

PENGARUH DIABETES MELITUS TERHADAP KONVERSI KULTUR SPUTUM DINI PADA PASIEN TUBERKULOSIS RESISTAN OBAT GANDA

Zen Ahmad¹, Alwi Shahab¹, Mohamad Zacky Amirullah¹, Erial Bahar¹

¹Departemen Ilmu Kesehatan Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

ABSTRACT

Background: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB) is a form of tuberculosis infection caused by mycobacterium strains that are resistant to at least two of the main first-line drugs, i.e. isoniazid and rifampicin. In general, MDR TB treatment success rate in Indonesia is only 47%. One of the factors that may influence the treatment outcomes is Diabetes Mellitus (DM). Early sputum culture conversion was associated with better treatment outcomes compared to late sputum culture conversion. Late sputum culture conversion is associated with poor outcomes and increased mortality rate (50%-80%).

Objective: This study aimed to assess the effects of DM on early sputum culture conversion among MDR TB patient who received short-term regimen therapy.

Methods: This was a retrospective cohort observational analytical study conducted at Borang MDR TB of Mohammad Hoesin General Hospital Palembang from April 2019 to January 2020.

Results: A total of 91 participants were included in the study with DM prevalence of 27%. Early sputum culture conversion was found in 11 subjects with DM (44%) and in 45 non-DM subjects (68%). Analysis results showed that MDR TB patient with DM has 2,7 times of having late sputum culture conversion (RR 2,7; 95% CI, 1,061 – 7,013, p= 0.037) compared to non-DM counterpart. **Conclusion:** Diabetes Mellitus affects sputum culture conversion among MDR TB patients receiving short-term regimen therapy at Mohammad Hoesin General Hospital Palembang.

Keywords: multidrug-resistant tuberculosis, diabetes mellitus, sputum culture conversion.

ABSTRAK

Pendahuluan: Tuberkulosis resistan obat ganda (Multidrug-resistant tuberculosis: MDR TB) adalah infeksi tuberkulosis yang resistan minimal terhadap dua pengobatan utama lini pertama isoniazid dan rifampisin. Keberhasilan terapi pasien MDR TB di Indonesia hanya 47%. Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi hasil akhir terapi pasien MDR TB. Konversi kultur sputum dini (terjadi konversi pada bulan kedua) mempunyai peluang keberhasilan terapi lebih tinggi dibandingkan dengan konversi lebih lama (tidak terjadi konversi pada bulan kedua). Konversi kultur sputum lebih lama berhubungan dengan hasil akhir terapi buruk dan meningkatkan angka kematian sebesar 50%-80%.

Tujuan: Tujuan penelitian ini menilai pengaruh DM terhadap konversi kultur sputum dini pada pasien tuberkulosis resistan obat ganda dengan pengobatan paduan standar jangka pendek.

Metode: Penelitian ini berupa penelitian observasional analitik dengan desain kohort retrospektif yang dilakukan di ruang Borang MDR TB di RSUP Dr. Mohamad Hoesin Palembang mulai April 2019 sampai Januari 2020.

Hasil: Seluruh 91 subjek penelitian ikut serta dalam penelitian, dengan prevalensi DM sebesar 27,5%. Sebanyak

11 pasien MDR TB dengan DM (44%) mengalami konversi kultur sputum dini dibandingkan dengan 45 pasien MDR TB tanpa DM (68%). Hasil analisis didapatkan adanya pengaruh DM bermakna secara statistik terhadap konversi kultur sputum dini dengan peluang 2,7 kali terjadi konversi kultur sputum lebih lama (RR 2,7; 95% CI, 1,061 – 7,013, p= 0,037).

Kesimpulan: Terdapat pengaruh diabetes melitus terhadap konversi kultur sputum lebih lama pada pasien MDR TB dengan pengobatan paduan standar jangka pendek di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Kata Kunci : tuberkulosis resistan obat ganda, diabetes melitus, konversi kultur sputum.

