

LITERATURE REVIEW

HUBUNGAN ANTARA KEJADIAN MULTI-DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS (TB-MDR) TERHADAP PENDERITA DIABETES MELITUS

Debora Sirait¹, Edwin Pakpahan², Juliyanti Tarigan³

ABSTRACT

1Program Studi Pendidikan Dokter,
Fakultas Kedokteran
Universitas Methodist Indonesia,

2 Departemen Paru,
Fakultas Kedokteran Universitas
Methodist Indonesia

3 Departemen Ilmu Penyakit Dalam,
Fakultas Kedokteran Universitas
Methodist Indonesia

Korespondensi:
fkmethodist@yahoo.co.id

Background : *Diabetes mellitus is a serious health problem that can increase the risk of active tuberculosis two to three times, which is poor blood sugar control and exposure to droplets so that it develops into Mycobacterium tuberculosis infection, which is the main cause. Mycobacterium tuberculosis can cause decreased cellular immunity and increased insulin resistance and decreased insulin production, which can lead to treatment failure and cases of relapse which can lead to the occurrence of Multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB).*

Methods : *The research used literature review method using secondary data. Data were collected using documentation techniques. The research journals used are 7 journals, both national and international journals with a publication deadline for the last 5 years and use Indonesian and English. The inclusion criteria used in this study were multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) patients with comorbid diabetes mellitus.*

Conclusion : *There is an association between HbA1c levels, body mass index (BMI) and the patient's previous treatment history of the incidence of Multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) and comorbid diabetes mellitus.*

Keywords : *Multi-drug resistant tuberculosis, diabetes mellitus.*

ABSTRAK

Latar belakang : *Diabetes melitus merupakan masalah kesehatan yang serius yang dapat meningkatkan risiko tuberkulosis aktif dua hingga tiga kali lipat yang dimana kontrol gula darah yang buruk dan terpapar droplet sehingga berkembang menjadi penyakit infeksi Mycobacterium tuberculosis yang menjadi penyebab utamanya. Mycobacterium tuberculosis dapat menyebabkan menurunnya imunitas selular dan peningkatan resistansi insulin dan penurunan produksi insulin sehingga dapat menyebabkan kegagalan pengobatan dan kasus kambuh sehingga dapat menyebabkan terjadinya kejadian Multi-drug resistant tuberculosis (TB-MDR).*

Metode : *Penelitian yang digunakan metode literatur review dengan menggunakan data sekunder. Data dikumpulkan dengan menggunakan teknik dokumentasi. Jurnal penelitian yang digunakan sebanyak 7 jurnal baik jurnal nasional maupun internasional dengan batas waktu publikasi 5 tahun terakhir dan menggunakan bahasa Indonesia dan bahasa Inggris. Adapun kriteria inklusi*

yang digunakan pada penelitian ini adalah pasien *Multi-drug resistant*

tuberculosis (TB-MDR) dengan komorbid diabetes melitus.

Kesimpulan : Terdapat hubungan antara kadar HbA1c, indeks massa tubuh (IMT) dan riwayat pengobatan pasien sebelumnya terhadap kejadian *Multi-drug resistant tuberculosis* (TB-MDR) dengan komorbid diabetes melitus.

Kata Kunci : *Multi-drug resistant tuberculosis*, diabetes melitus.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan kondisi kesehatan seumur hidup yang serius dan biasanya tidak dapat dipulihkan yang terjadi ketika jumlah glukosa (gula) dalam darah terlalu tinggi. Selain itu, diabetes yang juga merupakan faktor risiko tuberkulosis menjadi penyumbang beban penyakit ke-3. Diabetes melitus hasil dari kurangnya atau berkurangnya efektivitas insulin endogen.⁽¹⁾⁽³⁾

