

Scoping Review: Hubungan Kadar HbA1c Terhadap Pasien Diabetes Melitus dengan Tuberkulosis

Ahmadillah Firdaus, Gatot Candra Pratama, & Mia Yasmina Andarini

Prodi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia

email: ahmadillahfirdaus@gmail.com, gatotcandrapratama@unisba.ac.id, miayasminaandarini@unisba.ac.id

ABSTRACT: The dual burden of diabetes mellitus (DM) and tuberculosis (TB) is one of the challenges of health problems in the world. DM causes immunosuppression as a result of hyperglycemia conditions that can be monitored with HbA1c levels, where HbA1c levels are directly proportional to blood glucose concentrations. In DM sufferers, phagocytes have known chemotaxis, phagocytosis, and antigen presenting disorders against *M. tuberculosis*. As a result, *M. tuberculosis* is easy to infect, causing TB. The purpose of this study was to conduct a literature review to determine how the relationship between HbA1c and DM-TB. Artikel search was conducted from the Springer Link, Science Direct, and Pubmed as databases. The filtering steps for articles follow the PRISMA flow. In the final stage, eligible articles were selected based on patient, intervention, comparison, outcome, and study (PICOS) criteria, namely TBDM patients, assessment of HbA1c levels, influence of HbA1c levels, and the original study. The results of this study obtained nine articles from an initial number of 1,415 journals which showed there was a relationship between HbA1c levels in DM and tuberculosis including: Higher HbA1c levels in DM patients (HbA1c $\geq 7\%$) were a risk factor for TB to more easily infected, HbA1c is an independent risk factor for resistance and an important predictor of successful treatment of DM-TB, and high levels of HbA1c can exacerbate infection caused by TB. The conclusion of this study found that there was a relationship between HbA1c levels in DMTB.

Keywords: HbA1c, Diabetes Mellitus, Tuberculosis.

ABSTRAK: Beban penyakit ganda diabetes mellitus (DM) dan tuberkulosis (TB) menjadi salah satu tantangan masalah kesehatan di dunia. penyakit DM menyebabkan kondisi immunosupresi akibat dari kondisi hiperglikemia yang bisa dipantau dengan kadar HbA1c, dimana kadar HbA1c berbanding lurus dengan konsentrasi glukosa darah. Pada penderita DM, diketahui terjadi gangguan kemotaksis, fagositosis, dan *antigen presenting* oleh fagosit terhadap bakteri *M. tuberculosis*. Akibatnya bakteri *M. tuberculosis* mudah menginfeksi sehingga timbul penyakit TB. Tujuan penelitian ini adalah melakukan *literature review* untuk mengetahui bagaimana hubungan HbA1c terhadap pasien DM dengan TB. Pencarian artikel dilakukan secara *online* dari *database Springer Link, Science direct, dan Pubmed*. Tahapan penyaringan artikel mengikuti alur PRISMA. Pada tahap akhir, artikel yang *eligible* dipilih berdasarkan kriteria *patient, intervention, comparison, outcome, and study* (PICOS), yaitu pasien TBDM, penilaian kadar HbA1c, pengaruh kadar HbA1c, dan *original study*. Hasil penelitian ini mendapatkan sembilan artikel dari jumlah awal 1.415 jurnal yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar HbA1c terhadap pasien diabetes melitus dengan tuberkulosis diantaranya: kadar HbA1c yang tinggi pada pasien DM (HbA1c $\geq 7\%$) menjadi faktor resiko TB untuk lebih mudah menginfeksi, kadar HbA1c merupakan faktor risiko resistensi independent dan faktor prediktor penting untuk keberhasilan pengobatan DM-TB, dan tingginya kadar HbA1c dapat memperparah infeksi yang diakibatkan oleh TB. Kesimpulan dari penelitian ini menemukan bahwa terdapat hubungan kadar HbA1c terhadap pasien DMTB.

Kata Kunci: HbA1c, Diabetes Mellitus, Tuberculosis.

1 PENDAHULUAN

Hubungan antara DM dan TB sebagai *double burden disease* kembali menjadi masalah kesehatan yang lebih menonjol secara bermakna pada negara-

negara berkembang. Di seluruh dunia, diperkirakan terdapat 9,6 juta pasien dengan TB aktif tiap tahunnya dan sekitar satu juta pasien memiliki penyakit TB dengan DM. Di Indonesia setiap tahun terdapat 460.000 kasus TB dan memiliki peringkat

ke-6 dalam kasus DM di dunia.¹ Telah lama diperkirakan bahwa terdapat hubungan antara tingkat keparahan DM dengan TB yang dikaitkan dengan depresi imunitas seluler, disfungsi makrofag alveolar, rendahnya tingkat *interferon-gamma*, mikroangiopati paru dan defisiensi mikronutrien.²