Address for corespondance :

Zen Ahmad¹, Alwi Shahab¹, Mohamad Zacky Amirullah¹, Erial Bahar¹

¹Departemen Ilmu Kesehatan Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang
Email : vania.felicia027@gmail.com

How to cite this article :

PENGARUH DIABETES MELITUS TERHADAP KONVERSI KULTUR SPUTUM DINI PADA PASIEN TUBERKULOSIS RESISTAN OBAT GANDA

PENDAHULUAN

Berdasarkan data WHO tahun 2018 keberhasilan terapi pasien MDR TB paru di dunia sebesar 55% dan Indonesia tercatat hanya mencapai 47%. Kasus MDR TB tetap menyebabkan keadaan krisis pada masyarakat umum dan menjadi tantangan di seluruh dunia termasuk Indonesia oleh karena tingginya angka kematian sebesar 20–55%.¹ Faktor-faktor lain yang dapat menyebabkan risiko kematian menjadi tinggi adalah tingkat edukasi yang rendah, terdapat riwayat infeksi TB paru sebelumnya, terdapat komorbid penyakit DM atau infeksi HIV. Komorbid yang paling sering ditemukan pada MDR TB adalah DM.²

Diabetes melitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2019 di Indonesia sebanyak 10.276.100 penduduk menderita DM dengan prevalensi 6,7% dan merupakan penyebab kematian tertinggi ke-tiga di Indonesia.³ Menurut Abu-Ashour dkk tahun 2018, pada pasien DM terdapat disfungsi sistem imun, penurunan respons sel T, penurunan fungsi neutrofil dan kelainan imunitas humoral. Hal tersebut akan meningkatkan risiko terjadinya infeksi sebesar 21% pada pasien DM dan infeksi yang paling sering ditemukan adalah infeksi pada sistem pernapasan sebesar 52,2%.⁴ Tegegne dkk melaporkan pada pasien DM mempunyai risiko sebesar 15% - 25% terinfeksi TB paru, 2-3 kali lipat lebih tinggi di bandingkan pasien tanpa DM. Pasien TB paru dengan DM memiliki risiko menjadi MDR TB paru sebanyak 2,1 – 8,8 kali lipat dibandingkan pasien TB tanpa DM.⁵

Pasien MDR TB dengan DM mempunyai angka keberhasilan lebih rendah sebesar 36% dan angka kematian 8 kali lipat lebih tinggi 31,7% dibandingkan MDR TB tanpa DM.^{6,7} Konversi kultur sputum adalah hasil negatif pada kultur sputum dalam dua kali pemeriksaan secara berurutan dengan jangka waktu pengambilan sampel minimal ≥ 30 hari.⁸ Menurut *US Food and Drug Administration* (FDA) konversi kultur sputum dapat digunakan untuk memprediksi hasil akhir terapi pada pasien

MDR TB paru.⁹ Magee dkk melaporkan sebesar 50% pasien MDR TB dengan DM dengan *poor outcome* mempunyai konversi kultur sputum lebih lama.¹⁰ Salindri dkk melaporkan pasien MDR TB dengan DM mempunyai 1,5 kali lipat konversi kultur sputum lebih lama dibandingkan tanpa DM.¹¹ Akinsola dkk melaporkan sebesar 75,7% pasien MDR TB dengan DM mempunyai 2 kali lipat konversi kultur sputum lebih lama dibandingkan tanpa DM.¹² Torrico dan Velayutham dkk melaporkan hal yang berbeda yaitu pasien MDR TB dengan DM mempunyai konversi kultur sputum dini dibandingkan tanpa DM.^{13,14}

Waktu konversi kultur sputum lebih lama dapat menyebabkan dampak negatif terutama memperpanjang durasi pengobatan dan meningkatkan angka kematian sebesar 50 – 80%.¹⁵ Berdasarkan latar belakang di atas dan beberapa hasil penelitian kontradiktif serta belum ada penelitian di Indonesia terutama di Sumatera Selatan mengenai pengaruh DM terhadap konversi kultur sputum pada pasien MDR TB paru maka peneliti ingin menganalisis adakah pengaruh DM terhadap konversi kultur sputum pada pasien MDR TB paru dengan pengobatan MDR TB paduan jangka pendek di RSMH Palembang.