DM meningkatkan risiko penyakit tuberkulosis aktif dua hingga tiga kali lipat dan meningkatnya beban DM dengan hingga 95% orang dengan DM memiliki DM tipe 2 di seluruh dunia. Tuberkulosis dapat muncul secara atipik dengan gejala dan tanda yang lebih sering dan parah pada orang dengan penyakit ganda. DM juga berdampak buruk pada hasil pengobatan tuberkulosis dengan menyebabkan keterlambatan tanggapan mikrobiologis dan dikaitkan dengan peningkatan tingkat kematian, kegagalan dan kambuh setelah selesai pengobatan. Kontrol glikemik yang buruk atau tidak memadai dalam jangka panjang tampaknya memainkan peran kunci dalam peningkatan risiko tuberkulosis dan tanggapan yang buruk terhadap pengobatan.⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Hubungan antara DM dan tuberkulosis telah dikenal selama bertahun-tahun tetapi penelitian dalam 10-15 tahun terakhir telah menyoroti bahwa DM (baik tipe 1 dan tipe 2) meningkatkan risiko tuberkulosis aktif dan bahwa pasien dengan penyakit ganda memiliki hasil pengobatan tuberkulosis yang lebih buruk dibandingkan dengan mereka yang hanya memiliki tuberkulosis saja.⁽¹⁾

Tuberkulosis menjadi salah satu dari lima penyebab utama beban penyakit pada tahun 2017. Di seluruh dunia, tuberkulosis terus menjadi penyebab paling penting kematian dari satu mikroorganisme

menular. Meskipun beberapa dekade terakhir telah menyaksikan peningkatan upaya dalam upaya untuk mengakhiri tuberkulosis, kesenjangan mendasar menghambat upaya ini, terutama di rangkaian terbatas sumber daya dan dalam pengaturan dengan beban penyakit yang tinggi.⁽¹⁾⁽²⁾

Menurut laporan *World Health Organization* (WHO), Indonesia berada dalam daftar 30 negara dengan beban tuberkulosis tertinggi di dunia dan menempati peringkat tertinggi ketiga di dunia terkait angka kejadian tuberkulosis. Insidensi tuberkulosis di Indonesia pada tahun 2018 adalah 316 per 100.000 penduduk. Sementara itu sekitar 845.000 penduduk menderita tuberkulosis pada tahun 2018. Berdasarkan laporan WHO tahun 2019, perkiraan angka kematian tuberkulosis di Indonesia adalah 35 per 100.000 penduduk.⁽³⁾

Beban penyakit tuberkulosis yang tertinggi diperkirakan berada pada kelompok usia 25-34 tahun, dengan prevalensi 753 per 100.000 penduduk. Laki-laki memiliki tingkat prevalensi yang lebih tinggi yaitu 1.083 per 100.000 penduduk dibandingkan dengan prevalensi perempuan sebesar 461 per 100.000 penduduk. Ada beban tuberkulosis yang lebih tinggi di perkotaan (846 per 100.000 populasi) dibandingkan dengan pedesaan (674 per 10.000 populasi) dan di antara lansia yang berusia di atas 65 tahun (1.582 per 100.000).⁽³⁾⁽⁴⁾

Menurut Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, survei resistansi obat anti tuberkulosis (SROAT) pada tahun 2017-2018 memperkirakan proporsi resistansi rifampisin kasus baru tuberkulosis sebesar 2,6% (1,9-2,5%) dan kasus pengobatan ulang tuberkulosis sebesar 17,8% (12,5-24,7%) diantara kasus tuberkulosis dengan hasil pemeriksaan dahak bakteri tahan asam (BTA) positif. Proporsi kasus tuberkulosis *Multi-drug resistant tuberculosis* (TB-MDR) pada kasus baru tuberkulosis sebesar 1,4% (0,9-2,2%) dan kasus pengobatan ulang tuberkulosis sebesar 12,4% (8-18,7%) di antara kasus tuberkulosis dengan BTA positif.

