



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**HUBUNGAN ANTARA KONSUMSI ALKOHOL DENGAN  
PREVALENSI TUBERKULOSIS PARU PADA PASIEN  
DIABETES MELLITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT  
CIPTO MANGUNKUSUMO TAHUN 2010**

**SKRIPSI**

**ERICK  
0806451366**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
JAKARTA  
JUNI 2012**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**HUBUNGAN ANTARA KONSUMSI ALKOHOL DENGAN  
PREVALENSI TUBERKULOSIS PARU PADA PASIEN  
DIABETES MELLITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT  
CIPTO MANGUNKUSUMO TAHUN 2010**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran**

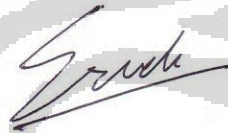
**ERICK  
0806451366**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
JAKARTA  
JUNI 2012**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

**Skripsi ini adalah hasil karya sendiri,  
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk  
telah saya nyatakan dengan benar.**

**Nama : Erick**  
**NPM : 0806451366**  
**Tanda Tangan :**



**Tanggal : 20 Juni 2012**

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :  
Nama : Erick  
NPM : 0806451366  
Fakultas : Kedokteran  
Judul Skripsi : Hubungan Antara Konsumsi Alkohol dengan  
Prevalensi Tuberkulosis Paru pada Pasien Diabetes  
Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit Cipto  
Mangunkusumo Tahun 2010

**Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.**

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Prof. DR. dr Rianto Setiabudy, SpFK(K)

  
(.....)

Penguji : Prof. DR. dr Rianto Setiabudy, SpFK(K)

  
(.....)

Penguji : dr Elisna Syahrudin PhD, Sp.P(K)

  
(.....)

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 20 Juni 2012

## KATA PENGANTAR

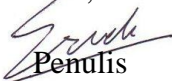
Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan penelitian yang berjudul "Hubungan Antara Konsumsi Alkohol dengan Prevalensi Tuberkulosis Paru pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Tahun 2010".

Diabetes melitus (DM) dan tuberkulosis (TB) merupakan dua penyakit yang memiliki prevalensi tinggi. Indonesia sendiri menempati posisi kelima negara yang memiliki angka penderita TB tertinggi. Telah banyak penelitian yang mencari hubungan antara DM dengan TB, dan secara bermakna diketahui bahwa penderita DM mempunyai kerentanan yang lebih tinggi untuk menderita TB. Kedua penyakit ini seringkali tidak disadari keberadaannya oleh penderita, sehingga terkadang penderita datang sudah dengan berbagai komplikasi yang ringan sampai yang berat. Oleh karena itu, penulis bermaksud memberikan perhatian khusus pada masalah ini dengan menyusul sebuah penelitian yang berfokus pada hubungan antara diabetes melitus dengan tuberkulosis dengan alkohol sebagai faktor risikonya.

Dalam kesempatan ini, penulis juga ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. DR. dr Rianto Setiabudy, SpFK(K) selaku dosen pembimbing riset yang telah menyediakan banyak waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan penulis dalam penelitian ini; dr Elisna Syahrudin PhD, Sp.P(K) selaku penguji, bagian rekam medis FKUI; sesama rekan penelitian penulis; keluarga dan teman-teman sejawat; dan pihak-pihak lain yang telah mendukung terealisasinya penelitian ini.

Akhir kata, penulis menyadari masih banyak kekurangan yang terdapat dalam penelitian ini. Oleh karena itu, penulis dengan senang hati akan menerima kritik dan saran membangun yang disampaikan oleh semua pihak. Dengan demikian, penulis berharap penelitian ini dapat menjadi permulaan bagi penelitian yang lebih baik di masa depan.

Jakarta, Juni 2012

  
Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

Sebagai sivitas akademika Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Erick

NPM : 0806451366

Fakultas : Kedokteran

Jenis Karya : Skripsi

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Hubungan Antara Konsumsi Alkohol dengan Prevalensi Tuberkulosis Paru pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Tahun 2010

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : Juni 2012

Yang menyatakan



(Erick)

## ABSTRAK

Nama : Erick  
Fakultas : Kedokteran  
Judul : Hubungan Antara Konsumsi Alkohol dengan Prevalensi Tuberkulosis Paru pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Tahun 2010

Diabetes mellitus menyebabkan seseorang menjadi lebih rentan untuk terkena infeksi tuberkulosis paru. Tuberkulosis sendiri merupakan penyakit yang dapat dicegah dengan mengendalikan faktor risiko yang ada, salah satunya adalah konsumsi alkohol. Studi *cross-sectional* analitik ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara konsumsi alkohol dengan prevalensi tuberkulosis pada pasien diabetes mellitus di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo tahun 2010. Data yang diperlukan diperoleh melalui rekam medis, dan didapatkan 462 data. Sebanyak 89.39% pasien tidak mempunyai riwayat mengonsumsi alkohol, dan 10.61% sisanya mempunyai riwayat mengonsumsi alkohol. Dari hasil analisis dengan uji *chi square*, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara konsumsi alkohol dengan tuberkulosis dengan nilai  $p = 0.107 (> 0.005)$ . Hasil ini sesuai dengan penelitian lain dengan populasi di India Selatan yang menyatakan bahwa pengonsumsi alkohol bukan merupakan faktor risiko penting terhadap terjadinya tuberkulosis. Meskipun demikian, untuk penelitian selanjutnya disarankan agar data diperoleh lewat pengisian kuisioner sehingga pola pengonsumsi alkohol untuk masing-masing individu dapat diketahui.

Kata kunci:

Alkohol, tuberkulosis paru, diabetes mellitus, faktor risiko.

## ABSTRACT

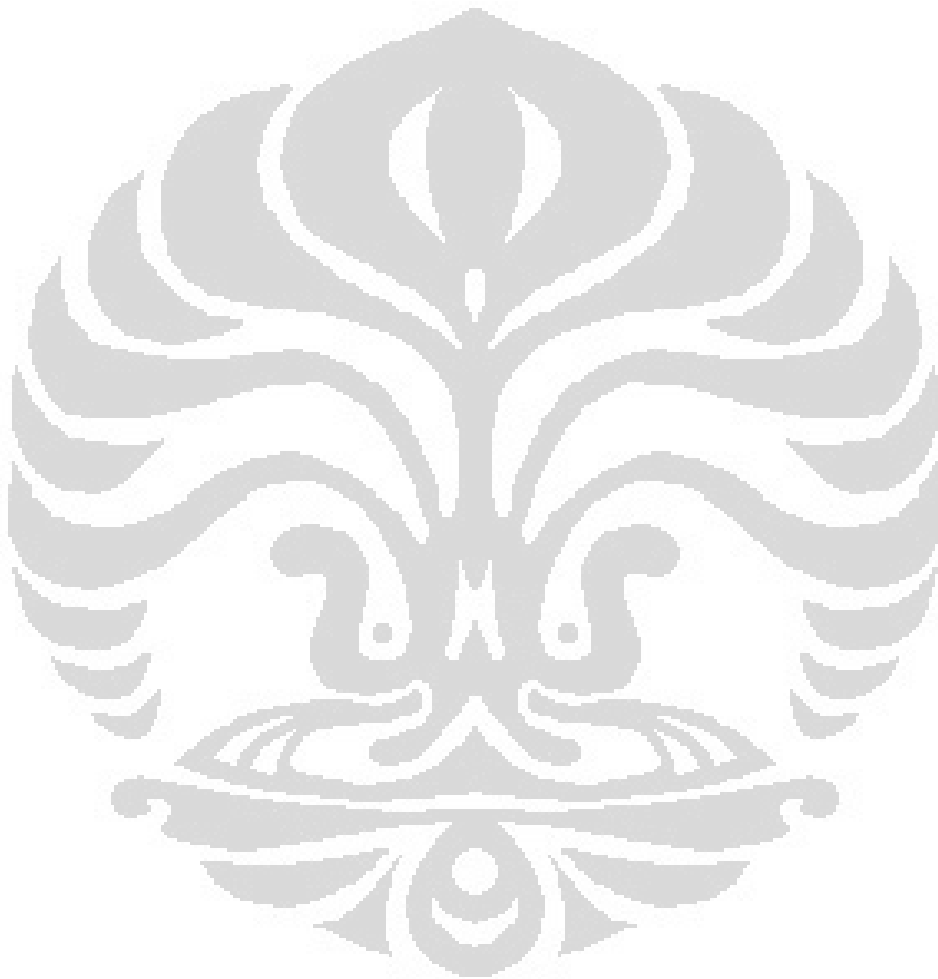
Name : Erick  
Faculty : Medicine  
Title : Association between Alcohol Consumption with Tuberculosis Prevalance on Patient with Diabetes Mellitus Type 2 at Cipto Mangunkusumo Hospital in 2010.

Diabetes mellitus makes someone more vulnerable to get tuberculosis infection. Tuberculosis itself can be prevented by controlling its risk factors, one of which is alcohol consumption. This analitical cross-sectional study intends to understand the associaton between alcohol consumption with tuberculosis prevalence on patient with diabetes mellitus at Cipto Mangunkusumo Hospital in 2010. Data needed for this study was obtained from medical records, and total data obtained is 462 data. As many as 89.39% patients have no alcohol cosumption record, and the rest 10.61% have it. From data analysis with *chi square*, the result shows no significant association between alcohol consumption with tuberucolsis ( $p$  value

0.107). This result is the same with other study in South India which showed that alcohol consumption is not an important risk factor for tuberculosis. However, for the future study, it is mentioned to get the data from questionnaire so that individual pattern of alcohol consumption can be better understood.

Keywords:

Alcohol, tuberculosis, diabetes mellitus, risk factor.





## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	v
ABSTRAK.....	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
<b>1. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Hipotesis.....	2
1.4 Tujuan Penelitian.....	2
1.4.1 Tujuan Umum.....	2
1.4.2 Tujuan Khusus.....	2
1.5 Manfaat Penelitian.....	3
1.5.1 Manfaat bagi Peneliti.....	3
1.5.2 Manfaat bagi Perguruan tinggi.....	3
1.5.3 Manfaat bagi Masyarakat.....	3
<b>2. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
2.1 Tuberkulosis.....	5
2.1.1 Epidemiologi Tuberkulosis di Dunia.....	5
2.1.2 Situasi TB di Indonesia.....	7
2.1.3 DOTS di Indonesia.....	7
2.1.4 Tantangan Penanggulangan TB.....	8
2.1.5 Etiologi dan Patogenesis Tuberkulosis.....	9
2.1.6 Manifestasi Klinis Tuberkulosis.....	11
2.1.7 Tatalaksana Tuberkulosis.....	12
2.1.8 Evaluasi Pengobatan Tuberkulosis.....	17
2.2 Diabetes Mellitus.....	20
2.2.1 Epidemiologi.....	20
2.2.2 Definisi.....	20
2.2.3 Diagnosis dan Klasifikasi.....	20
2.2.4 Komplikas dan Tatalaksana.....	23
2.2.5 Hubungan Diabetes Mellitus dengan Tuberkulosis.....	27
2.3 Alkohol.....	30
2.3.1 Epidemiologi.....	30
2.3.2 Farmakokinetik Alkohol.....	34
2.3.3 Farmakodinamik Alkohol.....	36
2.3.4 Efek Alkohol terhadap Kesehatan.....	37

2.3.5 Hubungan Alkohol dengan Tuberkulosis.....	42
2.4 Kerangka Konsep .....	45
<b>3. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>46</b>
3.1 Desain Penelitian .....	46
3.2 Tempat dan Waktu.....	46
3.3 Populasi dan Sampel.....	46
3.3.1 Populasi Target.....	46
3.3.2 Populasi Terjangkau .....	46
3.3.3 Sampel.....	46
3.4 Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan <i>Drop-out</i> .....	47
3.4.1 Kriteria Inklusi .....	46
3.4.2 Kriteria Eksklusi .....	47
3.4.3 Kriteria <i>Drop-out</i> .....	47
3.5 Estimasi Besar Sampel .....	47
3.6 Cara Kerja.....	48
3.6.1 Identifikasi Variabel.....	48
3.6.2 Pengukuran dan Intervensi .....	48
3.7 Rencana Pengolahan dan Analisis Data .....	48
3.7.1 Pengumpulan Data .....	48
3.7.2 Pengolahan Data.....	48
3.7.3 Penyajian Data.....	48
3.7.4 Analisis Data .....	49
3.7.5 Interpretasi Data .....	49
3.7.6 Pelaporan Data .....	49
3.8 Definisi Operasional .....	49
3.9 Masalah Etika .....	50
3.10 Alur Penelitian.....	52
<b>4. HASIL .....</b>	<b>53</b>
<b>5. PEMBAHASAN .....</b>	<b>58</b>
5.1 Hubungan antara konsumsi alkohol dengan tuberkulosis.....	58
5.2 Prevalensi Pasien DM Tipe 2 dengan TB Paru dan Infeksi Paru Non-TB.....	59
5.3 Keterbatasan dan Kelebihan Penelitian.....	60
<b>6. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>61</b>
6.1 Kesimpulan.....	61
6.2 Saran.....	61
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>62</b>
<b>LAMPIRAN</b>	

## DAFTAR TABEL

2.1 Jenis dan Dosis OAT .....	14
2.2 Dosis paduan OAT KDT kategori 1: 2HRZE/4H3R3 .....	15
2.3 Dosis paduan OAT KDT kategori 2 .....	16
2.4 Definisi kasus hasil pengobatan.....	19
2.5 Nilai laboratorik pada DKA dan HHS .....	24
2.6 Komplikasi kronik DM.....	25
2.7 Rekomendasi nutrisi pada pasien DM .....	26
2.8 Target pengobatan pada pasien dewasa dengan DM .....	27
2.9 Pola konsumsi alkohol di Indonesia .....	32
2.10 Distribusi konsumsi alkohol legal per kapita orang dewasa (15+), 2005 .....	34
2.11 Morbiditas akibat AUD di Indonesia pada tahun 2004.....	39
4.1 Hasil Uji <i>Chi-square</i> antara variabel alkohol dengan pneumonia .....	57