Kondisi hiperglikemia pada penderita DM yang lama dapat menyebabkan defisiensi imunitas tubuh menyebabkan terjadinya gangguan kemositaksis, fagositosis, dan *antigen presenting* oleh fagosit terhadap bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* serta menyebabkan terjadinya gangguan fungsi dari epitel pernafasan. Akibatnya bakteri *M. tuberculosis* dapat menginfeksi sehingga timbul penyakit TB.²

Peningkatan konsentrasi glukosa darah atau hiperglikemia berbanding lurus dengan laju HbA1c. Beberapa penelitian mengaitkan adanya hubungan antara kadar HbA1c pada penderita DM dengan peningkatan risiko terjadinya TB diketahui bahwa HbA1c mempunyai hubungan erat dengan glukosa plasma seseorang.³ Penelitian Dobler di Australia (2012) dan penelitian Leung di Hongkong (2008) menemukan bahwa penderita DM dengan kadar HbA1c yang lebih besar atau sama dengan 7% lebih banyak menderita TB. Simpulan penelitian tersebut menyebutkan bahwa kondisi hiperglikemia berisiko tinggi menderita TB.² Studi metaanalisis dari dari tiga belas penelitian yang dilakukan Jeon dan Murray pada tahun 2008 dengan hasil bahwa penderita DM memiliki resiko 3,11 kali lebih besar pada populasi tanpa DM.⁴

2 METODE

Jenis penelitian yang digunakan adalah *Scoping Review*. Fokus penelitian ini adalah hubungan kadar HbA1c terhadap pasien diabetes melitus dengan tuberkulosis dalam penelitian ini terdapat 9 artikel penelitian dari jurnal nasional dan internasional yang berkaitan dengan judul penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria Inklusi pada penelitian ini digunakan pencarian data melalui sumber database *Science Direct*, *Springer Link*, dan *PubMed*, sedangkan kata kunci yang digunakan adalah HbA1c levels and Diabetes Mellitus and Tuberculosis; HbA1c levels and Diabetes Mellitus and Tuberculosis;

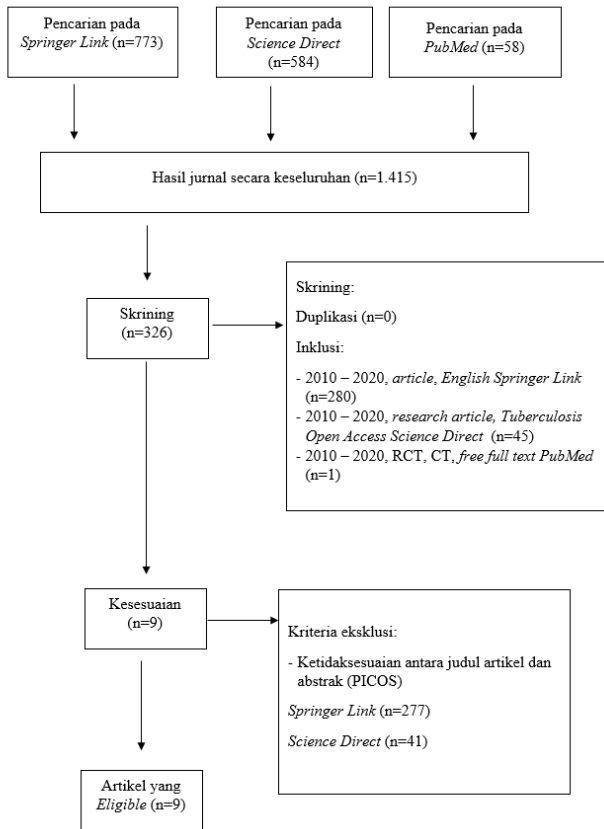
("Glycated Hemoglobin A"[Mesh]) AND "Tuberculosis"[Mesh]. Literatur yang diakses dalam proses penelitian ini diskriming berdasar atas kriteria berikut: artikel penelitian diterbitkan dalam rentang waktu 10 tahun (2010–2020); tipe artikel penelitian *original research article* (observasional); artikel penelitian yang dapat diakses secara penuh (*full text*); dan artikel berbahasa Inggris dan berbahasa Indonesia.

Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu ketidaksesuaian antara judul artikel dan abstrak (periksa kesesuaian abstrak berdasar atas PICOS) dan Artikel lengkap yang tidak dapat diakses. Artikel yang didapat kemudian dipilih berdasar atas kesesuaian dengan kriteria PICOS: *Population* (pasien DMTB), *Intervention* (kadar HbA1c pasien DMTB), *Comparison* (pasien selain DMTB), *Outcome* (pengaruh kadar HbA1c pada pasien DMTB), *Study* (*original research*).