METODE

Penelitian ini berupa penelitian observasional analitik dengan desain kohort retrospektif yang dilakukan di ruang Borang MDR TB di RSUP Dr. Mohamad Hoesin Palembang mulai April 2019 sampai Januari 2020. Populasi terjangkau adalah semua pasien MDR TB dengan usia ≥ 18 tahun yang menjalani pengobatan MDR TB paduan jangka pendek di RSMH Palembang. Kriteria eksklusi adalah pasien usia < 18 tahun, dengan pengobatan MDR TB paru selain paduan standar jangka pendek, data rekam medis tidak lengkap atau tidak ada data konversi kultur sputum.

Pengambilan sampel dengan teknik *consecutive sampling* akan dilakukan dengan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi hingga memenuhi sampel yang diperlukan. Subjek penelitian yang

memenuhi kriteria inklusi dilakukan pengumpulan data demografik, hasil lab dan konversi kultur sputum, kemudian dibandingkan dan dilakukan analisis data dengan SPSS versi 25.

Uji hipotesis bivariat untuk jenis hipotesis asosiasi skala kategorik (nominal/ordinal) maka data dianalisis menggunakan uji *Chi square*, *Kolmogorov-Smirnov*. Uji multivariat atau stratifikasi untuk menilai apakah kovariabel merupakan variabel perantara atau variabel perancu.

HASIL

Gambaran umum

Penelitian ini dilakukan di Borang MDR TB di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang mulai April 2019 hingga Januari 2020. Penelitian ini merupakan penelitian kohort. Seluruh populasi penelitian MDR TB ada sebanyak 116 orang. Pasien MDR TB yang mendapat pengobatan paduan individual sebanyak 20 orang dan yang mendapat pengobatan paduan STR sejak Oktober 2017 hingga Oktober 2019 sebanyak 96 orang. Sebanyak 5 orang tidak ikut serta dalam penelitian karena 3 orang meninggal dunia selama 1 bulan pengobatan, 2 orang putus pengobatan sebelum ada hasil konversi biakan sputum, sehingga jumlah populasi penelitian yang dilakukan pengolahan data dan analisis sebanyak 91 orang. Di antara 91 orang terdapat 25 orang menderita Diabetes Melitus (DM) dengan prevalensi sebesar 27,5%.

Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik umum subjek penelitian yang mencakup usia, jenis kelamin, kultur biakan sputum, indeks massa tubuh (IMT), *GeneXpert* Tes Cepat Molekular (TCM), *estimated Glomerulo Filtration Rate* (eGFR), HbA1c, konversi kultur sputum dini, albumin, merokok dan komorbid lain ditampilkan dalam **Tabel 1**.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