Perkiraan tingkat kejadian TB-MDR tahun 2018 adalah 8,8 kasus per 100.000 penduduk atau sebesar 24.000.⁽³⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Di tingkat provinsi, pada tahun 2018, terdapat lima provinsi berkontribusi sebesar 57% dari keseluruhan penemuan kasus baru dan kambuh, yakni Jawa Barat (105.794 kasus), Jawa Timur (71.791 kasus), Jawa Tengah (65.014 kasus), Daerah Khusus Ibukota Jakarta (41.441 kasus), dan Sumatera Utara (35.035 kasus). Kegagalan pengobatan dan kasus kambuh merupakan penyebab pasien tuberkulosis menjadi TB-MDR diakibatkan oleh menurunnya imunitas selular dan terpapar droplet dari pasien resistansi sehingga dapat lebih rentan terjadinya TB-MDR.⁽³⁾

METODE

Metode penelitian yang digunakan adalah *Literature Review*, dengan menggunakan data sekunder. Data dikumpulkan dengan menggunakan teknik dokumentasi. Jurnal penelitian yang digunakan adalah 7 jurnal dengan kriteria inklusi tanggal publikasi 5 tahun terakhir, bahasa yang digunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris, dengan subjek penelitian pasien dengan diagnosis *gagal ginjal kronik*, dan publikasi full text.

HASIL

Tinjauan Pustaka ini menjelaskan bukti yang dipublikasi mengenai kemungkinan faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian *Multi-drug Resistant Tuberculosis* (TB-MDR) terhadap penderita Diabetes Melitus, seperti Indeks Massa Tubuh (IMT), HbA1C dan riwayat pengobatan sebelumnya.

Hubungan antara riwayat pengobatan sebelumnya terhadap kejadian *Multi-drug resistant tuberculosis* (TB-MDR) dengan komorbid diabetes melitus

Penelitian yang dilakukan oleh Randy (2018) dengan menggunakan data e-TB *manager* mendapatkan hasil dari 28 pasien sebanyak 42,9% dari pasien TB-MDR memiliki penyakit komorbid yaitu diabetes melitus. Penilaian terhadap tipe pasien diklasifikasikan berdasarkan riwayat pengobatan

tuberkulosis sebelumnya. Dimana dari beberapa jenis kasus didapatkan kasus gagal sebanyak 10 pasien (35,7%), kasus kambuh 14 pasien (50%), kasus baru sebanyak 3 pasien (10,7%) dan *lost to follow up* sebanyak 1 pasien (3,6). Dimana dari hasil penelitian didapatkan kasus kambuh yang paling terbanyak, kemungkinan hal tersebut diakibatkan oleh rendahnya kepatuhan minum obat dikarenakan efek samping dari obat anti tuberkulosis sehingga pasien tidak mau meneruskan untuk minum obat, dan adanya obat tambahan yang harganya mahal dan tidak didapat di poliklinik dan pengobatan yang lama.⁽⁴⁶⁾

Hasil penelitian yang sama juga diperoleh oleh Erma (2017) di dalam penelitiannya menggunakan uji statistik *Chi Square* dan *multiple logistic regression* yang mendapatkan hasil sesuai dimana kasus kambuh (*relaps*) kategori 1 dan kategori 2 (39,34%), untuk gagal pengobatan kategori 1 (16,39%), gagal pengobatan kategori 2 (11,48%), pasien yang kembali setelah *loss to follow up* (lalai berobat/default) sebanyak (10,66%).⁽⁴⁷⁾

Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Luiz (2020) yang menggunakan analisis hirarki spasial Bayesian menemukan hasil diantara 866 pasien TB-MDR 11,4% menderita diabetes melitus sedangkan 88,6% tidak menderita diabetes melitus. Berdasarkan riwayat pengobatan, subjek penelitian yang paling banyak yang pernah mendapatkan pengobatan tuberkulosis sebelumnya adalah pasien yang gagal pengobatan yaitu (54,7%) namun tidak dijelaskan apakah gagal pengobatan kategori 1 atau 2. Perbedaan ini dapat terjadi disebabkan oleh kurangnya dokter dalam menggali riwayat pengobatan sebelumnya dan menganalisa tentang data riwayat pengobatan sebelumnya. Kemudian dibutuhkannya tindakan kultur, namun di Sao Paulo, Brazil tidak memadai untuk pengumpulan, penyimpanan dan pengangkutan sampel, serta sumber daya laboratorium khusus untuk mencegah kontaminasi dan memungkinkan pertumbuhan bakteri yang tepat.⁽⁴⁸⁾