## DAFTAR GAMBAR

2.1	Perkiraan laju insidensi TB, 2010.....	6
2.2	Alur diagnostik TB Paru .....	22
2.3	Alur diagnostik DM .....	22
2.4	Klasifikasi Diabetes Mellitus .....	23
2.5	Komplikasi kronik DM .....	26
2.6	Jumlah orang dewasa (15+) konsumsi per kapita, dalam liter alkohol murni, 2005.....	31
2.7	Distribusi dari jenis alkohol yang paling sering dikonsumsi, dalam liter alkohol murni, 2005 .....	33
2.8	Jenis alkohol yang dikonsumsi di Indonesia per kapita orang dewasa (15+), 2000-2005 .....	34
2.9	Jalur metabolisme alkohol .....	35
2.10	Konversi fl oz menjadi gram atau ml alkohol .....	37
2.11	Prevalensi <i>alcohol use disorders</i> (AUD) berdasarkan jenis kelamin, 2004 ....	39
2.12	Kematian global akibat alkohol dibandingkan dengan penyebab lain, 2004.	41
2.13	Distribusi global kematian akibat alkohol, 2004.....	42
4.1	Prevalensi Pasien DM Tipe 2 Dengan TB Paru dan Infeksi Paru Non-TB ....	54
4.2	Perbandingan Presentase Konsumsi Alkohol Antar Jenis Kelamin .....	54
4.3	Perbandingan Presentasi Konsumsi Alkohol Antar Kelompok Usia.....	55
4.4	Presentase TB dan Infeksi Paru Non-TB Pada Pasien yang Mengonsumsi Alkohol .....	56
4.5	Presentase TB dan Infeksi Paru Non-TB Pada Pasien yang Tidak Mengonsumsi Alkohol.....	56

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) tipe 2 merupakan penyakit yang banyak diderita oleh penduduk di seluruh dunia. Jumlah orang dewasa dengan DM di dunia diperkirakan akan meningkat dari 150 juta pada tahun 2000 menjadi 300 juta pada tahun 2025. Di Indonesia sendiri, WHO memprediksi adanya peningkatan jumlah penderita DM sekitar dua sampai tiga kali lipat dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030. Saat ini, berdasarkan survey WHO tahun 2001, jumlah penderita diabetes di Indonesia ada sekitar 17 juta (8,6 % dari keseluruhan jumlah penduduk) atau menduduki urutan terbesar ke-4 di dunia setelah India, Cina, dan Amerika Serikat. Penyakit DM merupakan penyakit yang seringkali tidak terdeteksi dini sehingga pasien kadang datang dengan kondisi lanjut.<sup>1</sup>

Tuberkulosis (TB) juga merupakan penyakit yang sampai sekarang masih menjadi beban kesehatan dunia. Estimasi prevalensi TB semua kasus adalah sebesar 660,000 (WHO, 2010) dan estimasi insidensi berjumlah 430,000 kasus baru per tahun. Jumlah kematian akibat TB sendiri diperkirakan sebesar 61,000 kematian per tahunnya. Laporan WHO pada tahun 2009, mencatat peringkat Indonesia menurun ke posisi lima dari posisi tiga dengan jumlah penderita TBC sebesar 429 ribu orang.<sup>2</sup> Lima negara dengan jumlah terbesar kasus insiden pada tahun 2009 adalah India, Cina, Afrika Selatan, Nigeria dan Indonesia (WHO,2010). Kondisi ini tentu saja merupakan hal yang harus terus diperbaiki karena pada dasarnya penyakit TB dapat dicegah dengan mengontrol faktor-faktor risiko yang ada.<sup>3</sup>

Pasien dengan diabetes mellitus lebih rentan untuk terkena penyakit TB. Kemungkinan penyebabnya adalah karena adanya defek pada fungsi sel-sel imun dan mekanisme pertahanan penjamu. Frekuensi DM pada pasien TB dilaporkan sekitar 10-15% dan prevalensi penyakit infeksi ini 2-5 kali lebih tinggi pada pasien diabetes dibandingkan dengan kontrol non-diabetes.<sup>4</sup> Oleh

karena itu penelitian ini berusaha mencari faktor risiko yang dapat membuat seseorang dengan penyakit DM lebih mudah untuk menderita TB. Faktor risiko yang diteliti adalah konsumsi alkohol. Di Indonesia, total konsumsi per kapita pada orang dewasa (15+) dalam liter alkohol murni adalah 0.6 liter. Angka ini memang lebih kecil dibandingkan dengan negara-negara di Asia Tenggara lainnya.<sup>5</sup> Meskipun demikian, penilitan yang dilakukan oleh Lonnorth tahun 2008 dan Jurgen tahun 2009 menyatakan bahwa *heavy alcohol use/AUD* merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kejadian TB, khususnya TB aktif.<sup>6,7</sup>

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka permasalahan yang hendak diangkat dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah terdapat hubungan antara konsumsi alkohol dengan prevalensi tuberkulosis paru pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo tahun 2010?

## **1.3 Hipotesis**

Tidak terdapat hubungan antara konsumsi alkohol dengan prevalensi tuberkulosis paru pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo tahun 2010.

## **1.4 Tujuan**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum dilakukannya penelitian ini adalah memberikan informasi mengenai ada tidaknya hubungan antara konsumsi alkohol dengan prevalensi tuberkulosis paru pada pasien diabetes mellitus tipe 2.

#### 1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui hubungan antara konsumsi alkohol dengan prevalensi tuberkulosis paru pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo tahun 2010.
2. Mengetahui prevalensi pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan tuberkulosis paru di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo tahun 2010.

### 1.5 Manfaat

#### 1.5.1 Manfaat bagi Peneliti

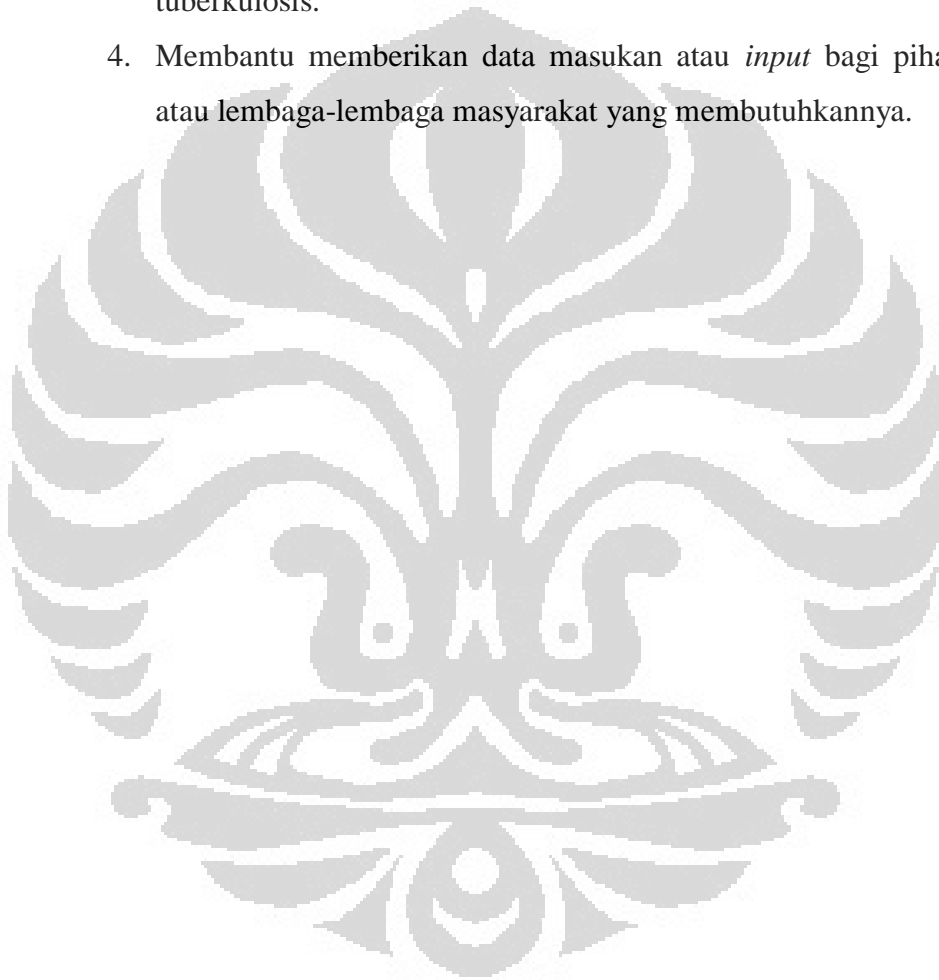
1. Meningkatkan kemampuan berpikir kritis dan kepekaan terhadap isu-isu baru yang berkembang dalam masyarakat.
2. Mengembangkan *five qualities of mind* dalam melakukan penelitian.
3. Mengembangkan minat dalam bidang penelitian.
4. Memperoleh pengalaman dan pengetahuan dalam melaksanakan penelitian.
5. Melatih dan menerapkan komunikasi efektif dengan kelompok masyarakat.
6. Menambah pengetahuan tentang hal-hal terkait diabetes melitus, tuberkulosis, dan alkohol sebagai salah satu faktor risikonya.
7. Memperoleh pengetahuan tentang hubungan antara konsumsi alkohol dengan tuberkulosis.

#### 1.5.2 Manfaat bagi Perguruan Tinggi

1. Mengamalkan Tri Dharma Perguruan Tinggi dalam melaksanakan fungsi perguruan tinggi sebagai lembaga penyelenggara pendidikan, penelitian, dan pengabdian masyarakat.
2. Turut berperan serta dalam rangka mewujudkan Visi FKUI 2010 sebagai universitas riset dan teknologi.
3. Turut berperan dalam menghasilkan lulusan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia sebagai *seven stars doctor*, yang salah satunya adalah sebagai peneliti (*researcher*).

### 1.5.3 Manfaat bagi Masyarakat

1. Meningkatkan kesadaran masyarakat mengenai hubungan antara konsumsi alkohol dengan tuberkulosis.
2. Membantu masyarakat yang belum terkena tuberkulosis untuk lebih mengetahui apa tindakan yang sebaiknya mereka lakukan untuk mencegah tuberkulosis.
3. Meningkatkan pengetahuan masyarakat tentang faktor risiko tuberkulosis.
4. Membantu memberikan data masukan atau *input* bagi pihak-pihak atau lembaga-lembaga masyarakat yang membutuhkannya.





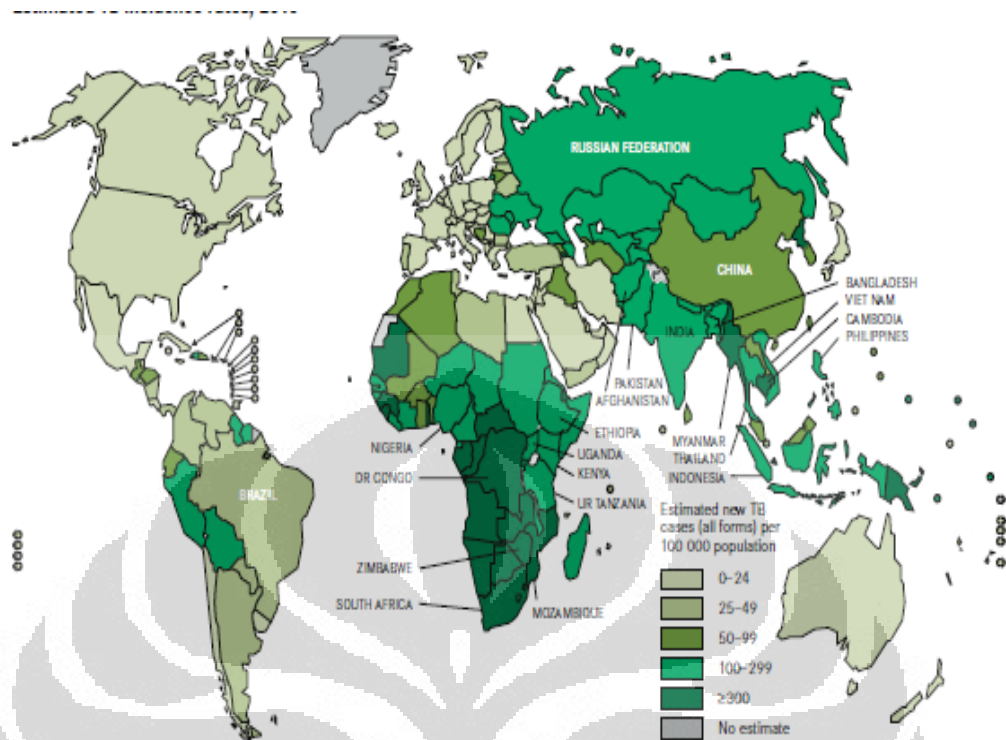
## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Tuberkulosis

#### 2.1.1. Epidemiologi Tuberkulosis di Dunia

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis umumnya menyerang paru, namun dapat juga menyerang bagian tubuh lain. Penyakit ini menyebar melalui udara ketika penderita TB melakukan pengeluaran bakteri, misalnya melalui batuk. Kemungkinan seseorang terinfeksi tuberkulosis jauh lebih tinggi pada pasien dengan imunodefisiensi. Tuberkulosis lebih banyak menyerang pria, dan lebih banyak terdapat pada orang dewasa pada usia produktif; dua pertiga kasus tuberkulosis diperkirakan terjadi pada orang dengan usia 15-59 tahun.<sup>2</sup>

Pada tahun 2010, insiden tuberkulosis di dunia mencapai 8.8 juta kasus, atau 128 kasus per 100.000 populasi.<sup>3</sup> Angka ini mengalami penurunan tiap tahunnya, setelah sebelumnya mencapai 141 kasus per 100.000 populasi pada tahun 2002. Sebagian besar kasus pada tahun 2010 terjadi pada Asia (59%) dan Afrika (26%). Lima negara dengan angka insiden terbanyak pada tahun 2010 adalah India (2-2.5 juta), Cina (0.9-1.2 juta), Afrika Selatan (0.40-0.59 juta), Indonesia (0.37-0.54 juta) dan Pakistan (0.33-0.48 juta).