| Karakteristik Subjek Penelitian | Jumlah n=91 | MDRTB dengan DM (n=25) | MDRTB tanpa DM (n=66) |
|---|-------------|------------------------|-----------------------|
| Usia | | | |
| - 20 – 29 tahun | 16 (18%) | 2 (8%) | 14 (21%) |
| - 30 – 39 tahun | 25 (27%) | 3 (12%) | 22 (34%) |
| - 40 – 49 tahun | 25 (27%) | 9 (36%) | 16 (24%) |
| - 50 – 59 tahun | 15 (17%) | 5 (20%) | 10 (15%) |
| - ≥ 60 tahun | 10 (11%) | 6 (24%) | 4 (6%) |
| Jenis Kelamin | | | |
| - Laki – laki | 63 (69%) | 18 (72%) | 45 (68%) |
| - Perempuan | 28 (31%) | 7 (28%) | 21 (32%) |
| Body Mass Index (BMI) | | | |
| - Underweight (<18,5 kg/m ²) | 47 (52%) | 6 (24%) | 41 (62%) |
| - Normal (18,5 – 24,9 kg/m ²) | 40 (44%) | 16 (64%) | 24 (36%) |
| - Overweight (≥ 25 kg/m ²) | 4 (4%) | 3 (12%) | 1 (2%) |
| - Obese (≥ 30 kg/m ²) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| GeneXpert Tes Cepat Molekular (TCM) | | | |
| - Rif Res <i>Mtb</i> Detected High | 20 (22%) | 5 (20%) | 15 (23%) |
| - Rif Res <i>Mtb</i> Detected Medium | 52 (57%) | 16 (64%) | 36 (55%) |
| - Rif Res <i>Mtb</i> Detected Low | 17 (19%) | 4 (16%) | 13 (20%) |
| - Rif Res <i>Mtb</i> Detected Very Low | 2 (2%) | - | 2 (3%) |
| eGFR (estimated Glomerulo Filtration Rate) | | | |
| - Stadium I | 72 (79%) | 12 (48%) | 60 (91%) |
| - Stadium II | 14 (16%) | 9 (36%) | 5 (8%) |
| - Stadium IIIA | 2 (2%) | 1 (4%) | 1 (1%) |
| - Stadium IIIB | 2 (2%) | 2 (8%) | - |
| - Stadium IV | 1 (1%) | 1 (4%) | - |
| HbA1c (%) | | | |
| - DM Terkontrol (< 7) | - | 2 (8%) | - |
| - DM Tidak terkontrol (≥ 7) | - | 23 (92%) | - |
| Konversi kultur sputum dini | | | |
| - Ya | 56 (62%) | 11 (44%) | 45 (68%) |
| - Tidak | 35 (38%) | 14 (56%) | 21 (32%) |
| Albumin | | | |
| - Hipoalbumin | 53 (58%) | 8 (32%) | 45 (68%) |
| - Normal (3,5 – 5 g/dL) | 38 (42%) | 17 (68%) | 21 (32%) |
| Komorbid lain (HIV) | | | |
| - Ya | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| - Tidak | 91 (100%) | 25 (100%) | 66 (100%) |
| Merokok | | | |
| - Ya | 77 (85%) | 23 (92%) | 54 (82%) |
| - Tidak | 14 (15%) | 2 (8%) | 12 (18%) |

Pengaruh DM terhadap konversi kultur sputum dini pada pasien MDR TB

Hasil uji statistik dengan menggunakan uji *Chi-Square* didapatkan nilai $p=0,034$ dengan nilai alpha 0,05 ($p<\alpha$), hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh yang bermakna antara DM terhadap konversi kultur sputum dini pada pasien MDR TB. Hasil analisis selengkapnya disajikan pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Pengaruh MDR TB terhadap konversi kultur sputum

| MDR TB | Konversi kultur sputum dini, n(%) | Konversi kultur sputum lebih lama, n(%) | Total n (%) | Nilai p |
|----------|-----------------------------------|---|-------------|--------------|
| DM | 11 (44) | 14 (56) | 25 (100) | 0,034 |
| Tanpa DM | 45 (68) | 21 (32) | 66 (100) | |
| Total | 56 (62) | 35 (38) | 91 (100) | |

Variabel yang berpengaruh terhadap konversi kultur sputum dini berdasarkan hasil uji multivariat adalah DM (RR 2,7; 95% CI, 1,061 – 7,013, $p= 0,037$). Pasien MDR TB dengan DM mempunyai peluang sebesar 2,7 kali risiko tidak terjadi konversi kultur sputum dini (konversi kultur sputum lebih lama) dibandingkan pasien MDR TB tanpa DM dengan selang kepercayaan [(1,061) – (7,013)]. Selang kepercayaan mengandung nilai *risk ratio* (RR) > 1 menunjukkan pengaruh DM terhadap konversi kultur sputum pada pasien MDR TB.

PEMBAHASAN

Karakteristik umum subjek penelitian

Pada penelitian ini didapatkan subjek penelitian MDR TB dengan DM sebesar 27,5%. Hasil tersebut lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian Salindri, Kusumawati dan Saktiawati dkk yang melaporkan pasien MDR TB dengan DM sebesar 21,2%, 17,3% dan 18,8%.^{11,16,17} Pada penelitian ini didapatkan usia yang paling banyak menderita MDR TB adalah kelompok usia 30-49 tahun, sesuai dengan data epidemiologi WHO tahun 2018 insiden MDR TB tertinggi adalah pada kelompok usia 35 – 54 tahun.¹⁸ Widiastuti dkk melaporkan menurut kelompok usia, sebagian besar penderita MDR TB berusia >45 tahun, kemudian usia 25-45 tahun dan <25 tahun, karena pada usia tersebut merupakan usia produktif yang rentan terhadap penularan MDR TB di mana lebih banyak berinteraksi dengan orang lain dan mempunyai mobilitas yang tinggi, sehingga memungkinkan