Penelitian yang dilakukan oleh Girija (2019) menjelaskan bahwa terdapat hubungan antara tipe pasien dengan kejadian TB-MDR yang dilakukan dengan pemeriksaan secara langsung menggunakan *GeneXpert* yang mendapatkan hasil yang menderita diabetes melitus gagal pengobatan kategori 1 sebanyak 48 pasien (64%) dan gagal pengobatan kategori 2 sebanyak 27 pasien (36%) dan untuk pasien non diabetes melitus kategori 1 sebanyak 49 pasien (65%) dan kategori 2 sebanyak 26

pasien (35%). Dari hasil tersebut secara tidak langsung baik pasien diabetes melitus dan non diabetes melitus lebih banyak terdapat kasus gagal kategori 1 dimana hasil BTA yang positif yang masih tetap positif kembali menjadi positif pada akhir bulan kelima selama pengobatan, dimana pasien pada saat memulai pengobatan melaporkan adanya efek samping.⁽⁴⁹⁾

Hubungan antara level indeks massa tubuh (IMT) terhadap kejadian *Multi-drug resistant tuberculosis* (TB-MDR) dengan komorbid diabetes melitus

Penelitian yang dilakukan oleh Randy (2018) mendapatkan hasil penilaian status gizi dilakukan menurut perhitungan indeks massa tubuh (IMT) dan didapatkan pasien memiliki status gizi kurang sebanyak 8 pasien (28,6%) , status gizi normal sebanyak 7 pasien (25%), status gizi lebih sebanyak 1 pasien (3,6%) dan tidak mempunyai data sebanyak 12 pasien (42,9%). Dari hasil tersebut, ketidaklengkapan data kemungkinan dikarenakan sedikitnya sampel, dan menggunakan data yang terbatas. Namun, dari hasil tersebut didapatkan adanya hubungan pasien memiliki status gizi kurang (IMT <18,5 kg/m²) terhadap kejadian TB-MDR komorbid diabetes melitus. Hal ini dikarenakan infeksi tuberkulosis mengakibatkan nafsu makan yang menurun, sehingga menyebabkan gangguan absorpsi nutrisi dan perubahan metabolisme tubuh mengakibatkan proses penurunan massa pada otot dan lemak.⁽⁴⁶⁾

Hasil yang sama juga diperoleh oleh Antonia (2018) yang dilakukan di Yogyakarta mendapatkan hasil status gizi kurang TB-MDR dengan diabetes melitus sebanyak 17 pasien (73,9%) dan TB-MDR yang non diabetes melitus sebanyak 262 pasien (78%) dengan melakukan *GeneXpert* dengan analisis *simple logistic regression* dengan nilai $p=0,05$. Namun dalam penelitian ini pasien yang lebih banyak adalah pasien TB-MDR yang tidak menderita diabetes melitus. Pasien yang memiliki status gizi kurang kebanyakan pasien sudah menderita diabetes tipe 2 dimana telah terjadinya resistansi insulin. Dalam penelitian ini, tidak dijelaskan kelompok indeks massa tubuh secara detail sehingga penemuan yang dilakukan oleh

peneliti dalam sampel yang lebih besar dan hanya dapat menilai faktor risiko untuk TB-MDR.⁽⁴⁸⁾

Hubungan antara kadar HbA1c terhadap kejadian *Multi-drug resistant tuberculosis* (TB-MDR) dengan komorbid diabetes melitus

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik dimana kadar glukosa darah yang tinggi disebabkan oleh gangguan pengeluaran insulin, kerja insulin atau keduanya. HbA1c akan terakumulasi dalam sel darah merah dan terurai perlahan bersamaan dengan berakhirnya masa hidup sel darah merah, oleh karena itu pemeriksaan HbA1c dapat menggambarkan konsentrasi glukosa darah rata-rata.