Penilaian kualitas atau kelayakan pada penelitian ini didasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Semua data berupa artikel penelitian yang sesuai dengan kriteria kelayakan di-*review* dan dianalisis secara kualitatif. Hasil keseluruhan artikel yang memenuhi syarat untuk di-*review* sebanyak 9 artikel yang disajikan.

3 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Pencarian literatur menghasilkan 1.415 artikel dan diskriming berdasar atas tahun, bahasa, duplikasi, dan tipe artikel sehingga tersisa 326 artikel. Dari jumlah tersebut, 317 artikel di eksklusi karena ketidaksesuaian antara judul artikel dan abstrak (kesesuaian abstrak berdasar atas PICOS). Sehingga tersisa 9 artikel dengan teks lengkap dinilai kelayakannya, dan dimasukkan dalam review ini disajikan dalam diagram PRISMA pada Gambar 1.



Gambar 1. Prisma Flow Diagram

Jumlah artikel yang layak di-review sebanyak 9 artikel. Hasil *scoping review* pengaruh kadar HbA1c terhadap pasien diabetes melitus dengan tuberkulosis dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Scoping Review Hubungan HbA1c terhadap Pasien Diabetes Mellitus dengan Tuberkulosis

Reference	Study Design	Methods	Result
Chang JT dkk ⁵	Cross-Sectional	Grading yang dimodifikasi dari tingkat keparahan TB paru sesuai dengan luas dan jenis temuan <i>chest radiografi</i> . Sputum smear bernoda <i>Ziehl-Neelsen</i> dilakukan untuk pemeriksaan mikroskopis, dan muatan mikobakteri. Hasil pengobatan dibagi menjadi enam kategori menurut pedoman WHO yang dimodifikasi yaitu sembuh, <i>completed treatment</i> , tidak sembuh, <i>failure treatment</i> , meninggal. ⁵	Pasien DMTB dengan <i>mean</i> HbA1C 10.0±2.6% mengalami infeksi yang lebih parah (45,0% vs 22,7%), beban mikobakteri lebih tinggi (apus dahak: 2,9 ± 1,3 ⁺ vs 1,9 ± 1,7 ⁺ , <i>p</i> <0,01), kegagalan pengobatan lebih tinggi tingkat (17% vs. 2%, <i>p</i> <0,01) dan pemberantasan mikobakteri lebih lama dibandingkan pasien TB. 83 persen pasien

DMTB menyelesaikan pengobatan dalam satu tahun, dibandingkan dengan pasien TB, pasien DMTB memiliki durasi rata-rata pengobatan sampai selesai 9,9 ± 1,8 bulan. Pasien DMTB lebih lama dalam mencapai konversi sputum yang lebih lama dengan rata-rata 2,5 ± 3,0 bulan. Ditemukan juga setelah 6 bulan pengobatan 10 pasien DMTB dan 2 pasien TB tidak berhasil diobati atau masuk sebagai kegagalan pengobatan bakteriologis. Mereka membutuhkan penyesuaian rejimen dan tidak dapat menyelesaikan pengobatan dalam satu tahun. Sementara itu, rata-rata HbA1c awal dari ketiga pasien DMTB yang mengembangkan TB-MDR adalah 11,9 ± 2,1% dan setelah kursus pengobatan menjadi 9,3 ± 3,8%. rejimen yang mengandung setidaknya empat obat efektif (termasuk agen anti-tuberkulosis lini kedua) telah diberikan kepada pasien TB-MDR, satu pasien DMTB dengan lesi kavitas dinding tebal memerlukan reseksi bedah untuk mencapai konversi dahak setelah 1 tahun.⁵

Paul KK dkk ⁶	Cohort	Pasien dengan batuk minimal selama 2 minggu menjalani rontgen dada digital. Sistem sinar-X Delft EZ DR yang dihubungkan dengan <i>Computer-Aided Detection for Tuberculosis</i> (CAD4TB) versi 3.07. Skor batas 63 ditentukan sebelumnya sebagai korelatif dengan penyakit TB. Semua individu yang bergejala	Terdapat 892 pasien dengan diabetes dan menjalani pengobatan, dan 192 kasus baru dari 6.755 pasien diketahui DM setelah di diagnosis. Diantara mereka yang didiagnosis dengan TB mencapai 252 pasien. Rata-rata persentase HbA1c
--------------------------	--------	--	--