Gambar 2.1 Perkiraan laju insidensi TB, 2010<sup>2</sup>

Angka kematian akibat tuberkulosis sebesar 95% terjadi pada negara-negara berkembang.<sup>3</sup> Angka kematian TB mencapai 1.1 juta kematian pada pasien tanpa HIV dan 0.35 juta kematian pada pasien dengan HIV. Sejak tahun 2002, angka kejadian terus menurun sebanyak 1.3% setiap tahunnya.<sup>2</sup> Persentase kesembuhan tuberkulosis mencapai angka tertingginya yaitu 87% pada tahun 2009. Sejak tahun 1995 hingga 2010, 55 juta orang telah menjalani pengobatan TB sesuai dengan pendekatan DOTS/strategi Stop TB; 46 juta orang telah sembuh. Pengobatan ini berhasil menyelamatkan 6.8 juta nyawa lebih banyak dibandingkan dengan standar pelayanan pre-DOTS.<sup>3</sup> Antara tahun 1990 dan 2010, prevalensi TB di Cina menurun hingga 50%, angka kematian berkurang 80%, dan insidensi menurun 3.4 % per tahun.<sup>2</sup> Tujuan nomor 6 dari *Millenium Development Goals* (MDG) 2015 yaitu melawan HIV/AIDS, malaria dan penyakit lainnya termasuk TB. Diharapkan proporsi kasus TB yang terdeteksi dan pengobatan dengan DOTS meningkat.<sup>8</sup>

### 2.1.2. Situasi TB di Indonesia

Saat ini Indonesia merupakan negara yang berada pada ranking kelima dengan beban TB tertinggi di dunia. Estimasi prevalensi TB semua kasus adalah sebesar 660,000 (WHO, 2010) dan estimasi insidensi berjumlah 430,000 kasus baru per tahun. Jumlah kematian akibat TB diperkirakan sebesar 61,000 kematian per tahunnya.<sup>9,10</sup>

Berdasarkan Global Tuberculosis Control Tahun 2009 (data tahun 2007), angka prevalensi semua tipe TB sebesar 244 per 100.000 penduduk atau sekitar 565.614 kasus semua tipe TB. Besarnya insidensi semua tipe TB adalah sebesar 228 per 100.000 penduduk atau sekitar 528.063 kasus semua tipe TB. Adapun jumlah insidensi kasus baru TB BTA Positif adalah sebesar 102 per 100.000 penduduk atau sekitar 236.029 kasus baru TB Paru BTA Positif, sedangkan kematian TB adalah sebanyak 39 per 100.000 penduduk atau 250 orang per hari.<sup>11</sup>

### 2.1.3. *Directly Observed Treatment Short Course (DOTS)* di Indonesia

Keberhasilan program DOTS sangatlah penting. Organisasi kesehatan dunia (WHO) menyatakan DOTS sebagai kunci keberhasilan dalam penanggulangan tuberkulosis. Strategi DOTS telah diterapkan di berbagai negara termasuk di Indonesia. Komponen DOTS ada 5, yakni:<sup>8</sup>

- 1) komitmen pemerintah untuk menjalankan program TB nasional,
- 2) penemuan kasus TB dengan pemeriksaan BTA mikroskopis,
- 3) pemberian obat jangka pendek yang diawasi secara langsung dikenal dengan istilah *Directly Observed Therapy (DOT)*,
- 4) pengadaan obat secara berkesinambungan, dan
- 5) *monitoring* serta pencatatan dan pelaporan yang baku/standar.

Pada evaluasi satu dekade DOTS yang dilakukan WHO pada tahun 2005, Indonesia berhasil mencapai target internasional untuk pengendalian TB. Indonesia melaporkan tingkat deteksi kasus 68% pada tahun 2005 dan tingkat keberhasilan 87% untuk kasus kohort tahun 2004. Perkembangan strategi pengendalian TB tidak terlepas dari komitmen politik dan kepemimpinan

pemerintah yang mendukung penanggulangan TB sejak tahun 1999. Terdapat tiga kunci utama dalam keberhasilan Indonesia mencapai target tahun 2005. Pertama, penyediaan dan penganggaran dana yang baik dalam rencana strategis 5 tahun. Dengan perencanaan yang baik tersebut dapat menarik donor yang mau menghibahkan dana untuk pengembangan program DOTS, termasuk dua hibah dari dana Global untuk memerangi AIDS, TB, dan malaria. Kedua, NTP (*National Tuberculosis Program*) difokuskan pada pengembangan sumber daya manusia dan pelatihan berkesinambungan melalui hibah donor bilateral. Program pelatihan berkesinambungan ini dimulai pada akhir 2000, diikuti oleh berbagai staf medis. Dalam waktu 2 tahun, lebih dari 5.000 (34,7%) dokter dan perawat di tingkat puskesmas dilatih dari total ekspektasi peserta 14 474. Kementerian kesehatan melaporkan bahwa 98% dari staf TB di puskesmas dan sekitar 24% dari staf TB di rumah sakit telah dilatih dalam program DOTS. Pelatihan dilakukan oleh seorang trainer mulai dari tingkat regional yang mengawasi perencanaan dan koordinasi kegiatan pelatihan. Pusat pelatihan di kabupaten bertindak sebagai katalis dan titik acuan sesuai dengan pedoman dan kurikulum. Dengan dana dari dana Global, *trainer* ahli ditempatkan secara berkala di puskesmas-puskesmas. Selain itu, koordinator pelatihan juga ditempatkan di NTP dan kebanyakan propinsi. Ketiga, kapasitas manajemen telah diperkuat di semua tingkat pelayanan kesehatan, dengan membangun tim DOTS provinsi dan mendesentralisasi dana Global.<sup>12</sup>

#### **2.1.4. Tantangan Penanggulangan TB**

*Multidrug Resistance Tuberculosis TB* (atau TB-MDR ) adalah salah satu jenis resistensi bakteri TB terhadap minimal dua obat anti TB lini pertama, yaitu Isoniazid dan Rifampisin yang merupakan dua obat TB yang paling efektif.<sup>13,14</sup> Resistensi obat terjadi akibat penggunaan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) yang tidak tepat dosis pada pasien yang masih sensitif terhadap rejimen OAT. Ketidakesuaian ini bisa ditimbulkan oleh berbagai sebab seperti karena pemberian rejimen yang tidak tepat oleh tenaga kesehatan atau karena kegagalan dalam memastikan pasien menyelesaikan seluruh tahapan

pengobatan. Dengan demikian, kejadian resistensi obat banyak meningkat di wilayah dengan kendali program TB yang kurang baik.<sup>14</sup>

TB-MDR menjadi tantangan baru dalam program pengendalian TB karena penegakan diagnosis yang sulit, tingginya angka kegagalan terapi dan kematian. Diperkirakan prevalensi TB-MDR di Indonesia pada tahun 2004 adalah sebesar 8.900 kasus. Dua persen kasus TB-MDR diperkirakan berasal dari kasus TB baru dan 14,7% dari kasus TB yang mendapatkan pengobatan ulang. Perkiraan ini mendekati temuan survei resistensi obat pertama di Indonesia yang dilaksanakan di Provinsi Jawa Tengah pada tahun 2006. Survey ini menghasilkan proporsi TB-MDR sebesar 1,8% dari kasus TB baru dan 16,7% dari kasus TB yang mendapatkan pengobatan ulang.<sup>13</sup>

#### **2.1.5. Etiologi dan Patogenesis Tuberkulosis**

Tuberkulosis merupakan infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* atau *M. bovis* dan *M. africanum* pada beberapa kasus yang lebih jarang.<sup>15</sup> Basil tuberkel dapat hidup dorman dalam jaringan untuk bertahun-tahun. Infeksi terjadi ketika seseorang membawa basil tuberkel dalam tubuhnya, tetapi saat itu jumlah bakteri terbatas dan hidup secara dorman. Keadaan infeksi ini dikontrol oleh sistem imun sehingga penyakit TB tidak terjadi.

Keadaan TB terjadi bila salah satu organ atau lebih memperlihatkan tanda dan gejala yang merupakan penanda adanya multiplikasi basil tuberkel dan penurunan sistem imun. Penyebaran TB terjadi melalui transmisi dari manusia ke manusia saat batuk. Saat batuk terjadi ekskresi sekitar 3000 droplet berdiameter 5 $\mu$ m yang mengandung banyak basil tuberkel di dalamnya. Cahaya matahari dapat membunuh basil tuberkel dalam 5 menit pajanan. Tetapi di tempat yang gelap, tanpa pajanan matahari, basil tuberkel dapat bertahan lebih lama. Oleh sebab itu penyebaran banyak terjadi di ruangan tertutup.

Infeksi primer terjadi pada seseorang yang belum pernah terpajan basil tuberkel. Pada pajanan pertama melalui droplet dengan basil tuberkel yang terinhalasi akan terjadi multiplikasi basil tuberkel dalam paru-paru sehingga membentuk fokus Ghon. Disamping itu, sistem limfatik akan membawa basil

ke hilus nodus limfe. Pembentukan fokus ghon dan limfadenopati hilus merupakan kompleks primer yang menandakan infeksi. Respon imun terbentuk 4-6 minggu setelah infeksi primer. Pada infeksi TB respon imun yang berperan adalah respon imun tipe lambat yang melibatkan imunitas selular (limfosit). Jumlah basil dan kekuatan sistem imun menentukan kejadian TB. Pada sistem imun yang adekuat terjadi penghambatan multiplikasi basil. Meskipun demikian beberapa basil masih hidup dorman dalam jaringan. Pada sistem imun yang kurang adekuat, basil tetap bermultiplikasi sehingga penyakit TB dapat terbentuk dalam beberapa bulan.

Setelah infeksi primer, seseorang akan memasuki periode laten TB.<sup>1</sup> Periode laten ini dapat berlangsung beberapa bulan hingga beberapa tahun. TB sekunder terjadi apabila terdapat reaktivasi basil tuberkel yang dormant yang berasal dari infeksi primer atau reinfeksi. Penyebab reaktivasi adalah melemahnya sistem imun, yang salah satunya di picu oleh HIV. Respon imun pasien terhadap reaktivasi TB (dengan jumlah basil yang lebih banyak) menyebabkan lesi patologis yang ditandai dengan lesi terlokalisir, kerusakan jaringan luas, dan kavitasi. TB sekunder biasanya menyerang paru-paru, tetapi pada beberapa kasus dapat mengenai berbagai bagian tubuh. Seseorang dengan penyakit TB ini memiliki sputum yang positif. Oleh sebab itu dalam komunitas, pasien dengan gejala demikian menjadi sumber infeksi dalam komunitas.

#### **2.1.6. Manifestasi Klinis Tuberkulosis**

Gejala klinis TB dapat dibagi menjadi dua golongan, yaitu gejala lokal dan gejala sistemik. Bila organ yang terkena adalah paru maka gejala lokal ialah gejala respiratori (gejala lokal sesuai organ yang terlibat).<sup>16</sup>

##### Gejala respiratori<sup>16-18</sup>

1. Batuk  $\geq$  2 minggu. Gejala batuk baru timbul apabila proses penyakit telah melibatkan bronkus. Batuk mula-mula terjadi oleh karena iritasi bronkus, selanjutnya akibat adanya peradangan pada bronkus, batuk akan menjadi produktif. Batuk produktif tersebut berguna untuk membuang produk-

produk ekskresi peradangan.

2. Batuk darah, yang terjadi akibat pecahnya pembuluh darah. Berat atau ringannya batuk darah yang timbul tergantung dari besar kecilnya pembuluh darah yang pecah.
3. Sesak napas, terutama ditemukan pada derajat penyakit yang lebih lanjut dengan kerusakan paru yang cukup luas.
4. Nyeri dada, timbul apabila melibatkan sistem persarafan yang terdapat di pleura.

Gejala respiratori tersebut sangat bervariasi, mulai dari asimtomatik sampai gejala yang cukup berat tergantung dari luas lesi. Kadang pasien terdiagnosis pada saat pemeriksaan kesehatan rutin (*medical check up*). Bila bronkus belum terlibat dalam proses penyakit, mungkin tidak ada gejala batuk. Batuk yang pertama terjadi karena iritasi bronkus dan batuk selanjutnya diperlukan untuk membuang dahak ke luar.

#### Gejala sistemik<sup>16-18</sup>

1. Demam, merupakan gejala pertama dari TB paru. Biasanya demam timbul pada sore dan malam hari, disertai keringat mirip demam influenza yang segera mereda. Demam tersebut hilang timbul dan makin lama makin panjang masa serangannya. Demam dapat mencapai suhu 40° C.
2. Gejala sistemik lainnya adalah malaise, berupa rasa tidak enak badan, pegal-pegal, nafsu makan berkurang, berat badan menurun, sakit kepala, dan mudah lelah.

#### Gejala TB ekstraparu<sup>16-18</sup>

Gejala TB ekstraparu tergantung dari organ yang terlibat, misalnya pada limfadenitis TB akan terjadi pembesaran yang lambat dan tidak nyeri dari KGB. Pada meningitis TB, akan terlihat gejala meningitis, sementara pada pleuritis TB terdapat gejala sesak napas dan kadang nyeri dada pada sisi yang rongga pleuranya terdapat cairan.