Penelitian yang dilakukan oleh Lyu (2020) melalui analisis regresi logistik multivariat menunjukkan bahwa pasien dari Henan dalam kelompok kadar HbA1c >7% (tidak terkontrol) memiliki risiko lebih tinggi memperoleh TB-MDR ($p= 0,046$) daripada mereka yang berada di kelompok kadar HbA1c <7% (yang terkontrol). Untuk pasien dari Sichuan TB-MDR ($p <0,001$) lebih rentan terhadap terjadi pada kelompok HbA1c >7% (tidak terkontrol). Bagi pasien dari Gansu, didapatkan hasil ($p=0,036$) pada kelompok HbA1c <7% (terkontrol). Perbedaan dari hasil tersebut pada setiap daerah disebabkan oleh pasien dari usia dari masyarakat yang berpenduduk di Henan dan Sichuan rata-rata masyarakatnya berusia muda dan jumlah sampel banyak, namun banyak yang terkena resistansi walaupun kadar HbA1c terkontrol diakibatkan oleh peminum alkohol. Hal tersebut terjadi dikarenakan alkohol dapat terjadi efek samping obat, mengurangi kepatuhan pengobatan dan merusak respon imun tubuh. Sedangkan pada wilayah Gansu rata-rata dengan usia tua dan kadar HbA1C terkontrol. Hal itu disebabkan oleh ketidakseimbangan organisasi medis, perlengkapan dan sampel yang sedikit.⁽⁵⁰⁾

Hasil penelitian yang sama juga diperoleh oleh Magee (2017) melalui analisis regresi logistik multivariat menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar HbA1c yang tidak terkontrol (HbA1c >7%) dengan kejadian TB-MDR yang mendapatkan hasil sebanyak 31 pasien (9,7%) kadar HbA1c tidak terkontrol dan sebanyak 6 pasien (1,9%) terkontrol (HbA1c <7%). Namun kelemahan dalam penelitian ini adalah skrining HbA1c yang tidak standar untuk semua pasien, mengukur

kadar HbA1c hanya sekali diakibatkan oleh keterbatasan alat.⁽⁵¹⁾

KESIMPULAN

Sesuai dengan latar belakang permasalahan dan tujuan *literature review* dari beberapa jurnal dapat disimpulkan bahwa adanya hubungan antara indeks massa tubuh (IMT) dengan IMT gizi kurang (<18,5 kg/m²); kadar HbA1c yang tidak terkontrol (HbA1c <7%); dan riwayat pengobatan sebelumnya seperti kasus kambuh dan gagal pengobatan dapat meningkatkan kejadian *Multidrug-resistant tuberculosis* (TB-MDR) dengan komorbid diabetes melitus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lin Y, Harries AD, Kumar AM, Critchley JA, Crevel R Van, Owiti P, et al. Management of Diabetes Mellitus-Tuberculosis: a guide to the essential practice. 2018. 1–94 p.
2. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control 2019 update. *Foreign Aff.* 2019;91(5):1689–99.
3. Penanggulangan S, Di T. Strategi Nasional Penanggulangan Tuberkulosis di Indonesia 2020-2024;
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. *Blood.* Geneva;2019.
5. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan dan Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit KK. Survei Resistensi Obat Anti Tuberkulosis (SROAT). Jakarta; 2017-2018.
6. Soeroto AY, Lestari BW, Santoso P, Chaidir L, Andriyoko B, Alisjahbana B, et al. Evaluation of Xpert MTB-RIF guided diagnosis and treatment of rifampicin-resistant tuberculosis in Indonesia: A retrospective cohort study. *PLoS One* 2019;14(2). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213017>
7. Gani A, Budiharsana MP. The Consolidated Report on Indonesia Health Sector Review. In Jakarta; 2018.
8. Kementerian PPN/Bappenas. Rencana Pembangunan Jangka Menengah Nasional 2020-2024. Rencana Pembangunan Jangka Menengah Nasional 2020-2024. 2019.
9. A.D.A.M. Interactive Anatomy [Internet] [Internet]. 2012. Available from: <https://www.medicinesia.com/kedokteran-dasar/respirasi/anatomi-sistem-respirasi/>
10. Lauralee S. Oleh :Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. 8th ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2014. 488–489 p.
11. Price SA, Wilson LM. PATOFISIOLOGI Konsep Klinis proses-proses penyakit. 6th ed. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2012.
12. Alsagaff H. Dasar-dasar Ilmu Penyakit Paru. Vol. 41. Jakarta: Trans Info Media; 2010. 54–57 p.
13. Thomas E. Tuberculosis (TB) [Internet]. Boonshoft School of Medicine. 2020. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/230802-overview#a5>
14. Verhagen LM, Van Den Hof S, Van Deutekom H, Hermans PWM, Kremer K, Borgdorff MW, et al. Mycobacterial factors relevant for transmission of tuberculosis. *J Infect Dis.* 2011;203(9):1249–55.
15. Nathan AJ, Scobell A. How China sees America. Vol. 91, *Foreign Affairs.* 2012. 1689–1699 p.
16. Dinas Kesehatan Kota Surabaya. Profil Dinas Kesehatan Kota Surabaya. Dinas Kesehat. 2017;163.
17. Widowati H. Buku Saku Arison Pulmonologi. Pamulang Karisma; 2013. 107–121

