. Evaluasi Konversi Sputum dan Faktor Korelasinya pada Pasien Tuberkulosis Paru Kategori I dengan Diabetes Melitus. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2021;8(1):38.