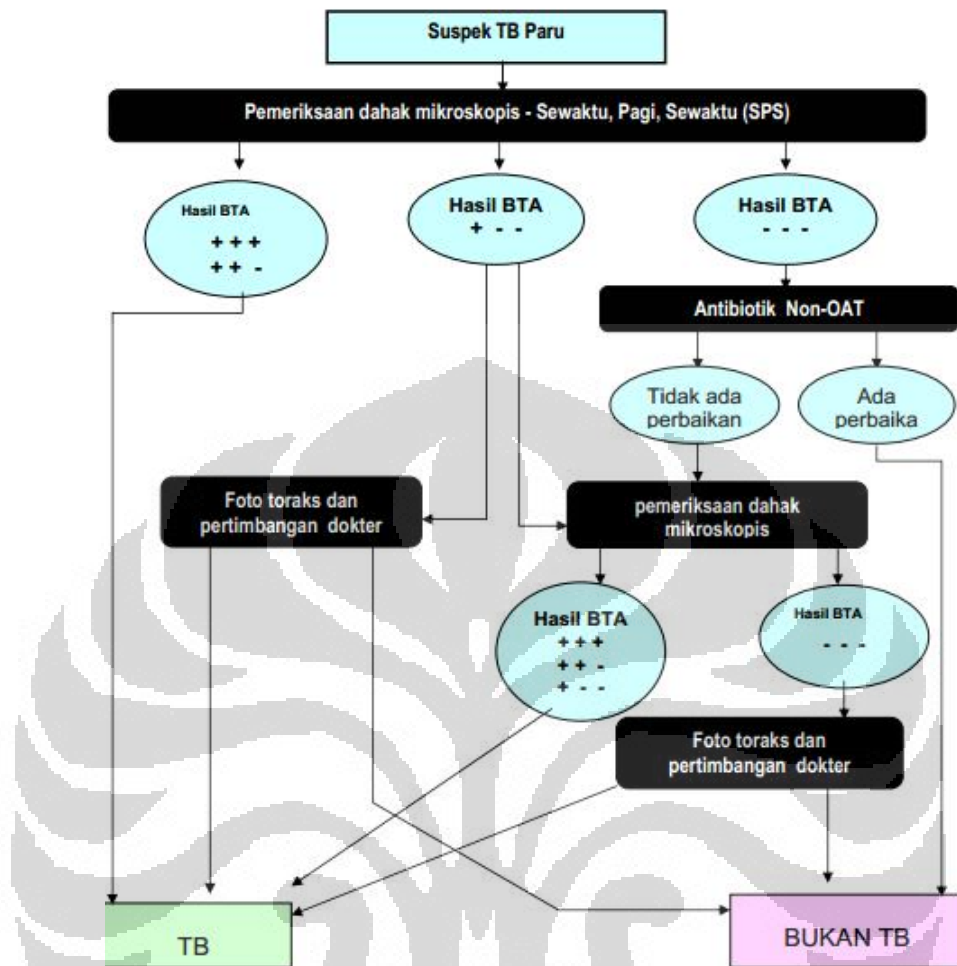
Berikut adalah persentase manifestasi TB pada pasien HIV/AIDS:<sup>17</sup>

TB paru	80%
TB ekstra paru	38,46%
– limfadenopati hilus/mediastinum	10.77%
– limfadenopati ekstra toraks	6.9%
– efusi pleura	13.85%
– TB milier	3.85%
– Meningitis	1.54%
– Asites	0.77%
– Efusi pericardial	0.77%
TB paru (tunggal)	61.54%
TB ekstra paru (tunggal)	20%
TB paru dan ekstraparu	18.46%

### 2.1.7. Diagnosis dan Tatalaksana Tuberkulosis

Diagnosis utama TB paru didasarkan pada pemeriksaan sputum basil tahan asam (BTA). Semua suspek TB diperiksa tiga spesimen dahaknya dalam waktu dua hari, yaitu sewaktu-pagi-sewaktu (SPS). Pada program TB nasional, penemuan BTA melalui pemeriksaan dahak mikroskopis merupakan diagnosis utama. Pemeriksaan lain seperti foto toraks, biakan, dan uji kepekaan dapat digunakan sebagai penunjang diagnosis sepanjang sesuai dengan indikasinya. Tidak dibenarkan mendiagnosis TB hanya berdasarkan pemeriksaan foto toraks saja, karena tidak selalu memberikan gambaran yang khas pada TB paru, sehingga sering terjadi *overdiagnosis*.





Gambar 2.2 Alur diagnosis TB Paru<sup>8</sup>

Tatalaksana pasien TB mencakup penemuan pasien TB dan pengobatan yang dikelola dengan menggunakan strategi DOTS. Kegiatan penemuan pasien terdiri dari penjarangan suspek, diagnosis, penentuan klasifikasi penyakit, dan tipe pasien. Penemuan pasien merupakan langkah pertama dalam kegiatan program penanggulangan TB. Penemuan dan penyembuhan TB menular secara bermakna akan dapat menurunkan kesakitan dan kematian akibat TB, penularan TB di masyarakat, dan sekaligus merupakan kegiatan pencegahan penularan TB yang paling efektif di masyarakat.<sup>19</sup>

Strategi penemuan meliputi:

- Penemuan pasien TB dilakukan secara pasif dengan promosi aktif. Penjarangan tersangka pasien dilakukan di UPK, didukung dengan penyuluhan secara aktif, baik oleh petugas kesehatan maupun masyarakat untuk meningkatkan cakupan penemuan tersangka pasien TB
- Pemeriksaan terhadap kontak pasien TB, terutama mereka yang BTA positif dan pada keluarga anak yang menderita TB yang menunjukkan gejala sama, harus diperiksa sputumnya
- Penemuan secara aktif dari rumah ke rumah dianggap tidak efektif biaya

Sementara itu, tujuan pengobatan TB adalah:

- Menyembuhkan pasien dan mengembalikan kualitas hidup dan produktivitas
- Mencegah kematian karena penyakit TB aktif atau efek lanjutannya
- Mencegah kekambuhan
- Mengurangi transmisi atau penularan kepada yang lain
- Mencegah terjadinya resistensi obat serta penularannya

Obat Anti Tuberkulosis (OAT) lini pertama:

- Isoniazid
- Rifampisin
- Pirazinamid
- Etambutol
- Streptomisin

OAT lini kedua adalah:

- Kanamisin
- Kapreomisin
- Amikasin
- Kuinolon
- Sikloserin
- Etionamid/protionamid
- Para-amino salisilat

Pengembangan pengobatan TB paru yang efektif merupakan hal yang penting untuk menyembuhkan pasien dan menghindari resistensi. Pengembangan strategi DOTS menjadi prioritas utama WHO untuk mengontrol epidemi TB. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUALTD) menyarankan untuk mengganti kemasan dosis tunggal menjadi kombinasi dosis tetap untuk pengobatan TB primer pada tahun 1998. Keuntungan penggantian ini, antara lain:

- Mengurangi kesalahan dalam penulisan resep
- Distribusi dan monitor kebutuhan obat lebih mudah
- Biaya produksi dapat berkurang
- Lebih mudah untuk mengevaluasi respon pengobatan

Tabel 2.1 Jenis dan Dosis OAT<sup>19</sup>

Drug	Recommended dose			
	Daily		3 times per week	
	Dose and range (mg/kg body weight)	Maximum (mg)	Dose and range (mg/kg body weight)	Daily maximum (mg)
Isoniazid	5 (4–6)	300	10 (8–12)	900
Rifampicin	10 (8–12)	600	10 (8–12)	600
Pyrazinamide	25 (20–30)	–	35 (30–40)	–
Ethambutol	15 (15–20)	–	30 (25–35)	–
Streptomycin <sup>a</sup>	15 (12–18)	–	15 (12–18)	1000

<sup>a</sup> Patients aged over 60 years may not be able to tolerate more than 500–750 mg daily, so some guidelines recommend reduction of the dose to 10 mg/kg per day in patients in this age group (2). Patients weighing less than 50 kg may not tolerate doses above 500–750 mg daily (*WHO Model Formulary 2008*, [www.who.int/selection\\_medicines/list/en/](http://www.who.int/selection_medicines/list/en/)).

Paduan OAT yang digunakan oleh Program Nasional Penanggulangan Tuberkulosis di Indonesia:

- **Kategori 1:** 2HRZE/4H3R3
- **Kategori 2:** 2HRZES/HRZE/5(HR)3E3
- **Paduan OAT sisipan:** HRZE

Pengobatan TB standar dibagi menjadi:

## 1. Kategori 1

Paduan OAT ini diberikan untuk pasien baru:

- Pasien baru TB paru BTA positif
- Pasien TB paru BTA negatif foto toraks positif
- Pasien TB ekstra paru

Tabel 2.2. Dosis paduan OAT KDT kategori 1: 2HRZE/4H3R3<sup>19</sup>

Berat badan (kg)	Fase intensif (tiap hari selama 56 hari)	Fase lanjutan (3 kali seminggu selama 16 minggu)
	(RHZE) (dalam mg)	(RH) (dalam mg)
	150/75/400/275	150/150
30-37	2 tab 4KDT	2 tab 2KDT
38-54	3 tab 4KDT	3 tab 2KDT
55-70	4 tab 4KDT	4 tab 2KDT
>71	5 tab 4KDT	5 tab 2KDT

## 2. Kategori 2:

Paduan OAT ini diberikan untuk pasien BTA positif yang telah diobati sebelumnya:

- Pasien kambuh
- Pasien gagal
- Pasien dengan pengobatan setelah putus berobat

Tabel 2.3. Dosis paduan OAT KDT kategori 2<sup>19</sup>

Berat badan (kg)	Fase intensif (tiap hari)	Fase lanjutan (3 kali seminggu)
	RHZE (150/75/400/275) + S	RH (150/150) +E(400)
	Selama 56 hari	Selama 20 minggu
	Selama 28 hari	

30-37	2 tab 4KDT + 500mg streptomisin inj.	2 tab 4KDT	2 tab 2KDT+2tab etambutol
38-54	3 tab 4KDT+ 500mg streptomisin inj.	3 tab 4KDT	3 tab 2KDT+2tab etambutol
55-70	4 tab 4KDT+ 500mg streptomisin inj.	4 tab 4KDT	4 tab 2KDT+2tab etambutol
>71	5 tab 4KDT+ 500mg streptomisin inj.	5 tab 4KDT	5 tab 2KDT+2tab etambutol

### 3. OAT sisipan (HRZE)

Paduan OAT ini diberikan kepada pasien BTA positif yang pada akhir pengobatan intensif masih tetap BTA positif. Paket sisipan KDT adalah sama seperti paduan paket untuk tahap intensif kategori 1 yang diberikan selama sebulan (28 hari).

Berat badan (kg)	Fase intensif (tiap hari selama 28 hari)
	RHZE (150/75/400/275)
30-37	2 tab 4KDT
38-54	3 tab 4KDT
55-70	4 tab 4KDT
>71	5 tab 4KDT

Tuberkulosis paru dan ekstraparu diobati dengan regimen pengobatan yang sama dan lama pengobatan berbeda, yaitu:

- TB meningitis, lama pengobatan 9-12 bulan karena berisiko kecacatan dan mortalitas. Etambutol sebaiknya digantikan dengan streptomisin.
- TB tulang dan limfadenitis TB, lama pengobatan 9 bulan
- Kortikosteroid diberikan pada TB meningitis dan TB perikarditis

### 2.1.8. Evaluasi Pengobatan Tuberkulosis

Evaluasi pasien meliputi evaluasi klinik, bakteriologik, radiologik, dan efek samping obat, serta evaluasi keteraturan berobat.<sup>19</sup>

- Evaluasi klinik
  - Pasien dievaluasi setiap 2 minggu pada 1 bulan pertama pengobatan selanjutnya setiap 1 bulan
  - Evaluasi terhadap respons pengobatan dan ada tidaknya efek samping obat serta ada tidaknya komplikasi penyakit
  - Evaluasi klinik meliputi keluhan, berat badan, pemeriksaan fisik.
- Evaluasi bakteriologik (0 - 2 - 6 /9 bulan pengobatan)
  - Tujuan untuk mendeteksi ada tidaknya konversi dahak
  - Pemeriksaan & evaluasi pemeriksaan mikroskopik
    - Sebelum pengobatan dimulai
    - Setelah 2 bulan pengobatan (setelah fase intensif)
    - Pada akhir pengobatan
  - Bila ada fasilitas biakan, dilakukan pemeriksaan biakan dan uji resistensi tuberculosis
- Evaluasi radiologik (0 - 2 – 6/9 bulan pengobatan)
 

Pemeriksaan dan evaluasi foto toraks dilakukan pada:

  - Sebelum pengobatan
  - Setelah 2 bulan pengobatan (kecuali pada kasus yang juga dipikirkan kemungkinan keganasan dapat dilakukan 1 bulan pengobatan)
  - Pada akhir pengobatan
- Evaluasi efek samping secara klinik

- Bila mungkin sebaiknya dari awal diperiksa fungsi hati, fungsi ginjal dan darah lengkap
  - Fungsi hati: SGOT,SGPT, bilirubin; fungsi ginjal : ureum, kreatinin, dan gula darah , serta asam urat untuk data dasar penyakit penyerta atau efek samping pengobatan
  - Asam urat diperiksa bila menggunakan pirazinamid
  - Pemeriksaan visus dan uji buta warna bila menggunakan etambutol (bila ada keluhan)
  - Pasien yang mendapat streptomisin harus diperiksa uji keseimbangan dan audiometri (bila ada keluhan)
  - Pada anak dan dewasa muda umumnya tidak diperlukan pemeriksaan awal tersebut. Yang paling penting adalah evaluasi klinik kemungkinan terjadi efek samping obat. Bila pada evaluasi klinik dicurigai terdapat efek samping, maka dilakukan pemeriksaan laboratorium untuk memastikannya dan penanganan efek samping obat sesuai pedoman.
- **Evaluasi keteraturan berobat**  
Yang tidak kalah pentingnya adalah evaluasi keteraturan berobat dan diminum / tidaknya obat tersebut. Dalam hal ini maka sangat penting penyuluhan atau pendidikan mengenai penyakit dan keteraturan berobat. Penyuluhan atau pendidikan dapat diberikan kepada pasien, keluarga dan lingkungannya. Ketidakteraturan berobat akan menyebabkan timbulnya masalah resistensi.
  - **Evaluasi pasien yang telah sembuh**  
Pasien TB yang telah dinyatakan sembuh tetap dievaluasi minimal dalam 2 tahun pertama setelah sembuh, hal ini dimaksudkan untuk mengetahui kekambuhan. Hal yang dievaluasi adalah mikroskopik BTA dahak dan foto toraks. Mikroskopik BTA dahak dilakukan 3, 6, 12 dan 24 bulan (sesuai indikasi/bila ada gejala) setelah dinyatakan sembuh. Evaluasi foto toraks dilakukan 6, 12, 24 bulan setelah dinyatakan sembuh.