terjadi penularan kepada orang lain dan lingkungan sekitar.¹⁹

Secara umum berdasarkan jenis kelamin pada penelitian ini didapatkan laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Subjek penelitian laki-laki 63 orang (69%) dan perempuan 28 orang (31%), dengan rasio 2,25:1. Berdasarkan WHO 2018 sebesar 90% tuberkulosis pada dewasa lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan dengan rasio 2:1.¹⁸ Widiastuti dkk juga melaporkan pasien MDR TB lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan pada perempuan. Hal ini dikarenakan adanya perbedaan antara laki-laki dan perempuan dalam hal penyakit infeksi, perjalanan penyakit, insidensi, dan kematian karena TB.¹⁹

Berdasarkan IMT pada kelompok MDR TB dengan DM didapatkan mayoritas pasien mempunyai IMT normal (64%), diikuti dengan IMT *underweight* (24%) dan *overweight* (12%). Hal ini sesuai dengan penelitian Magee dkk yang melaporkan pada kelompok MDR TB dengan DM sebanyak 4,9% *underweight*, 63,4% normal dan 28,1% *overweight*.⁸ Hal ini dikarenakan IMT *overweight* berhubungan dengan peningkatan risiko DM, sehingga penanganan pasien DM salah satunya memperbaiki gaya hidup dan mempertahankan berat badan IMT normal merupakan salah satu strategi penting dalam penanganan DM.²⁰ Berdasarkan nilai eGFR didapatkan beberapa pasien mempunyai nilai eGFR lebih rendah yaitu stadium (IIIA, IIIB, IV) pada kelompok pasien MDR TB dengan DM. Hal ini sejalan dengan Fraser dkk yang melaporkan bahwa pasien dengan DM merupakan salah satu faktor risiko yang berhubungan dengan gangguan fungsi ginjal. Nilai eGFR rendah mempunyai risiko sedang hingga berat terjadinya gagal ginjal kronik.²¹

Berdasarkan kadar HbA1c pada kelompok MDR TB dengan DM didapatkan hanya 2 orang mempunyai kadar HbA1c (< 7%) dan sebanyak 23 orang (92%) mempunyai kadar HbA1c (≥7%).

Hasil tersebut lebih tinggi daripada penelitian Salindri dkk yang melaporkan sebanyak 4 dari 11 orang (36%) mempunyai kadar HbA1c (< 7%) dan 7 dari 11 orang (64%) mempunyai kadar HbA1c ($\geq 7\%$).¹¹

Berdasarkan hasil *GeneXpert* (TCM) didapatkan pasien MDR TB dengan DM tidak ditemukan adanya pasien yang mempunyai hasil *Rif Res Mtb detected very low*. Sesuai dengan Ayelign dkk yang menyatakan bahwa disfungsi imun pada pasien infeksi Mtb dengan DM gagal mengontrol pertumbuhan bakteri Mtb karena terjadinya peningkatan sitokin anti-inflamasi dan IL-4 yang akan menghambat IFN- γ sehingga menyebabkan progresivitas penyakit pada pasien infeksi Mtb dengan DM.²²

Berdasarkan riwayat merokok pada kelompok MDR TB dengan DM didapatkan sebanyak 23 orang (92%) merokok dan hanya 2 orang (8%) tidak merokok. Hasil tersebut hampir sama pada kelompok MDR TB tanpa DM yaitu sebanyak 54 orang (82%) merokok dan 12 orang (18%) tidak merokok. Hasil tersebut lebih tinggi dibandingkan penelitian Reimann dkk yang melaporkan 45 pasien MDR TB (69%) yang merokok. Penelitian sebelumnya menyatakan merokok (baik perokok pasif, aktif dan bekas perokok) berhubungan dengan peningkatan risiko terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*, peningkatan risiko penyakit tuberkulosis berat, dan risiko kematian.²³