		menyerahkan sampel dahak dan menerima tes Xpert MTB / RIF gratis. ⁶	adalah 9% dengan interkuartil 7,9-9,8%. Kasus TB yang dikonfirmasi secara bakteri atau didiagnosis secara klinis ditindaklanjuti melalui telepon oleh staf TBSC untuk mengumpulkan data tentang permulaan pengobatan anti-TB dan konversi apus pada 2, 5, dan 6 bulan setelah mulai pengobatan. Kegagalan pengobatan (rasio odds (OR) 18,9, 95% CI 5,43-65,9) dan kematian (OR 2,08, 95% CI 1,11-3,90) lebih sering terjadi pada pasien TB dengan DM dibandingkan pada pasien TB tanpa DM. DM adalah prediktor terpenting dari hasil pengobatan yang buruk dalam analisis klasifikasi untuk pasien TB berusia 39 tahun ke atas. ⁶		ginjal, fungsi hati, dan protein urin diukur pada semua pasien dalam waktu 3 bulan sejak tanggal pendaftaran. ⁸	1.6 sedangkan kelompok non-TB memiliki kadar HbA1c (%) 7.46 ± 1.43. Secara keseluruhan Status kontrol diabetes antara kedua kelompok tidak berbeda nyata, kecuali pasien TBDM yang memiliki <i>low-density lipoprotein</i> (LDL) lebih tinggi. ⁸	
				Lyu M dkk ⁹	<i>Cross-sectional</i>	Besar sampel diperkirakan berdasarkan kejadian MDR di setiap kelompok. Insiden MDR 29,7% dianggap pada kelompok HbA1c ≥ 7% dan 11,5% pada kelompok HbA1c < 7%. Ukuran sampel 95 di kelompok HbA1c ≥ 7% dan 190 di kelompok HbA1c < 7% dihitung dengan menggunakan <i>G*Power</i> (Software Version 3.1.3, University of Düsseldorf, Jerman). ⁹	Penilaian HbA1c merupakan faktor risiko independen untuk resistansi isoniazid dan MDR pada pasien TB-T2DM. pada analisis menunjukkan bahwa pasien dalam kelompok HbA1c ≥ 7%, yang dimana terdapat 267 pasien dengan rata-rata 9.4%. Memiliki risiko lebih tinggi untuk memperoleh resistensi rifampisin, resistensi isoniazid atau MDR dibandingkan dengan kelompok HbA1c < 7%. Dimana dari 657 pasien terdapat 267 pasien memiliki kadar HbA1c ≥ 7% dengan rentang 7,9-11,0%. Rata rata 9.4%. Semua kasus yang termasuk menerima rejimen pengobatan anti-TB standar dimana menggunakan rejimen berbasis 2HRZE / 4HR, jika pada TB dengan DM tidak terkontrol direkomendasikan pengobatan diperpanjang selama 8 bulan atau lebih. ⁹
Tabarsi P dkk ⁷	<i>Prospective Cohort</i>	Kuesioner dirancang untuk mengumpulkan informasi medis dasar termasuk usia. Pemilihan gejala didasarkan pada 7-point screening method; skor total 5 atau lebih menunjukkan tuberkulosis. Data laboratorium termasuk gula puasa serum, profil lipid, hemoglobin terglikasi (HbA1c), fungsi ginjal, fungsi hati, dan protein urin diukur pada semua pasien dalam waktu 3 bulan sejak tanggal pendaftaran. ⁷	Pada hasil diperlihatkan bahwa kadar HbA1c pada penderita DM tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap infeksi TB. Diperlihatkan kelompok TB memiliki kadar HbA1c (%) 7.57 ± 1.6 sedangkan kelompok non-TB memiliki kadar HbA1c (%) 7.46 ± 1.43. Secara keseluruhan Status kontrol diabetes antara kedua kelompok tidak berbeda nyata, kecuali pasien TBDM yang memiliki <i>low-density lipoprotein</i> (LDL) lebih tinggi. ⁷				
Lin YH dkk ⁸	<i>Cross-sectional</i>	Kuesioner dirancang untuk mengumpulkan informasi medis dasar termasuk usia. Pemilihan gejala didasarkan pada 7-point screening method; skor total 5 atau lebih menunjukkan tuberkulosis. Data laboratorium termasuk gula puasa serum, profil lipid, hemoglobin terglikasi (HbA1c), fungsi	Pada hasil diperlihatkan bahwa kadar HbA1c pada penderita DM tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap infeksi TB. Diperlihatkan kelompok TB memiliki kadar HbA1c (%) 7.57 ±				
				Ginandjar P dkk ¹⁰	<i>Cross-sectional</i>	TB paru merujuk pada penderita <i>M. Tuberculosis</i> infeksi, yang ditandai dengan deteksi basil tahan asam dalam sputum menggunakan pemeriksaan Ziehl Neelsen dan rontgen dada. ELISA digunakan untuk mengukur IFN-γ dan IL-12. Status vitamin antioksidan ditentukan oleh konsentrasi vitamin A dan E	Prevalensi glukosa yang tidak terkontrol di antara pasien TB paru adalah 29% (HbA1c ≥ 7%). Prevalensi ini sesuai dengan laporan sebelumnya bahwa sepertiga dari populasi diabetes terinfeksi <i>M. tuberculosis</i> secara laten. Kadar IFN-γ