Tabel 2.4. Definisi kasus hasil pengobatan<sup>19</sup>

<b>Hasil</b>	<b>Definisi</b>
<b>Sembuh</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasien dengan hasil sputum BTA atau kultur positif sebelum pengobatan, dan hasil pemeriksaan sputum BTA atau kultur negatif pada akhir pengobatan serta sedikitnya satu kali pemeriksaan sputum sebelumnya negatif</li> <li>• Pada foto toraks, gambaran radiologi serial (minimal 2 bulan) tetap sama/perbaikan</li> <li>• Bila ada fasilitas biakan, maka kriteria ditambah biakan negatif</li> </ul>
<b>Pengobatan lengkap</b>	Pasien yang telah menyelesaikan pengobatan tetapi tidak memiliki hasil pemeriksaan sputum atau kultur pada akhir pengobatan
<b>Gagal pengobatan</b>	Pasien dengan hasil sputum atau kultur positif pada bulan kelima atau lebih dalam pengobatan
<b>Meninggal</b>	Pasien yang meninggal dengan apapun penyebabnya selama dalam pengobatan
<b>Lalai berobat</b>	Pasien dengan pengobatan terputus dalam waktu dua bulan berturut-turut atau lebih
<b>Pindah</b>	Pasien yang pindah ke unit (pencatatan dan pelaporan) berbeda dan hasil pengobatan belum diketahui
<b>Pengobatan sukses/berhasil</b>	Jumlah pasien yang sembuh ditambah pengobatan lengkap



## 2.2. Diabetes Melitus

### 2.2.1. Epidemiologi

Pada tahun 2000-2025 diperkirakan bahwa jumlah masyarakat dunia akan meningkat dari 4 milyar menjadi 5.5 milyar jiwa, dimana 60%-nya berasal dari negara berkembang. Jumlah orang dewasa dengan diabetes mellitus (DM) di dunia diperkirakan juga akan meningkat dari 150 juta pada tahun 2000 menjadi 300 juta pada tahun 2025. Pada negara industri, jumlah penderita diabetes akan meningkat sepertiganya, sedangkan pada negara berkembang akan meningkat setengahnya. Di Indonesia sendiri, WHO memperkirakan bahwa pada tahun 2030, akan ada sekitar 21,3 juta penduduk Indonesia yang menderita penyakit diabetes mellitus bila tidak dilakukan pencegahan yang baik. Saat ini, berdasarkan survey WHO tahun 2001, jumlah penderita diabetes di Indonesia ada sekitar 17 juta (8.6 % dari keseluruhan jumlah penduduk) atau menduduki urutan terbesar ke-4 di dunia setelah India, Cina, dan Amerika Serikat. Secara epidemiologi, diabetes seringkali tidak terdeteksi dan dikatakan onsetnya adalah 7 tahun sebelum diagnosis ditegakkan, sehingga morbiditas dan mortalitas dini terjadi pada kasus yang tidak terdeteksi dini.<sup>21</sup>

### 2.2.2. Definisi

Pada tahun 1999, WHO mendefinisikan DM sebagai suatu kelainan metabolik dengan berbagai etiologi, ditandai dengan adanya hiperglikemia kronik dengan gangguan pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, yang terjadi akibat defek dari sekresi insulin, kerja insulin, maupun keduanya. Efek yang diakibatkan oleh DM meliputi kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kerusakan dari berbagai organ.<sup>22,23</sup> Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2010, diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya.<sup>1</sup>

### 2.2.3. Diagnosis dan Klasifikasi

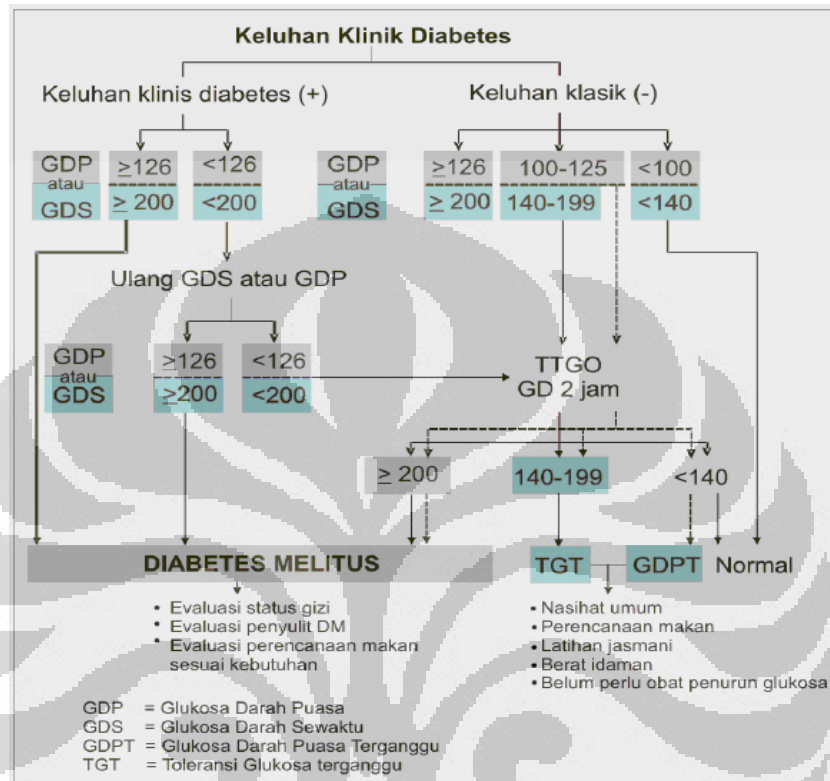
Diagnosis diabetes pada individu yang asimtomatik tidak boleh ditegakkan hanya dari kadar glukosa yang abnormal pada sekali pemeriksaan. Diagnosisnya DM sendiri harus didasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah. Ada perbedaan antara uji diagnostik DM dan pemeriksaan penyaring. Uji diagnostik DM dilakukan pada mereka yang menunjukkan gejala/tanda DM, sedangkan pemeriksaan penyaring bertujuan untuk mengidentifikasi mereka yang tidak bergejala, namun mempunyai faktor risiko DM. Pemeriksaan penyaring dilakukan pada kelompok dengan salah satu risiko DM, seperti:<sup>24</sup>

- Usia > 45 tahun
- Berat badan dengan IMT >23kg/m<sup>2</sup>
- Hipertensi grade 1
- Riwayat DM pada keluarga
- Riwayat abortus berulang, melahirkan bayi cacat atau BB lahir bayi >4000 gram
- HDL ≤ 35 mg/dl dan atau trigliserida ≥ 250 mg/dl

Pemeriksaan penyaring berguna untuk menjarang pasien DM, toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT), sehingga dapat ditentukan langkah yang tepat untuk mereka. Pasien dengan TGT dan GDPT merupakan tahapan sementara menuju DM. Setelah 5-10 tahun kemudian, 1/3 kelompok TGT akan berkembang menjadi DM.<sup>24</sup>

Diagnosis klinis DM umumnya akan dipikirkan bila terdapat keluhan khas DM berupa poliuria, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebelumnya. Keluhan lain yang dikemukakan pasien adalah lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita. Jika keluhan khas, pemeriksaan glukosa darah sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dl sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Hasil pemeriksaan GDS ≥126 mg/dl juga digunakan untuk patokan diagnosis DM. Untuk kelompok tanpa keluhan khas DM, hasil pemeriksaan glukosa darah yang baru satu kali saja abnormal, belum cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Diperlukan pemastian lebih lanjut dengan mendapat sekali lagi angka

abnormal, baik kadar GDS  $\geq 126$  mg/dl, kadar GDS  $\geq 200$  mg/dl pada hari yang lain, atau dari hasil tes toleransi glukosa oral (TTGO) didapatkan kadar glukosa darah pasca pembebanan  $\geq 200$  mg/dl.<sup>24</sup>



Gambar 2.3. Alur diagnostik DM<sup>24</sup>

Klasifikasi DM didasarkan pada faktor penyebabnya. Terdapat dua tipe utama dari DM, yaitu tipe 1 (*insulin dependent*), dan tipe 2 (*non-insulin dependent*). Pada DM tipe 1 terjadi destruksi dari sel  $\beta$  pankreas dan rentan terhadap terjadinya ketoacidosis. DM tipe 1 kemungkinan besar disebabkan oleh suatu proses autoimun, maupun idiopatik. DM tipe 2 terjadi akibat dari defek dari sekresi insulin maupun adanya suatu resistensi insulin atau gabungan keduanya. DM tipe 2 tidak mempunyai hubungan dengan HLA, virus, atau autoimunitas dan biasanya mempunyai sel beta yang masih berfungsi, sering memerlukan insulin tetapi tidak bergantung seumur hidup.<sup>23,24</sup>

Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Autoimun</li> <li>▪ Idiopatik</li> </ul>
Tipe 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin</li> </ul>
Tipe lain	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Defek genetik fungsi sel beta</li> <li>▪ Defek genetik kerja insulin</li> <li>▪ Penyakit eksokrin pankreas</li> <li>▪ Endokrinopati</li> <li>▪ Karena obat atau zat kimia</li> <li>▪ Infeksi</li> <li>▪ Sebab imunologi yang jarang</li> <li>▪ Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM</li> </ul>
Diabetes melitus gestasional	

Gambar 2.4. Klasifikasi Diabetes Mellitus<sup>24</sup>

#### 2.2.4 Komplikasi dan Tatalaksana

Komplikasi yang mungkin dapat timbul pada pasien dengan DM meliputi komplikasi akut dan kronik. Ketoasidosis diabetik (DKA) dan *hyperglycemic hyperosmolar state* (HHS) merupakan komplikasi akut diabetes. DKA dulunya diketahui hanya terjadi pada DM tipe 1, namun ternyata kondisi tersebut dapat pula terjadi pada pasien DM tipe lain. HHS sendiri paling sering terjadi pada pasien DM tipe 2. Kedua kelainan ini pada dasarnya berkaitan dengan kondisi defisiensi insulin absolut dan relatif, hilangnya volume plasma, dan abnormalitas sistem asam basa. DKA dan HHS terjadi muncul bersamaan dengan adanya kondisi hiperglikemia, dengan atau tanpa ketosis. Yang perlu menjadi perhatian adalah bahwa kedua kondisi ini merupakan suatu kondisi kegawatdaruratan yang memerlukan penanganan segera.<sup>23</sup>

Tabel 2.5. Nilai laboratorik pada DKA dan HHS<sup>23</sup>

	DKA	HHS
Glucose, <sup>a</sup> mmol/L (mg/dL)	13.9–33.3 (250–600)	33.3–66.6 (600–1200)
Sodium, meq/L	125–135	135–145
Potassium <sup>a</sup>	Normal to ↑	Normal
Magnesium <sup>a</sup>	Normal <sup>b</sup>	Normal
Chloride <sup>a</sup>	Normal	Normal
Phosphate <sup>a</sup>	↓	Normal
Creatinine	Slightly ↑	Moderately ↑
Osmolality (mOsm/mL)	300–320	330–380
Plasma ketones <sup>a</sup>	++++	+/-
Serum bicarbonate, <sup>a</sup> meq/L	<15 meq/L	Normal to slightly ↓
Arterial pH	6.8–7.3	>7.3
Arterial P <sub>CO<sub>2</sub></sub> , <sup>a</sup> mmHg	20–30	Normal
Anion gap <sup>a</sup> [Na - (Cl + HCO <sub>3</sub> )]	↑	Normal to slightly ↑

Komplikasi kronik pada DM dapat melibatkan berbagai organ dan merupakan faktor penyebab mortalitas dan morbiditas pada pasien DM. Komplikasi kronik yang mungkin terjadi dibagi menjadi dua, yaitu vaskular dan non-vaskular. Komplikasi vaskular pada DM dibagi lagi menjadi kelainan mikrovaskular (retinopati, neuropati, dan nefropati) dan makrovaskular (penyakit arteri koroner, penyakit arteri perifer, dan gangguan cerebrovaskular). Komplikasi non-vaskular antara lain gastroparesis, infeksi, dan perubahan pada kulit. Diabetes dalam jangka waktu lama juga dikaitkan dengan turunnya fungsi pendengaran.<sup>23</sup>

Tabel 2.6. Komplikasi kronik DM<sup>23</sup>

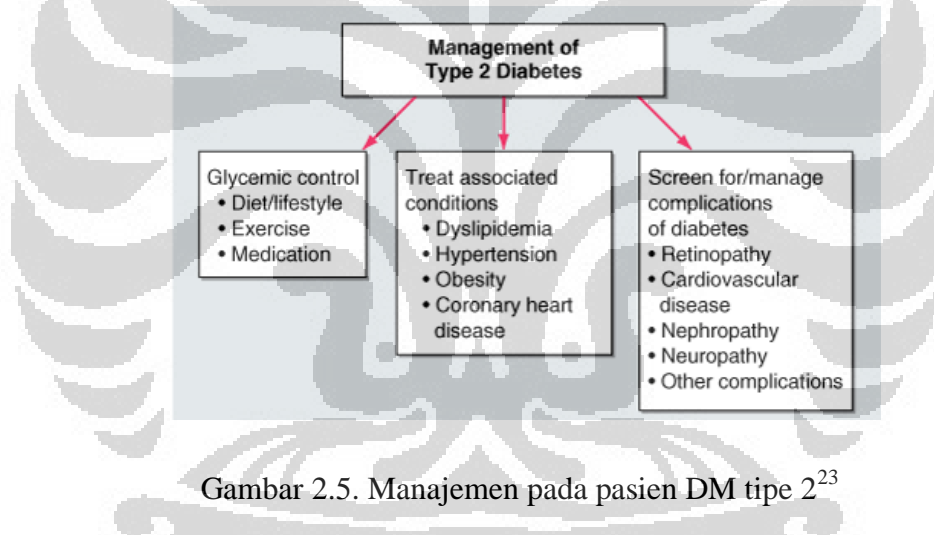
Microvascular
Eye disease
Retinopathy (nonproliferative/proliferative)
Macular edema
Neuropathy
Sensory and motor (mono- and polyneuropathy)
Autonomic
Nephropathy
Macrovascular
Coronary artery disease
Peripheral arterial disease
Cerebrovascular disease
Other
Gastrointestinal (gastroparesis, diarrhea)
Genitourinary (uropathy/sexual dysfunction)
Dermatologic
Infectious
Cataracts
Glaucoma
Periodontal disease

Risiko terjadinya komplikasi kronik meningkat seiring dengan semakin lamanya durasi kondisi hiperglikemia, dan umumnya muncul pada dekade ke dua pada pasien dengan kondisi hiperglikemia. DM tipe 2 mempunyai periode hiperglikemia asimtomatik yang lama, sehingga banyak pasien yang sudah memiliki komplikasi saat diagnosis ditegakkan. Selain dari durasi kondisi hiperglikemia yang terjadi, peranan genetik juga dikatakan berperan pada terjadinya berbagai macam komplikasi kronik tersebut.<sup>23</sup>

Langkah pertama dalam mengelola diabetes mellitus selalu dimulai dengan pendekatan non-farmakologis, yaitu berupa perencanaan makan/terapi nutrisi medik, kegiatan jasmani dan penurunan berat badan bila didapat berat badan lebih atau obes. Bila dengan langkah-langkah tersebut sasaran pengendalian diabetes belum tercapai, maka dilanjutkan dengan penggunaan

obat atau intervensi farmakologis. Dalam melakukan pemilihan intervensi farmakologis perlu diperhatikan titik kerja obat sesuai dengan macam-macam penyebab terjadinya hiperglikemia. Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat penurun kadar glukosa dibagi menjadi obat yang meningkatkan sekresi insulin, menurunkan produksi glukosa, meningkatkan sensitivitas insulin, dan meningkatkan kerja GLP-1. Obat penurun kadar glukosa (kecuali  $\alpha$ -glucosidase inhibitors dan amylin analogue) tidak efektif pada DM tipe 1 dan DM tipe 2 yang berat. Pada beberapa kasus, insulin dipakai sebagai terapi awal sebelum beralih ke obat jenis lain.<sup>23,24</sup>

Pada kegawatan seperti DKA dan HHS, intervensi farmakologis dapat langsung dilakukan dengan pemberian insulin.