Berdasarkan kadar albumin sebanyak 53 orang (58%) dengan hipoalbumin (<3,5 g/dL) dan sebanyak 38 orang (42%) mempunyai kadar albumin yang normal (3,5 – 5 g/dL). Hal ini sejalan dengan penelitian Ganesan dkk melaporkan sebanyak 60% pasien dengan infeksi tuberkulosis mempunyai kadar albumin rendah (<3,5 g/dL).²⁴ Beberapa penelitian sebelumnya menyatakan kadar albumin dapat mempengaruhi hasil akhir pengobatan dan berhubungan dengan peningkatan mortalitas di rumah sakit.²⁵

Pengaruh DM terhadap konversi kultur sputum dini

Berdasarkan konversi kultur sputum pada kelompok MDR TB dengan DM sebanyak 11 orang (44%) mengalami konversi kultur sputum dini dan 14 orang (56%) mengalami konversi

kultur sputum lebih lama. Sedangkan pada kelompok MDR TB tanpa DM sebanyak 60 orang (68%) mengalami konversi kultur sputum dini dan 21 orang (32%) mengalami konversi kultur sputum lebih lama. Hasil uji bivariat dengan menggunakan uji *Chi-Square* didapatkan nilai $p = 0.034$ menunjukkan bahwa terdapat pengaruh yang bermakna antara MDR TB dengan DM terhadap konversi kultur sputum. Hasil ini sesuai dengan Salindri dkk yang melaporkan pasien MDR TB dengan DM secara signifikan mengalami konversi kultur sputum lebih lama dengan nilai $p = 0.34$ (aHR, 0.34-0.66; 95% CI; 0.17 – 1.42). Hal tersebut dikarenakan diabetes berhubungan dengan perubahan fungsi imun yang dapat menyebabkan peningkatan suseptibilitas infeksi bakteri seperti Mtb.¹¹ Penelitian *in vitro* menunjukkan konsentrasi gula darah yang tinggi mengganggu fungsi *C-type lectin* yaitu dengan menghambat ikatan *C-type lectin* dengan glikoprotein dengan kadar *mannose* yang tinggi dan menghambat ikatan *DC-SIGN* dengan ligan *fucosylated*. Hal tersebut menyebabkan penurunan aktivasi komplemen melalui jalur *mannan binding lectin* dan penurunan respons *innate* terhadap infeksi.²⁶

Kurbatova dkk menyatakan bahwa kultur konversi sputum merupakan prediktor kuat untuk menentukan keberhasilan terapi MDR TB dan menetapkan konversi kultur sputum 2 bulan ditetapkan sebagai titik akhir konversi dini pada penelitian klinis. Pasien MDR TB dengan konversi lebih lama mempunyai angka kematian 8 kali lipat lebih tinggi sebesar 89% dibandingkan dengan konversi dini sebesar 11% ($P < 0,001$).²⁷ Penelitian Atif dkk juga menyatakan konversi kultur sputum pada bulan ke dua setelah pengobatan dapat digunakan sebagai prediktor untuk menentukan keberhasilan terapi pasien MDR TB. Pasien MDR TB yang tidak konversi pada bulan ke dua (konversi kultur sputum lebih lama) mempunyai 2,7 kali lipat peningkatan peluang hasil akhir gagal terapi dibandingkan pasien yang mengalami konversi dalam 2 bulan pertama.²⁸

Pada penelitian ini tidak meneliti pengobatan OAD dan berapa lama DM pada setiap pasien. Beberapa penelitian dan literatur menyatakan kadar HbA1c yang tinggi dapat mempengaruhi

absorpsi (pengosongan lambung, aliran darah pada jaringan adipose subkutan dan otot), distribusi (glikasi dengan *nonenzymatic-albumin*), metabolisme (Cyp P450) dan ekskresi obat (nefropati).²⁹ Bedaquiline dan Delamanid merupakan obat baru yang diterima *US Food and Drug* yang dapat digunakan untuk pasien MDR TB. Hu dkk melaporkan tidak terapat interaksi obat terhadap OAD terutama metformin dan insulin pada pasien MDR TB dengan DM yang mendapat terapi Bedaquiline dan Delamanid.²⁹