		<p>menggunakan HPLC. Kontrol glukosa darah ditentukan oleh konsentrasi HbA1c (HbA1c $\geq 7\%$ dianggap tidak terkontrol).¹⁰</p>	<p>dan IL-12 tidak berbeda menurut konsentrasi HbA1c. Penderita tuberkulosis paru dengan glukosa darah yang tidak terkontrol memiliki vitamin E yang lebih tinggi, sedangkan vitamin A tidak berbeda bermakna.¹⁰</p>			<p>yang dirawat sebelumnya, termasuk mereka yang gagal terapi sebelumnya, diberi rejimen kategori II yang mirip dengan kategori I kecuali streptomisin dimasukkan dalam dua bulan pertama, sedangkan pirazinamid diperpanjang satu bulan dan isoniazid, rifampisin dan etambutol diberikan untuk pengobatan tambahan lima bulan.¹¹</p>	
Mburu JW dkk ¹¹	<i>Prospective Cohort</i>	<p>Penelitian dilakukan sesuai dengan prinsip-prinsip Deklarasi Helsinki. Data demografi klinis dan sosial diperoleh dari kuesioner yang diberikan dan rekam medis dari basis data pasien program TB Nasional. Data terdiri dari status TB, status HIV, garis keturunan TB, Kabupaten, Berat badan (Glu,% HbA1c, Kreatinin), tinggi badan, IMT, rejimen, jenis kelamin pendidikan, status pekerjaan, jarak dari fasilitas, jumlah rokok yang dihisap, ukuran rumah, dan diet.¹¹</p>	<p>Dengan menggunakan kriteria diagnostik (HbA1c > 6%), prevalensi diabetes di antara pasien TB dalam penelitian ini ditemukan sebesar 37,2%. Rejimen pasien, status pekerjaan, asupan alkohol, merokok, usia dan anggota keluarga adalah beberapa faktor yang terkait dengan DM di antara pasien TB dengan nilai $p < 0,200$. Pasien yang merokok <20 batang sehari lebih kecil kemungkinannya untuk mengembangkan DM dibandingkan dengan mereka yang menggunakan > 20 batang sehari (nilai $p = 0,045$) sementara peningkatan unit BUN meningkatkan kemungkinan diabetes sebesar 1,211 kali. waktu rata-rata untuk konversi BTA positif ke BTA negatif sedikit lebih tinggi untuk pasien TB-DM dibandingkan dengan pasien TB, perbedaannya tidak signifikan secara statistik ($p = 0,365$). Pasien tuberkulosis yang baru didiagnosis dimasukkan ke dalam rejimen kategori I enam bulan yang terdiri dari 2 bulan isoniazid, rifampisin, pirazinamid dan etambutol diikuti oleh empat bulan isoniazid dan rifampisin. Pasien</p>	Barreda NN dkk ¹²	<i>Retrospective Cross-sectional</i>	<p>Semua sampel dahak dilakukan pemeriksaan langsung dengan pewarnaan Ziehl-Neelsen dan dicatat hasil semikuantitatifnya. Konfirmasi kultur yang positif untuk Mtb dan tes sensitivitas obat kemudian dilakukan untuk obat lini pertama rifampisin, isoniazid, etambutol streptomisin dan pirazinamid. HbA1c dalam spesimen darah utuh dilakukan dengan menggunakan platform <i>TRI-stat™ (Trinity Biotech, Irlandia)</i> dan FPG atau kadar glukosa pada OGTT dilakukan mengikuti metode standar.¹²</p>	<p>Frekuensi riwayat TB (66,7%) dan hipertensi (16,7%) lebih sering pada pasien DM dibandingkan pada individu PDM dan normoglikemik. frekuensi peningkatan kadar basil tahan asam pada apusan dahak lebih tinggi pada kelompok kasus DM dibandingkan dengan kelompok lain. Kehadiran simultan dari 3 jenis lesi paru yang berbeda (rongga, infiltrat dan saluran fibrosa), secara signifikan lebih tinggi di antara pasien TB hiperglikemik vs normoglikemik. Ditemukan juga 40,2% pasien TB memiliki lebih dari tiga lesi dan 60% dari mereka adalah secara bersamaan PDM atau DM. Selain itu, 52,3% pasien TB memiliki lebih dari 4 lesi; dan > 70% dari mereka juga mengalami hiperglikemia dengan HbA1c antara 10.3%-12.95%. Disini menunjukkan peningkatan 1 unit di HbA1c dan nilai FPG mencerminkan peningkatan kemungkinan memiliki 3 jenis lesi paru atau ≥ 4 lesi paru pada pasien TB.¹²</p>
Tashiro K dkk ¹³	<i>Retrospective Cohort</i>					<p>Program Standardisasi <i>Glycohemoglobin</i> Nasional HbA1c dinilai sejak 2011. Foto rontgen dada juga diambil, adanya kavitasi dan infiltrasi bilateral dinilai oleh dokter yang merawat pasien</p>	<p>Empat puluh empat pasien memiliki HbA1c saat masuk di atas 7,0%. Dimana tingkat HbA1c yang tinggi tidak mempengaruhi</p>