Gambar 2.5. Manajemen pada pasien DM tipe 2<sup>23</sup>

Tabel 2.7. Rekomendasi nutrisi pada pasien DM<sup>23</sup>

Fat
20–35% of total caloric intake
Saturated fat < 7% of total calories
<200 mg/day of dietary cholesterol
Two or more servings of fish/week provide $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids
Minimal trans fat consumption
Carbohydrate
45–65% of total caloric intake (low-carbohydrate diets are not recommended)
Amount and type of carbohydrate important <sup>b</sup>
Sucrose-containing foods may be consumed with adjustments in insulin dose
Protein
10–35% of total caloric intake (high-protein diets are not recommended)
Other components
Fiber-containing foods may reduce postprandial glucose excursions
Nonnutrient sweeteners

Tujuan terapi pasien DM tipe 1 dan 2, adalah untuk: (1) mengeliminasi gejala yang berkaitan dengan kondisi hiperglikemia, (2) mengurangi atau menghilangkan komplikasi vaskular dan non-vaskular jangka panjang, (3) sebisa mungkin membantu pasien mencapai kualitas hidup yang terbaik. Untuk mencapai tujuan ini, perlu ditentukan terlebih dahulu kadar glukosa darah yang ingin dicapai, dan edukasi pasien tentang tatalakan baik farmakologis maupun non-farmakologis yang akan dilakukan. Gejala diabetes umumnya membaik saat kadar glukosa plasma < 200 mg/dl, oleh karena itu pengobatan pada pasien DM lebih ditujukan untuk mencapai tujuan 2 dan 3.<sup>23</sup>

Tabel 2.8. Target pengobatan pada pasien dewasa dengan DM<sup>23</sup>

Index	Goal
Glycemic control <sup>b</sup>	
A1C	<7.0 <sup>c</sup>
Preprandial capillary plasma glucose	5.0–7.2 mmol/L (90–130 mg/dL)
Peak postprandial capillary plasma glucose	<10.0 mmol/L (<180 mg/dL) <sup>d</sup>
Blood pressure	<130/80 <sup>e</sup>
Lipids <sup>f</sup>	
Low-density lipoprotein	<2.6 mmol/L (<100 mg/dL)
High-density lipoprotein	>1.1 mmol/L (>40 mg/dL) <sup>g</sup>
Triglycerides	<1.7 mmol/L (<150 mg/dL)

### 2.2.5 Hubungan Diabetes Mellitus dengan Tuberkulosis

Diabetes mellitus merupakan salah satu faktor risiko penting dalam terjadinya dan perburukan tuberkulosis. Sejak dulu, para peneliti telah mengamati adanya hubungan antara DM dengan TB, meskipun masih sulit untuk menentukan secara pasti apakah DM yang mendahului terjadinya TB atau TB yang menyebabkan timbulnya manifestasi klinis DM.<sup>4</sup> Prevalensi TB meningkat seiring dengan peningkatan prevalensi DM. Frekuensi DM pada pasien TB dilaporkan sekitar 10-15% dan prevalensi penyakit infeksi ini 2-5 kali lebih tinggi pada pasien diabetes dibandingkan dengan kontrol non-diabetes. Pada suatu studi di Taiwan tertulis bahwa diabetes merupakan komorbid dasar



tersering pada pasien TB yang telah dikonfirmasi dengan kultur, yaitu terjadi pada sekitar 21,5% pasien.<sup>25</sup> Sedangkan menurut penelitian yang dilakukan oleh Alisjahbana *et al* di Indonesia, DM lebih banyak ditemukan pada pasien TB paru baru dibandingkan dengan kontrol non-TB.<sup>26</sup>

Terdapat banyak penelitian yang mencari hubungan antara DM dengan tuberkulosis, serta bagaimana patogenesisnya. Kemungkinan penyebab meningkatnya insiden tuberkulosis paru pada pengidap diabetes dapat berupa defek pada fungsi sel-sel imun dan mekanisme pertahanan penjamu. Meskipun demikian, mekanisme pastinya sampai sekarang belum dimengerti sepenuhnya. Pada penderita DM, ditemukan adanya aktivitas bakterisidal leukosit yang berkurang, terutama pada pasien dengan kontrol gula darah yang buruk. Pada penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al* dan Alisjahbana *et al*, dikatakan bahwa proporsi makrofag alveolar matur pada pasien TB dengan DM lebih rendah dibandingkan dengan yang non-DM. Makrofag alveolar ini berperan pada proses fagositosis dari kuman TB dan sebagai penyaji antigen ke sel T. Hal ini diperkirakan berperan pada timbulnya perluasan infeksi TB dan jumlah bakteri yang lebih banyak pada sputum pasien TB dengan DM. Selain itu, tidak didapatkan adanya penurunan jumlah limfosit T yang signifikan pada pasien TB dengan DM.<sup>26,27</sup>

Pada percobaan lain yang dilakukan Yamashiro *et.al* pada tikus yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*, ditemukan ekspresi sitokin oleh Th-1 yang lebih rendah yang salah satunya adalah interferon gamma, dan juga penurunan sintesis *inducible nitric oxide synthase* (iNOS). Interferon gamma merupakan molekul efektor penting yang menyebabkan makrofag mampu menahan infeksi kuman TB. Sitokin ini juga dapat meningkatkan presentasi antigen, sehingga merekrut lebih banyak limfosit T CD4 dan atau limfosit T sitotoksik yang akan berpartisipasi pada pembunuhan kuman TB. iNOS sendiri menyebabkan timbulnya reactive nitrogen intermediates dan radikal bebas lainnya yang mampu menyebabkan destruksi oksidatif pada bagian kuman, mulai dari dinding sel hingga DNA.<sup>28</sup> Percobaan eksperimental yang dilakukan Stalenhoef *et al* pada plasma darah manusia didapatkan bahwa tidak ada

perbedaan produksi sitokin antara pasien TB dengan atau tanpa DM. Pada pasien DM tipe 2 yang dibandingkan dengan kontrol, terdapat penurunan produksi IFN- $\gamma$  yang non-spesifik. Hal ini menunjukkan adanya defek pada respon imun alamiah yang berperan pada meningkatnya risiko pasien DM untuk mengalami TB aktif.<sup>27</sup>

Penelitian yang dilakukan Alisjahbana *et al.* menemukan adanya beberapa perbedaan manifestasi klinik pada pasien TB dengan DM dan pasien TB non DM. Pada pasien TB yang DM ditemukan gejala klinis yang lebih banyak dengan keadaan umum yang lebih buruk (diikuti dengan indeks Karnofsky). Selain itu juga didapatkan adanya pengaruh negatif DM terhadap hasil akhir pengobatan TB, dan DM secara signifikan berkaitan dengan kultur sputum yang masih positif setelah 6 bulan pengobatan.<sup>29</sup> Pada penelitian Bacakoolu *et al.* didapatkan bahwa DM tidak memengaruhi gejala, hasil bakteriologi, reaktivitas tuberkulin, dan lokalisasi infiltrat pada gambaran radiografi. Namun, pada pasien DM yang lebih tua dari 40 tahun dan berjenis kelamin perempuan didapatkan adanya keterlibatan lapangan paru bawah yang secara statistik berbeda bermakna dengan pasien non-DM.<sup>30</sup> Sedangkan penelitian oleh Zakeya AH menyatakan bahwa TB dengan DM umumnya memberikan gambaran radiografik yang atipikal yaitu dengan keterlibatan lobus bawah, diikuti lobus atas dan tengah. Keterlibatan bilateral, efusi pleura, dan kavitas juga terlihat pada 50%, 33%, dan 30% pasien secara berurutan. Selain itu ditemukan juga konsolidasi homogen maupun heterogen. Pada penelitian yang sama juga didapatkan bahwa pasien TB dengan DM mempunyai jumlah basil kuman TB yang lebih banyak pada sputum, hasil sputum yang positif meskipun setelah 2 bulan awal pengobatan, dan juga kadar rifampisin plasma yang 2x lebih rendah dari non-DM.<sup>27</sup> Pada penelitian Wang *et al.* didapatkan bahwa pasien DM dengan TB paru menunjukkan frekuensi yang lebih tinggi terhadap demam, hemoptisis, pewarnaan sputum BTA yang cpositif, lesi konsolidasi, kavitas, dan lapangan paru bawah, serta angka kematian yang lebih tinggi.<sup>32</sup>

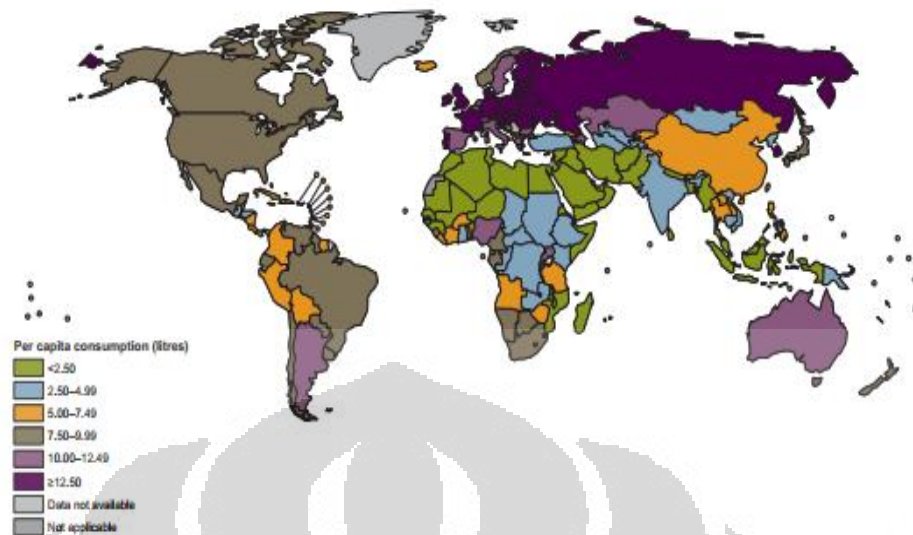
Dari segi pengobatan, prinsip pengobatan TB dengan DM maupun tidak adalah sama, namun harus diperhatikan adanya kemungkinan interaksi obat

misalnya antara obat golongan sulfonilurea dengan rifampicin.<sup>19</sup> Menurut Nijland, kadar plasma rifampisin pada pasien TB dengan DM hanya 50% dari kadar rifampisin pasien TB non-DM. Begitu pula pasien TB dengan DM, konsentrasi plasma maksimal rifampisin di atas target (8 mg/L) hanya ditemukan pada 6% pasien, sedangkan pada yang bukan DM ditemukan pada 47% pasien. Hal ini mungkin dapat menjelaskan respon pengobatan yang lebih rendah pada pasien TB dengan DM.<sup>33</sup>

### **2.3. Alkohol**

#### **2.3.1. Epidemiologi**

Alkohol, sebagai besar dalam bentuk etil alkohol (etanol), telah ada semejak kurang lebih 8000 tahun lalu.<sup>34</sup> Sedangkan pada kehidupan Barat, bir dan wine telah menjadi suatu bagian dari keseharian sejak abad ke 19. Seperti obat-obatan sedatif hipnotik lainnya, alkohol pada jumlah yang sedikit atau sedang dapat menghilangkan rasa gelisah dan menciptakan suatu euforia. Meskipun demikian, alkohol juga merupakan substansi yang sering disalahgunakan dan menjadi penyebab masalah kesehatan dan sosial di dunia. Berdasarkan laporan WHO tahun 2005, total konsumsi alkohol per kapita orang dewasa (berusia 15 tahun atau lebih) di seluruh dunia mencapai 6.13 liter alkohol murni. Dari keseluruhan angka itu, 28.6 % atau 1.76 liter per kepala merupakan alkohol yang sifatnya ilegal. Alkohol yang sifatnya ilegal ini lebih berbahaya karena kandungannya yang tidak diketahui sepenuhnya dan berpotensi bahaya. Tingkat konsumsi alkohol tertinggi terdapat pada belahan dunia bagian utaran (Rusia, Jerman, Polandia, dan lain sebagainya), namun juga di Argentina, Australia, dan New Zealand. Tingkat konsumsi sedang terdapat pada Afrika Selatan, dan Amerika Utara maupun Selatan. Tingkat konsumsi rendah dapat ditemukan di Afrika Utara, regio Mediterania Timur, Asia bagian Selatan, dan regio laut Hindia. Regio-regio dengan tingkat konsumsi rendah tersebut, sebagai besar populasinya beragama Islam.<sup>5,34</sup>



Gambar 2.6. Jumlah orang dewasa (15+) konsumsi per kapita, dalam liter alkohol murni, 2005<sup>5</sup>

Di Indonesia sendiri, total konsumsi per kapita pada orang dewasa (15+) dalam liter alkohol murni adalah 0.6 liter, dengan pembagian 0.1 yang sifatnya legal, 0.5 yang sifatnya ilegal. Angka ini lebih rendah bila dibandingkan dengan negara-negara lain di Asia Tenggara seperti India, Sri Lanka, Nepal, maupun Thailand. Pola konsumsi alkohol di Indonesia dapat dilihat pada tabel berikut:<sup>5</sup>

Tabel 2.9. Pola konsumsi alkohol di Indonesia<sup>5</sup>

ABSTAINERS (15+ years), 2001			
	Males	Females	Total
Lifetime abstainers	71.7%	96.6%	84.3%
Former drinkers	21.9%	3.0%	12.3%
Abstainers*	93.6%	99.6%	96.6%

\* Persons who did not drink in the past 12 months.