Untuk menentukan pengaruh diabetes terhadap waktu konversi kultur sputum dini pada pasien MDR TB dengan pengobatan STR dan memperhitungkan variabel perancu dapat dianalisis menggunakan uji analisis multivariat regresi *binary logistic* dengan metode *backward LR*. Dari analisis ini didapatkan adanya pengaruh Diabetes Melitus yang bermakna secara statistik. Hasil analisis multivariat pada variabel lainnya menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia, jenis kelamin, fungsi ginjal, IMT, merokok, kadar albumin dan *GeneXpert*.

KETERBATASAN PENELITIAN

Penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan yang tidak dapat dihindari oleh peneliti. Keterbatasan penelitian ini yang pertama adalah jumlah populasi sampel penelitian terbatas. Diantara 91 pasien hanya 25 pasien MDR TB dengan DM, penelitian lebih lanjut dengan tingkat kepercayaan lebih tinggi, populasi sampel populasi lebih besar dan jangkauan lebih luas termasuk penelitian *multicenter* dibutuhkan untuk memperbaiki efek estimasi. Yang kedua, populasi penelitian ini hanya terbatas pada 1 rujukan pusat tuberkulosis yaitu pasien yang berobat ke ruang Borang MDR TB di RSUP Dr. Mohamad Hoesin Palembang. Walaupun RSUP Dr. Mohamad Hoesin merupakan salah satu RS rujukan mewakili Sumatera Selatan, hasil penelitian yang didapat masih tidak menutup kemungkinan ada pasien MDR TB yang tidak terjangkau. Yang ketiga, kovariabel merokok pada penelitian ini didapatkan melalui anamnesis dan tidak homogen dalam frekuensi dan jumlah rokok per hari. Penelitian ini juga

tidak menganalisis lebih lanjut perbedaan lama waktu konversi kultur sputum.

KESIMPULAN

Terdapat pengaruh diabetes melitus terhadap konversi kultur sputum lebih lama pada pasien MDR TB paru dengan pengobatan paduan standard jangka pendek di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mboi N, Surbakti IM, Trihandini I, Elyazar I, Smith KH, Ali OB, et al. On the road to universal health care in Indonesia, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2018; 392: 581-9.
2. Tegegne BS, Habtewold TD, Mengesha MM, Burgerhof JG. Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2017; 6: 1-6.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Visited on: 02 January 2019. Website article. Available at: <https://idf.org/our-network/regions-members/western-pacific/members/104-indonesia.html>
4. Abu-Ashour W, Twells LK, Valcour JE, Gamble JM. Diabetes and the occurrence of infection in primary care: a matched cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2018; 18(67): 1-8.
5. Tegegne BS, Habtewold TD, Mengesha MM, Burgerhof JG. Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2017; 6: 1-6.
6. Kang YA, Kim SY, Jo KW, Kim HJ, Park SK, Kim TH, et al. Impact of diabetes on treatment outcomes and long-term survival in multidrug-resistant tuberculosis. *Respiration* 2013; 86: 472-8.
7. Delgado KC, Bravo SG, Montag AR, and Ortiz AB. Mortality among MDR-TB cases: comparison with drug-susceptible tuberculosis and associated factors. *PLoSOne* 2015;10(3): 1 – 10.