terlepas dari penelitian ini. Klasifikasi grade smear dibagi menjadi empat kelas menggunakan pewarnaan Ziehl-Neelsen ($\times 1.000$): (-). Pasien dengan smear grade (-) dianggap non-infektif dan dikeluarkan dari penelitian ini.¹³

hasil perawatan di rumah sakit, dalam analisis hasil terapi di rumah sakit pada pasien dengan nilai HbA1c tinggi tidak lebih buruk daripada pasien HbA1c normal selama HbA1c terkontrol dengan baik. Regimen standar yang diberikan adalah HRZE atau isoniazid, rifampisin, dan etambutol (HRE) selama dua bulan pertama diikuti dengan terapi kombinasi dengan isoniazid dan rifampisin. Semua pasien dengan tingkat HbA1c tinggi saat masuk dan mereka yang menderita diabetes saat masuk dirawat mengikuti pedoman pengobatan diabetes standar termasuk terapi insulin intensif, diet, metformin.¹³

Penelitian mengenai hubungan kadar HbA1c terhadap pasien Diabetes Melitus dengan Tuberkulosis sesuai dengan 9 artikel yang telah di *review* berdasarkan kriteria kelayakan (*eligible*). Konsentrasi HbA1c menunjukkan indeks rata-rata kadar glukosa, diabetes tipe 1 memiliki karakteristik klinis cukup jelas, dengan peningkatan konsentrasi glukosa yang tiba-tiba dan ekstrim sedangkan diabetes tipe 2 memiliki onset bertahap, dengan peningkatan kadar glukosa bertahap.¹⁴ Peningkatan kadar HbA1c $\geq 6,5\%$ menjadi suatu kriteria diagnosis untuk DM, tingginya kadar HbA1c berbanding lurus dengan suatu fungsi konsentrasi glukosa darah yang tinggi atau hiperglikemia.¹⁴ Kondisi hiperglikemia ini disebabkan karena defisiensi insulin atau resistensi insulin pada penderita DM dengan etiologi yang berbeda menyebabkan inadekuat dalam mengontrol kadar gula darah, pada penderita DM dengan hiperglikemik kronis dan HbA1c tinggi menyebabkan kondisi immunosupresi. Kondisi itu, membuat individu menjadi lebih rentan terkena infeksi salah satunya infeksi *M. Tuberculosis* yang menyebabkan terjadinya TB. Gangguan kemotaksis, fagositosis, dan *antigen presenting* oleh fagosit terhadap bakteri *M. Tuberculosis*. Defek fungsi sel-sel imun dan mekanisme pertahanan penjamu inilah yang menyebabkan

penderita DM tidak terkontrol lebih rentan terinfeksi TB.²

Studi meta analisis yang dilakukan Jeon dan Murray menunjukkan bahwa orang dengan DM tiga kali lebih mungkin memiliki resiko terkena TB aktif dibandingkan orang tanpa DM, beberapa hasil penelitian yang telah peneliti *review* mendukung dengan teori diatas. Penelitian Chang JT dkk menunjukkan pasien DMTB dengan *mean* HbA1C $10.0 \pm 2.6\%$ mengalami infeksi yang lebih parah.⁵ Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Ginandjar P dkk menunjukkan sepertiga dari populasi diabetes dengan kadar HbA1c $\geq 7\%$ terinfeksi *M. tuberculosis* secara laten.⁹ penelitian Barreda dkk juga menemukan dari responden 349 pasien suspect kasus TB yang paling sering menunjukkan frekuensi Riwayat TB (66,7%) lebih sering pada pasien DM (kadar HbA1c diantara 10.3%-12.95%) dibandingkan pada individu PDM (HbA1c 5,7-6,4%) dan normoglikemik.¹²