DRINKERS ONLY	
Adult (15+ years) per capita consumption*, total	16.47
Adult (15+ years) per capita consumption*, males	16.89
Adult (15+ years) per capita consumption*, females	11.39
Heavy episodic drinkers** (15–85+ years), males, 2001	7.3%
Heavy episodic drinkers** (15–85+ years), females, 2001	0.0%

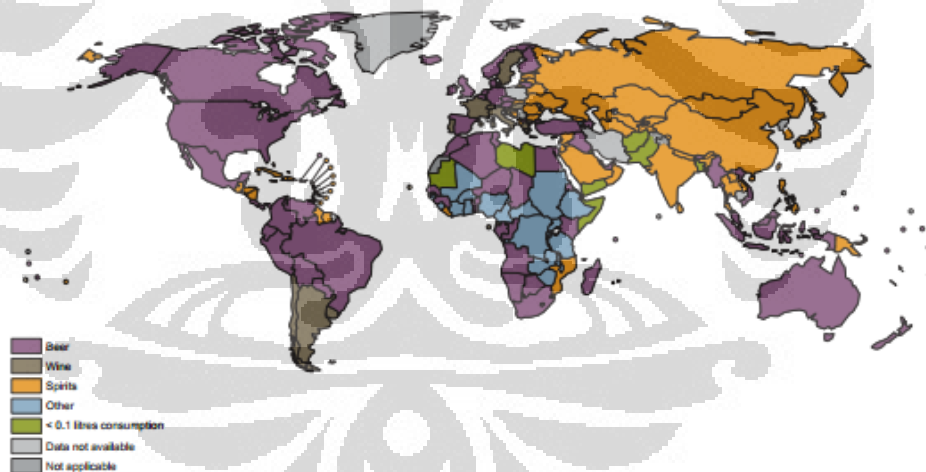
\* (Recorded + unrecorded – tourist) in litres of pure alcohol, average 2003–2005.  
 \*\* Had at least 60 grams or more of pure alcohol on at least one occasion weekly.

PATTERNS OF DRINKING SCORE					
Patterns of drinking score*	1	2	3	4	5
	LEAST RISKY				MOST RISKY

\* Given the same level of consumption, the higher the patterns of drinking score, the greater the alcohol-attributable burden of disease for the country.

Dari tabel di atas terlihat bahwa sebagai besar orang dewasa yang mengonsumsi alkohol adalah laki-laki, dengan total konsumsi alkohol per kapita-nya mencapai 16.89 liter alkohol murni, sedangkan perempuan hanya 11.39 liter alkohol murni. Selain itu 96.6% dari keseluruhan dewasa perempuan tidak pernah sama sekali mengonsumsi alkohol dalam hidupnya, sedangkan pada keseluruhan dewasa laki-laki hanya 71.7% yang tidak pernah sama sekali mengonsumsi alkohol. Yang dimaksud dengan *pattern of drinking score* adalah skor yang menggambarkan bagaimana orang mengonsumsi alkohol dan bukan dilihat dari banyaknya jumlah yang ia konsumsi. Hal ini berkaitan dengan beban kesehatan akibat pengkonsumsian alkohol pada suatu negara. Semakin tinggi skornya maka semakin tinggi pula masalah kesehatan yang muncul akibat pengkonsumsian alkohol.<sup>5</sup>

Terdapat beberapa jenis alkohol yang sering dikonsumsi di berbagai negara, antara lain: *beer*, *wine*, dan *spirits*, dan lain sebagainya. Beer terbuat dari gandum (4.5% alkohol), wine terbuat dari anggur (12.9% alkohol), sedangkan spirits (vodka, whiskey) merupakan alkohol yang terdisitilasi sehingga mempunyai kandungan alkohol yang lebih tinggi dari kedua jenis lainnya (41.1% alkohol). Spirits merupakan jenis alkohol yang paling sering dikonsumsi di Asia dan juga Eropa Timur. Secara global, lebih dari 45% dari total alkohol yang dikonsumsi secara legal merupakan spirits, dan terutama dikonsumsi di regio Asia Tenggara, dan Pasifik Barat. Angka konsumsi bir adalah 36%, dan tingkat konsumsi bir tertinggi ada pada regio Amerika. Sedangkan angka konsumsi wine hanya 8.6%, dengan tingkat konsumsi yang cukup signifikan di regio Eropa dan Amerika. Secara keseluruhan, tingkat konsumsi alkohol yang paling tinggi terdapat pada daerah Rusia, dan sekitarnya.<sup>5</sup>



\* Best estimates of 2005 using average recorded alcohol consumption 2003–2005 (minus tourist consumption; see Appendix IV for details). In countries marked in green, per capita alcohol consumption is less than 0.1 litre of pure alcohol and no data is available for countries marked in light grey.

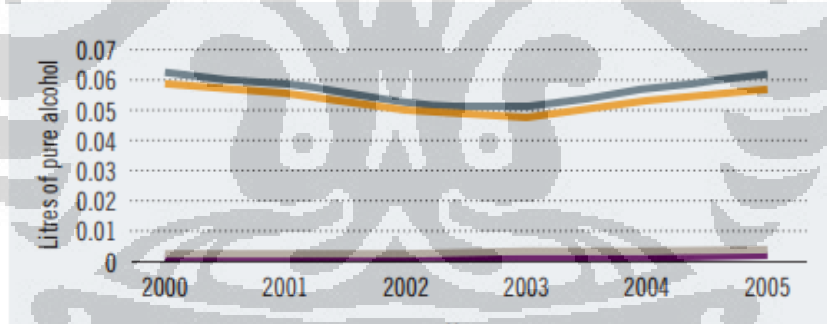
Gambar 2.7. Distribusi dari jenis alkohol yang paling sering dikonsumsi, dalam liter alkohol murni, 2005<sup>5</sup>

Tabel 2.10. Distribusi konsumsi alkohol legal per kapita orang dewasa (15+), 2005<sup>5</sup>

WHO region	Spirits (%)	Beer (%)	Wine (%)	Other (%)
AFR	12.0	34.1	5.6	48.2
AMR	32.9	54.7	12.0	0.6
EMR	25.2	37.8	5.7	31.3
EUR	34.6	37.1	26.4	2.5
SEAR	71.0	25.5	2.5	1.0
WPR	54.0	35.5	3.6	6.9
World	45.7	36.3	8.6	10.5

\* Best estimates of 2005 using average recorded alcohol consumption 2003–2005 (minus tourist consumption, see Appendix IV).

Di Indonesia sendiri, dari tahun 2000 -2005 jenis alkohol yang paling dikonsumsi adalah bir, dengan angka konsumsi per kapita-nya adalah berkisar antar 0.05-0.06 liter alkohol murni.<sup>5</sup>



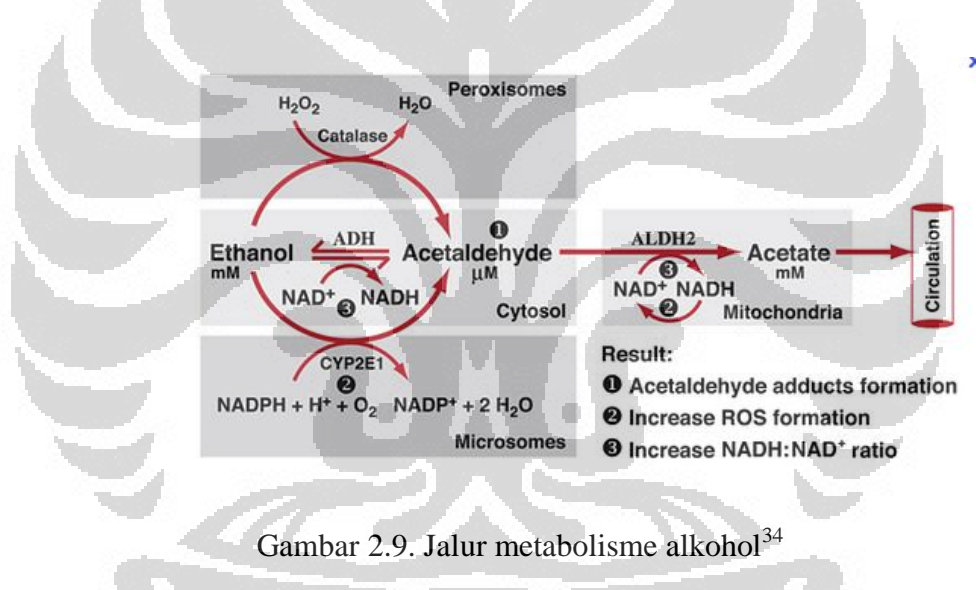
Gambar 2.8. Jenis alkohol yang dikonsumsi di Indonesia per kapita orang dewasa (15+), 2000-2005<sup>5</sup>

### 2.3.2. Farmakokinetik Alkohol

Etanol merupakan molekul kecil larut air yang diabsorbasi secara cepat dari traktus gastrointestinal. Dalam keadaan puasa, konsentrasi puncak alkohol pada darah tercapai dalam waktu 30 menit,. Adanya makanan dalam lambung memperlambat absorpsinya dengan cara memperlambat waktu pengosongan lambung. Volume distribusi etanol berkisar antara 0.5-0.7 L/k dari total air

dalam tubuh. Pada jumlah alkohol yang sama, wanita akan memiliki kadar alkohol dalam darah yang lebih tinggi karena total jumlah air dalam tubuh wanita lebih sedikit. Pada sistem saraf pusat, konsentrasi etanol dapat meningkat secara cepat, karena otak mendapat aliran darah dalam jumlah yang lebih banyak, dan etanol dapat melewati sawar darah otak dengan cepat.<sup>34</sup>

Lebih dari 90% alkohol yang masuk ke tubuh dioksidasi oleh hati, dan sisanya lewat paru-paru dan urin. Orang dewasa normal dapat memetabolisme 7-10 g alkohol (150-220 mmol) per jam, yang mana takaran itu sama dengan satu gelas alkohol (10 oz bir, 3.5 oz win, atau 1 oz spirits). Konversi dari oz ke gram adalah satu oz sama dengan 28 gram. Terdapat dua jalur metabolisme alkohol yang telah berhasil diidentifikasi sampai sekarang, yaitu:<sup>34</sup>



Gambar 2.9. Jalur metabolisme alkohol<sup>34</sup>

### 1. Alcohol Dehydrogenase Pathway (ADH)

Jalur utama metabolisme alkohol memerlukan enzim *alcohol dehydrogenase* (ADH), yang merupakan enzim sitosol yang berfungsi mengkatalisir konversi dari alkohol menjadi asetaldehid. Enzim ini terutama terdapat pada hati, namun juga ditemukan dalam jumlah sedikit di otak dan lambung. Pada beberapa populasi Asia terdapat polimorfisme dari aktivitas enzim ADH ini, sehingga aktivitas enzim ini berkurang. Metabolisme etanol dalam jumlah yang signifikan oleh ADH yang terdapat pada lambung terjadi pada laki, namun hanya sedikit pada perempuan. Dalam konversi dari etanol



menjadi asetaldehid, ion hidrogen dipindahkan dari alkohol ke ke kofaktor  $\text{NAD}^+$  untuk membentuk  $\text{NADPH}$ .<sup>34</sup>

## 2. *Microsomal Ethanol Oxidizing System* (MEOS)

Sistem ini menggunakan  $\text{NADPH}$  sebagai kofaktor dalam proses metabolisme alkohol, dan utamanya terdiri dari sitokrom P450 2E1, 1A2, dan 3A4. Pada konsentrasi alkohol dalam darah dibawah 100 mg/dL, sistem MEOS tidak berperan banyak dalam metabolisme alkohol. Namun, saat etanol dalam jumlah banyak dikonsumsi, sistem ADH menjadi jenuh karena habisnya kofaktor  $\text{NAD}^+$ , sehingga aktivitas sistem MEOS meningkat. Pada konsumsi alkohol yang kronik, terjadi peningkatan klirens dari obat-obatan lain yang dieliminasi juga oleh sitokrom P450, dan juga dihasilkan hasil sampingan berupa toksin, radikal bebas, dan  $\text{H}_2\text{O}_2$ .<sup>34</sup>

Kedua sistem diatas pada akhirnya akan menghasilkan asetaldehid. Hampir seluruh asetaldehid dimetabolisme lebih lanjut di hati, dengan reaksi yang dikatalisir oleh enzim *aldehyde dehydrogenase* (ALDH). Produk dari reaksi ini adalah asetat, yang nantinya akan diubah lagi menjadi  $\text{CO}_2$  dan air. Beberapa orang khususnya yang berasal dari populasi Asia, mempunyai defisiensi genetik dari enzim ALDH. Saat individu tersebut mengonsumsi alkohol, konsentrasi asetaldehid dalam darah akan meningkat sehingga terjadi reaksi berupa *flushing*.<sup>34</sup>