8. Magee M.J, Kempker R.R, Kipiani M, Tukvadze N, Howards P.P, Narayan K.M.V, et al. Diabetes mellitus, smoking status, and rate of sputum culture conversion in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study from the country of Georgia. *Plosone*. 2014; 9(4): 1 –9.
9. US Food and Drug Administration. Development of Drugs to Treat Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). AIDAC Advisory Committee Meeting; June 3,2009;<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-infectiveDrugsAdvisoryCommittee/ucm161856.htm>
10. Magee M.J, Kempker R.R, Kipiani M, Tukvadze N, Howards P.P, Narayan K.M.V, et al. Diabetes mellitus, smoking status, and rate of sputum culture conversion in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study from the country of Georgia. *Plosone*. 2014; 9(4): 1 – 9.
11. Salindri AD, Kipiani M, Kempker RR, Gandhi NR, Darchia L, Tukvadze N, et al. Diabetes reduces the rate of sputum culture conversion in patients with newly diagnosed multidrug-resistant tuberculosis. *Open Forum Infec Dis*. 2016; 3(3):1-10.
12. Akinsola OJ, Yusuf OB, Ige OM, Okonji PE. Models for predicting time to sputum conversion among multi-drug resistant tuberculosis patients in Lagos, South-West Nigeria. *Front Public Health*. 2018; 6(347): 1 – 8.
13. Torrico MM, Luna JC, Migliori GB, Ambrosio LD, Alduenda JL, Velarde HV, et al. Comparison of bacteriological conversion and treatment outcomes among MDR-TB patients with and without diabetes in Mexico: preliminary data. *Rev Port Pneumol*. 2017; 23(1): 27-30.
14. Velayutham B, Nair D, Kannan T, Padmapriyadarsini C, Sachdeva KS, Bency J, et al. Factors associated with sputum culture conversion in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(12):1671-6.
15. Lv L, Li T, Xu K, Shi P, He B, Kong W, et al. Sputum bacteriology conversion and treatment outcome of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Drug Resist*. 2018; 11: 147-54.
16. Kusumawati RL, Tania T, McNeil E, Chongsuvivatwong. Predictors of multidrug resistance among pulmonary tuberculosis patients in a tertiary hospital in north Sumatera, Indonesia. *Bali Med J*. 2017;7(1) 68-73.
17. Saktiawati AMI, Subronto YW. Influence of diabetes mellitus on the development of multidrug resistant-tuberculosis in Yogyakarta. *Acta Med Indones – Indones J Intern Med*. 2018;50(1):11-7.
18. Geneva: WHO; 2018. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018.
19. Widiastuti EN, Subronto YW, Promono D. Determinant of multi-drug resistant tuberculosis events at Dr.Sardjito hospital Yogyakarta. *BKM Journal of Community Medicine and Public Health*. 2017;33(7):325-30.
20. Gray N, Picone G, Sloan F, Yashkin A. The relationship between BMI and onset of diabetes mellitus and its complications. *South Med J*. 2015;108(1):29-36
21. Fraser S, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmat Obs Res*. 2016;7:21-32.
22. Ayelign B, Negash M, Genetu M, Wondmagegn T, Shibabaw T. Immunological impacts of diabetes on the susceptibility of Mycobacterium tuberculosis. *J Immuno Res*. 2019:1-8.
23. Reimann M, Schaub D, Kalsdorf B, Runge C, Carballo PS, Terhalle E et al. Cigarette smoking and culture conversion in patients with susceptible and M/XDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(1):93-8.
24. Ganesan H, Gopinath P. Prevalence of hypoalbuminemia among tuberculosis patients receiving anti tuberculosis

- therapy: A cross sectional study. *Int J Adv Biochem Research*. 2019;3(2):09-13
25. Reimann M, Schaub D, Kalsdorf B, Runge C, Carballo PS, Terhalle E et al. Cigarette smoking and culture conversion in patients with susceptible and M/XDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(1):93-8.
26. Gan YH. Host susceptibility factors to bacterial infections in type 2 diabetes. *PLoS Pathog*. 2013;9(12): e1003794.
27. Kurbatova EV, Cegielski JP, Lienhardt C, Akonversi kultur sputumilp R, Bayona J, Becerra MC, et al. Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(3):201–9.
28. Atif M, Bashir A, Ahmad N, Fatima RK, Saba S, Scahill S. Predictors of unsuccessful interim treatment outcomes of multidrug resistant tuberculosis patients. *BMC Infectious Disease*. 2017;17(655):1-12.
29. Hu M, Zheng C, Gao F. Use of bedaquiline and delamanid in diabetes patients: clinical and pharmacological considerations. *Drug Design, Development and Therapy*. 2016;10:3983-94.