Hasil penelitian juga didapat DM yang tidak terkontrol dengan kadar HbA1c (hiperglikemik kronis dan HbA1c $\geq 7\%$) merupakan faktor resiko dan prediktor penting dalam keberhasilan pengobatan DMTB. Pasien DMTB lebih cenderung memiliki beban basil yang lebih tinggi, yang membutuhkan waktu lebih lama untuk membersihkan kultur dahak dari *Myobacterium tuberculosis*.¹⁵ Hal tersebut mungkin disebabkan karena kondisi immunosupresi pada penderita DM akibat hiperglikemia yang cukup lama sehingga menyebabkan defeknya sel-sel efektor yang sering berperan dalam mengeliminasi *M. Tuberculosis* yaitu makrofag alveolar, percursor monosit, dan limfosit sel-T.² Penelitian Alisjabana dkk menemukan bahwa hanya 3% kasus DM pada pasien dengan TB yang membaik setelah pengobatan TB.¹⁵ Beberapa hasil penelitian yang telah peneliti *review* mendukung penjelasan diatas, Chang JT dkk menemukan hasil penelitian didapatkan Pasien DMTB dengan *mean* HbA1C $10.0 \pm 2.6\%$ memiliki beban mikobakteri lebih tinggi, tingkat kegagalan pengobatan lebih tinggi dan pemberantasan mikobakteri lebih lama dibandingkan pasien TB tanpa DM.⁷ Penelitian Paul dkk menunjukkan bahwa pasien DM dengan rata-rata persentase HbA1c adalah 9% memiliki kegagalan pengobatan dan kematian lebih sering terjadi dibandingkan pada pasien TB tanpa DM. DM adalah prediktor terpenting dari hasil pengobatan yang buruk dalam analisis klasifikasi

untuk pasien TB berusia 39 tahun ke atas.⁶ Penelitian Lyu dkk menunjukkan hasil penelitian bahwa HbA1c merupakan faktor risiko independen untuk resistansi isoniazid dan MDR pada pasien TB-T2DM, pasien DM dengan rata-rata nilai HbA1c 9,4% (HbA1c \geq 7%) memiliki risiko lebih tinggi untuk memperoleh resistensi rifampisin, resistensi isoniazid atau MDR dibandingkan dengan kelompok HbA1c < 7%.⁸ Penelitian Ginandjar P dkk menunjukkan waktu rata-rata untuk konversi BTA positif ke BTA negatif sedikit lebih tinggi untuk pasien TB-DM dibandingkan dengan pasien TB.⁹ Kemungkinan mekanisme DM berdampak negative pada pengobatan TB berada dalam aspek farmakologi, Nijlan dkk dalam penelitiannya menemukan Paparan rifampisin yang rendah pada pasien dengan TB dan DM mungkin dapat dijelaskan oleh kelarutan dan absorpsi rifampisin yang sangat bergantung pada pH. Hiperglikemia terkait DM dapat mengurangi sekresi asam hidroklorat lambung (yang menghasilkan pH lambung yang lebih tinggi) sehingga pH lambung menjadi asam menyebabkan penurunan penyerapan rifampisin.¹⁶ Hiperglikemia sendiri ada kaitannya dengan HbA1C yang dimana semakin tinggi HbA1c maka semakin buruk kondisi hiperglikemia menyebabkan pH lebih asam. Ada perbedaan hasil penelitian dengan hipotesa teori diatas, seperti penelitian Tabarsi dkk menunjukkan populasi pasien yang memiliki rata-rata HbA1c 10% tidak berpengaruh pada hasil pengobatan TB.⁶ Penelitian Tashiro K dkk dimana tingkat HbA1c yang tinggi tidak mempengaruhi hasil perawatan di rumah sakit, dalam analisis hasil terapi di rumah sakit pada pasien dengan nilai HbA1c tinggi tidak lebih buruk daripada pasien tanpa HbA1c tinggi selama HbA1c terkontrol dengan baik.¹³

Tingginya kadar HbA1c dapat memperparah infeksi yang diakibatkan oleh TB. Kadar HbA1c berbanding lurus dengan konsentrasi glukosa darah, semakin tinggi kadar HbA1c semakin tinggi konsentrasi glukosa darah sehingga memperburuk keadaan hiperglikemia.¹⁴ Keadaan hiperglikemia kronik menyebabkan penurunan sistem imun memperburuk tampilan klinis TB dan manifestasi radiografi TB paru. Hal ini sejalan dengan penelitian Chang JT dkk menunjukkan pasien DMTB dengan *mean* HbA1C 10.0 \pm 2.6% mengalami infeksi yang lebih parah dan beban mikrobakteri lebih tinggi.⁵ Penelitian Barreda N.N

dkk mengamati peningkatan 1 unit di HbA1c mencerminkan peningkatan kemungkinan memiliki 3 jenis lesi paru (*cavities, infiltrates and fibrous tracts*) atau \geq 4 lesi paru pada pasien TB, di penelitian ini memperlihatkan sebagian besar pasien yang mengalami tiga jenis lesi paru atau lebih dari 4 lesi mengalami hiperglikemia.¹²

4 KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dari 9 artikel penelitian mengenai hubungan kadar HbA1c terhadap pasien Diabetes Melitus dengan Tuberkulosis yang telah di *review* sesuai dengan kriteria *eligible*, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara DM dengan TB dan terdapat pula hubungan kadar HbA1c dengan pasien DMTB.