18. American Lung Association. Lung Health and Disease. In 2016. Available from: (www.lung.org)
 19. Narasimhan,P. Wood. J.Mathai D. Hindawi Publising Corporation Pulmonary Medicine. 2013
 20. Wulandari L. Buku Ajar Ilmu Penyakit Paru 2019. In: Departemen Ilmu Penyakit Paru FK UNAIR, editor. Tumor Mediastinum Departemen ilmu penyakit paru FK UNAIR - RSUD Dr Soetomo Surabaya.; 2019. p. 9.
 21. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. 2015; Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/978924156450_eng.pdf
 22. PDPI. Penatalaksanaan Di Indonesia. In: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia [Internet]. 2010. p. 81–113. Available from: <http://www.klikpdpi.com/>
 23. World Health Organization. MDR TB/RR TB Factsheet TB 2017;1–2p.
 24. Gomes,M,Correia,A., Mendonca D. Risk Factors for Drug-Resistant Tuberculosis. *J Tuberc Res.* 2014;2, no. 3:111–8.
 25. Amalia E, Nindatama MR, Hayati L, Handayani D. Identifikasi Mutasi Gen rpoB Ser531Leu Mycobacterium tuberculosis Yang Berhubungan Dengan Resistensi Rifampisin The Identification of rpoB Ser531Leu Mycobacterium tuberculosis Gene Mutation That Associate with Rifampicin Resistance. *Biomed J Indones.* 2015;1(1):30–4.
 26. Siregar MIT. Mekanisme Resistensi Isoniazid & Mutasi Gen KatG Ser315Thr (G944C) Mycobacterium tuberculosis Sebagai Penyebab Tersering Resistensi Isoniazid. *Jambi Med J.* 2015;3:119–31.
 27. Dookie N, Rambaran S, Padayatchi N, Mahomed S, Naidoo K. Evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: A review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(5):1138–51.
 28. da Silva PEA, Palomino JC. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: Classical and new drugs. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(7):1417–30.
 29. Narang SK. Extensively drug resistant tuberculosis (XDR-TB). *JK Sci.* 2009;11(2):102–3.
 30. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis-Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 364. *J ICT.* 2011;p-110.
 31. Siti S. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. VI. Idrus A, editor. Jakarta: Interna Publishing; 2014. 2317–2325 p.
 32. Longmore M. OXFORD HANDBOOK OF CLINICAL MEDICINE. 9th ed. New York: United States , Oxford University Press; 2014. 198–200 p.
 33. Baghaei P, Marjani M, Javanmard P, Tabarsi P, Masjedi MR. Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies. *J Diabetes Metab Disord.* 2013;12(1).
 34. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsesus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015.
 35. Wijaya I. CONTINUING MEDICAL EDUCATION Tuberculosis Paru pada Penderita Diabetes Melitus. 2015;42, no.6:412–7.
 36. Novita E, Ismah Z, Pariyana P. Angka kejadian diabetes melitus pada pasien tuberkulosis. *J Kedokt dan Kesehat Publ Ilm Fak Kedokt Univ Sriwij.* 2018;5(1):20–5.
 37. Laurentia Mihardja, Dina Bisara Lolong LG. The Prevalence of Diabetes Mellitus in Tuberculosis and the Treatment Problems. *J Ekol Kesehat Vol*
-