Terdapat beberapa penemuan pada penelitian *scoping review* yang tidak terpikirkan sebelumnya oleh peneliti, yaitu semakin tinggi kadar HbA1c semakin tinggi kadar glukosa darah (hiperglikemia) yang memperburuk kondisi immunosupresi. Kondisi immunosupresi ini menyebabkan pasien DM lebih rentan terkena *M. tuberculosis*.

Disamping itu ditemukan bahwa kadar HbA1c pada penderita DM merupakan faktor risiko resistensi independen dan faktor prediktor penting untuk keberhasilan pengobatan DMTB, serta menjadi faktor risiko untuk keparahan infeksi yang diakibatkan TB.

DAFTAR PUSTAKA

- WDF. Improving diabetes screening among tuberculosis patients WDF12-621. Gentoft: World Diabetes Foundation; 2011.
- Wijaya I. *Tuberkulosis paru pada penderita diabetes melitus*. CDK-229. 2015;42(6):413.
- Dobler CC, Flack JR, Marks GB. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study. *BMJ Open* 2012;2(1):1-8.
- Wulandari DR, Sugiri YJ. Diabetes melitus dan permasalahannya pada infeksi tuberkulosis. *J Respir Indon*. 2013;33(2):126-34.
- Chang JT, Dou HY, Yen CL, et al. 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):372–381.

- Tersedia dari:
[https://doi.org/10.1016/S0929-6646\(11\)60055-7](https://doi.org/10.1016/S0929-6646(11)60055-7).
- Paul KK, Alkabab Y, Rahman MM, Ahmed S, et al. A public-private Tersedia dari: tuberculosis diagnostics in Dhaka, Bangladesh. *International Journal of Infectious Diseases* 92 (2020) 56–61. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.001>.
- Tabarsi P, Baghaei P, Marjani M, et al. Changes in glycosylated haemoglobin and treatment outcomes in patients with tuberculosis in Iran: a cohort study. *J Diabetes Metab Disord* 13, 123 (2014). Tersedia dari: <https://doi.org/10.1186/s40200-014-0123-0>.
- Lin YH, Chen, CP, Chen PY. et al. Screening for pulmonary tuberculosis in type 2 diabetes elderly: a cross-sectional study in a community hospital. *BMC Public Health* 15, 3 (2015). Tersedia dari: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-15-3>.
- Lyu M, Wang D, Zhao J, Yang Z, et al. A novel risk factor for predicting anti-tuberculosis drug resistance in patients with tuberculosis complicated with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Infectious Diseases* 97 (2020) 69–77. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.080>.
- Ginandjar P, Saraswati LD, Widjanarko B. Profile of glycated-hemoglobin, antioxidant vitamin and cytokine levels in pulmonary tuberculosis patients: A cross sectional study at Pulmonary Diseases Center Semarang City, Indonesia. *Biomedical Journal* 39 (2016) 354–360. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2016.01.011>.
- Mburu JW, Kingwara L, Ester M, Andrew N. Prognostic factors among TB and TB/DM comorbidity among patients on short course regimen within Nairobi and Kiambu counties in Kenya. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 12 (2018) 9–13. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2018.04.005>
- Barreda N.N, Arriaga M.B, Aliaga J.G, et al. Severe pulmonary radiological manifestations are associated with a distinct biochemical profile in blood of tuberculosis patients with dysglycemia. *BMC Infect Dis* 20, 139 (2020). Tersedia dari: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4843-0>
- Tashiro K, Horita N, Nagai K, et al. HbA1c level cannot predict the treatment outcome of smear-positive non-multi-drug-resistant HIV-negative pulmonary tuberculosis inpatients. *Sci Rep*. 2017 Apr 13;7:46488. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1038/srep46488>
- Paputungan SR, Sanusi H. Peranan Pemeriksaan Hemoglobin A1c pada Pengelolaan Diabetes Melitus. *Cdk-220*. 2014;41(9):650-5.
- Alisjahbana B, Crevel RV, Sahiratmadja E, den Heijer M, Maya A, Istriana E, et al. Diabetes Mellitus is strongly associated with tuberculosis in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(6):696-700
- Nijland H, Ruslami R, Stalenhoef JE, et al. Exposure to Rifampicin Is Strongly Reduced in patients with Tuberculosis and Type 2 Diabetes. *Clinical Infectious Diseases*, Vol 43 (2006) 858-854. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1086/507543>