- 14 No 4, Desember 2015 350-358 Tuberc. 2015;14(4):350–8.
38. Kang,Y.A,Kim S. Impact of Diabetes on Treatment Outcomes and Long-Term Survival in Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Respiration*. 2013;86:472–8.
39. Fisher-Hoch, S.P., Whitney. E., McCormick,J B., Crespo,G., Smith, B., Rahbar MH and R. Type 2 Diabetes and Multi Drug Resistant Tuberculosis. *Scandinavian J Infect Dis*. 2010;40, nos.11-:888–93.
40. Arliny Y. Tuberkulosis Dan Diabetes Mellitus Implikasi Klinis Dua Epidemik. *J Kedokt Syiah Kuala*. 2015;15(1):36–43.
41. Nurwidiasih D. Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB): Tinjauan Epidemiologi dan. 2014;46(4):189–96.
42. Nadliroh Z, Kholis F, Ngestiningsih D. Prevalensi Terjadinya Tuberkulosis Pada Pasien Diabetes Mellitus Di Rsup Dr. Kariadi Semarang. *J Kedokt Diponegoro*. 2015;4(4):1714–25.
43. Mihardja L, Lolong DB, Ghani L. Prevalensi Diabetes Melitus Pada Tuberkulosis Dan Masalah Terapi. *J Ekol Kesehatan*. 2016;14(4):350–8.
44. Liengme B V., Stolojan V, Banks M, Mierke CT, Başkal S, Kim YS et al. Teknik Menulis Review Literatur Dalam Sebuah Artikel Ilmiah Titik. 2015.p.53(5):1–116.
45. Review PLW a L. Review Literature And Arts Of The Americas [Internet]. 2010. p. 1–3. Available from: <https://guides.library.ucsc.edu/write-a-literature-review>
46. Adiwinata R, Rasidi J, Marpaung M. Profil Klinis dan Evaluasi Pengobatan Pasien Rifampicin- Resistant dan Multidrug-Resistant Tuberculosis di RSUD Dr .Kanujoso Djatiwibowo Public Hospital, Balikpapan. *J Respir Indo*. 2018;38(3):135–42.
47. Widiastuti EN, Subronto YW, Promono D. Faktor risiko kejadian multi drug resistant tuberculosis di RSUP Dr. Sardjito. *Ber Kedokt Masy*. 2017;33(7):325.
48. Arroyo LH, Yamamura M, Ramos ACV, Campoy LT, Crispim J de A, Berra TZ, et al. Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in São Paulo—Brazil: a multilevel Bayesian analysis of factors associated with individual, community and access to health services. *Trop Med Int Heal*. 2020;25(7):839–49.
49. Kulkarni DS. Occurrence of adverse drug reactions in multidrug drug resistant tuberculosis patients with diabetes mellitus. *J Med Sci Clin Res*. 2019;7(1):303–8.
50. Lyu M, Wang D, Zhao J, Yang Z, Chong W, Zhao Z, et al. A novel risk factor for predicting anti-tuberculosis drug resistance in patients with tuberculosis complicated with type 2 diabetes mellitus. *Int J Infect Dis*. 2020;97:69–77.
51. Magee M, Kempker RR, Maia K, Gandhi NR. International Journal of Tuberculosis Lung Disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(6):685–92.
-