### 2.3.3. Farmakodinamik Alkohol

Sistem saraf pusat sangat dipengaruhi oleh alkohol. Alkohol menyebabkan sedasi dan hilangnya rasa gelisah, dan pada konsentrasi yang tinggi dapat menyebabkan ataksia, bicara tidak karuan, gangguan dalam pengambilan keputusan, gangguan kepribadian, atau dikenal sebagai istilah mabuk. Efek yang ditimbulkan oleh alkohol bergantung pada konsentrasi alkohol pada darah dan juga apakah sudah terjadi toleransi atau tidak. Pada kondisi belum terjadi toleransi, pada kadar 200-300 mg/dL dapat terjadi emesis dan stupor, pada kadar 300-400 mg/dL terjadi koma, dan pada kadar >500 mg/dL dapat terjadi depresi pernapasan dan bahkan kematian.<sup>34</sup>

Efek etanol pada SSP bervariasi pada berbagai membran protein yang berperan pada jalur signal, terutama pada neurotransmitter glutamat dan GABA. Paparan alkohol secara akut meningkatkan kerja GABA pada reseptor GABA<sub>A</sub>. Etanol di pihak lain menghambat kerja glutamat untuk membuka kanal kation yang berkaitan dengan reseptor glutamat *N-methyl-D-aspartate* (NMDA). Reseptor NMDA ini berperan pada berbagai aspek kognitif, seperti proses belajar dan memori. Adanya periode *blackouts* pada pasien intoksikasi alkohol mungkin disebabkan oleh terhambatnya aktivasi dari reseptor NMDA ini. Pada jantung, etanol dapat menyebabkan depresi pada kontraktilitas miokardium pada konsentrasi di atas 100 mg/dL. Efek lain etanol adalah sebagai vasodilator, baik melalui efek pada SSP maupun melalui efek secara langsung pada otot polos akibat metabolitnya yaitu asetaldehid. Selain itu etanol juga dapat merelaksasikan uterus.<sup>34</sup>

#### 2.3.4. Efek Alkohol Terhadap Kesehatan

Efek alkohol pada kesehatan pada umumnya bergantung pada seberapa sering orang tersebut mengonsumsi alkohol dan juga berapa jumlah (volume) alkohol yang dikonsumsi. *Nutrition and Your Health: Dietary Guidelines for Americans* (DHHS and USDA 1995) menetapkan *standard drink* sebagai minuman yang mengandung 0.5 fl oz alkohol murni (12 gram), yang sering didapatkan pada 12 fl oz bir biasa, 5 fl oz wine, atau 1.5 fl oz 40% spirits. Konversi fl oz menjadi ml atau gram alkohol dapat dilihat pada tabel di bawah ini:<sup>5,35</sup>

Country	Conversion <sup>1</sup>
Great Britain	1 fluid ounce = 28.41 mL 1 fluid ounce = 28.41 mL x 0.785 g/mL = 22.30 g alcohol
United States	1 fluid ounce = 29.58 mL 1 fluid ounce = 29.58 mL x 0.785 g/mL = 23.22 g alcohol

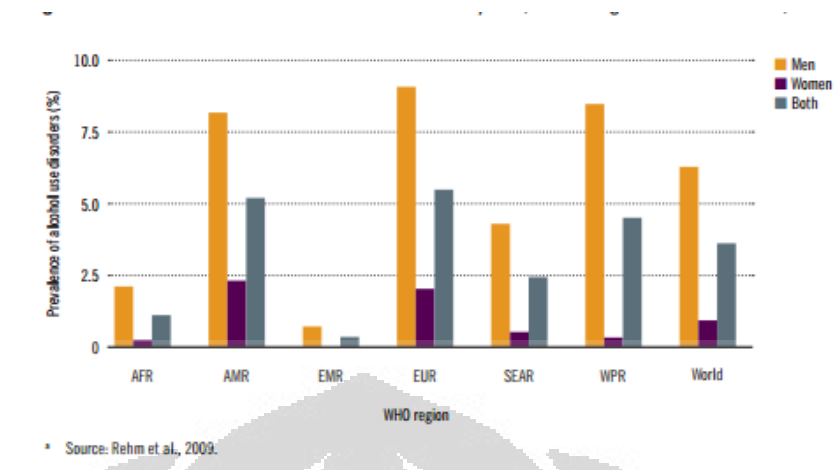
<sup>1</sup>milliliter (mL) alcohol = 0.785 gram (g) alcohol.  
SOURCE: Turner 1990.

Gambar 2.10. Konversi fl oz menjadi gram atau ml alkohol<sup>34</sup>

Berdasarkan standar tersebut, dibuat pembagian tingkat pengonsumsian alkohol, yaitu:<sup>35</sup>

- *Light drinker* (ringan): 0.01 – 0.21 fl oz alkohol per hari (1-13 *drink* tiap minggu)
- *Moderate drinker* (sedang): 0.22 – 1.00 fl oz alkohol per harinya (4-14 *drink* per minggu)
- *Heavier drinker* (berat): > 1.00 fl oz alkohol per hari (lebih dari 2 *drink* per hari)

*Alcohol abuse* (penyalahgunaan alkohol yang membahayakan kesehatan) merupakan salah satu penyebab risiko kesehatan tertinggi di dunia. Penyalahgunaan alkohol menyebabkan lebih dari 60 jenis penyakit, kecelakaan, dan merupakan penyebab 2.5 juta kematian setiap tahunnya. Pada tahun 2004, total kematian akibat penggunaan alkohol diperkirakan sejumlah 2.25 juta pada tahun 2004, lebih tinggi dari angka kematian akibat tuberkulosis ataupun HIV. Secara global, angka kematian akibat penggunaan alkohol mencapai 4%. Pengonsumsian alkohol diperkirakan menjadi 20-50% penyebab terjadinya sirosis hepatis, epilepsi, keracunan, kecelakaan lalu lintas, kekerasan, dan beberapa tipe kanker. Selain itu juga merupakan faktor risiko ketiga tertinggi terjadinya penyakit dan disabilitas, setelah berat badan kurang dan hubungan seksual yang tidak aman.<sup>5</sup>



Gambar 2.11. Prevalensi *alcohol use disorders* (AUD) berdasarkan jenis kelamin, 2004<sup>5</sup>

Di Indonesia sendiri, prevalensi terjadinya AUD pada dewasa berusia 15 tahun ke atas dalam 12 bulan di tahun 2004, adalah sebagai berikut:<sup>5</sup>

Tabel 2.11. Morbiditas akibat AUD di Indonesia pada tahun 2004<sup>5</sup>

MORBIDITY		
Prevalence estimates (12-month prevalence for 2004):	Males	Females
Alcohol use disorders (15+ years)	1.95%	0.34%

Terdapat tiga mekanisme dari penyalahgunaan alkohol yang menyebabkan terjadinya penyakit dan kecelakaan, yaitu efek toksik alkohol pada organ dan jaringan, intoksikasi, dan terjadinya ketergantungan. Ketiga mekanisme ini berkaitan dengan volume alkohol yang dikonsumsi, bagaimana seseorang mengonsumsi alkohol, dan juga kualitas dari alkohol yang dikonsumsi. Beberapa kategori penyakit dan kecelakaan yang berhubungan dengan pengonsumsi alkohol, antara lain:<sup>5,34</sup>

1. Neuropsikiatrik: epilepsi, *withdrawal-induced seizures*
2. Gastrointestinal: sirosis hepatis, pankreatitis (baik akut maupun kronik).

3. Kanker: kolorektal, payudara, laring, hati, esofagus, rongga mulut, dan faring..

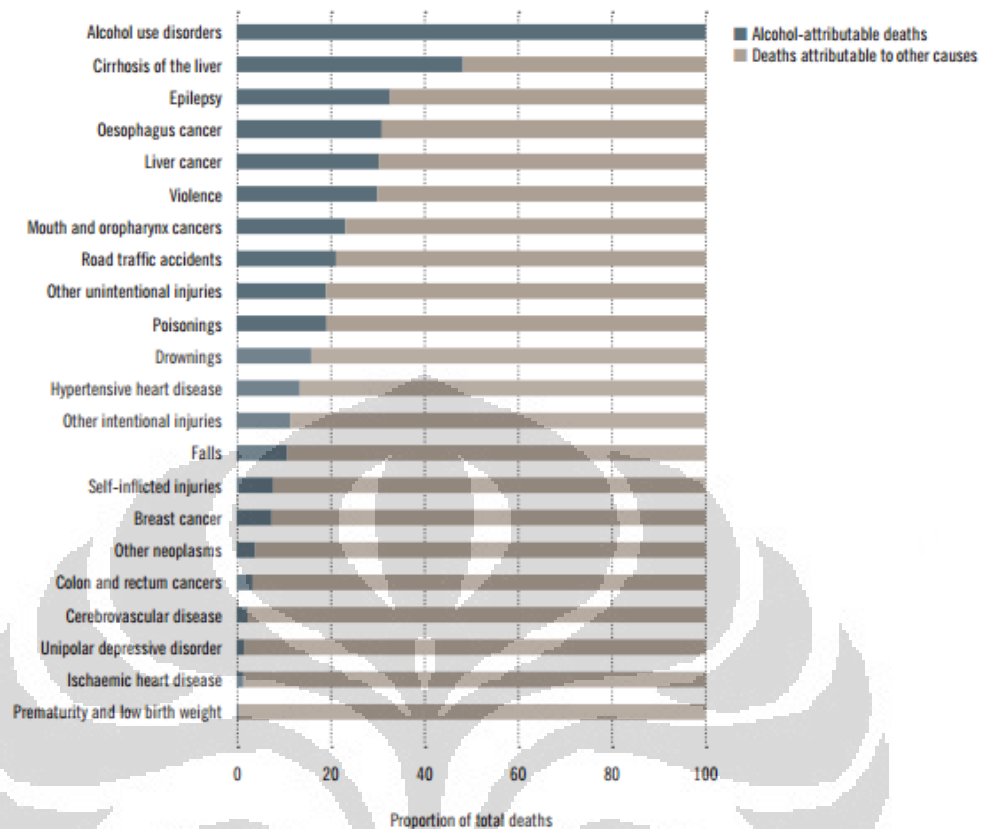
4. *Intentional injury* : bunuh diri, tindak kekerasan.

5. *Unintentional injury*: kecelakaan lalu lintas, jatuh, tenggelam, keracunan.

6. Kardiovaskular: hubungan antara alkohol dengan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular cukup rumit. Tingkat konsumsi alkohol ringan dan sedang dapat menghasilkan efek menguntungkan pada morbiditas dan mortalitas akibat penyakit jantung iskemik maupun stroke. Namun, efek kardioprotektif ini hilang bila terdapat satu kali pengonsumsi alkohol yang melebihi batas (>60 gram alkohol murni). Roercke dan Rehm (2010) lewat suatu meta analisis menunjukkan bahwa efek kardioprotektif pada orang yang mengonsumsi alkohol secara ringan dan sedang akan hilang bila mereka satu kali saja dalam satu bulan mengonsumsi alkohol dalam jumlah lebih dari 60 gram. Selain itu juga, alkohol berperan penting pada terjadinya hipertensi, aritmia jantung, strome hemoragik (Rehm et al., 2010).

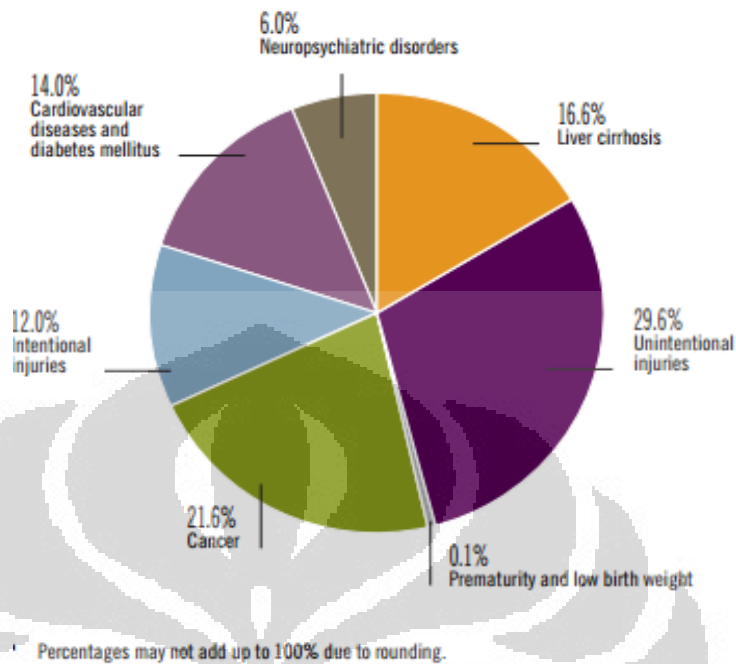
7. *Fetal alcohol syndrome*: efek yang dapat ditimbulkan, antara lain retardasi pertumbuhan, mikrosefali, gangguan koordinasi, gangguan perkembangan daerah midfasial, abnormalitas bentuk tubuh, penyakit jantung kongenital, dan retardasi mental.

8. Diabetes Melitus: *moderate drinking* menurunkan angka terjadinya diabetes melitus tipe 2 (Andrea et al., 2004), sedangkan *heavy drinking* dapat meningkatkan risiko terjadinya diabetes melitus tipe 2 sebesar 43 % (Kao., et al 2001).



Gambar 2.12. Kematian global akibat alkohol dibandingkan dengan penyebab lain, 2004<sup>5</sup>

Dari gambar diatas terlihat bahwa alkohol berperan besar pada kematian yang diakibatkan oleh suatu penyakit atau kecelakaan. Misalnya saja sirosis hepatis, hampir setengah kematian global akibat sirosis hepatis pada tahun 2004 berhubungan langsung dengan pengonsumsian alkohol. Begitu juga dengan epilepsi, kanker esofagus, kanker hati, kekerasan, yang hampir mencapai setengah dari proporsi yang ada. Distribusi global kematian akibat alkohol oleh karena penyakit ataupun kecelakaan dapat dilihat pada bagan di bawah ini:<sup>5</sup>



Gambar 2.13. Distribusi global kematian akibat alkohol, 2004<sup>5</sup>

### 2.3.5. Hubungan Alkohol dengan Tuberkulosis

Efek alkohol pada sistem imun bersifat kompleks, dalam hal ini fungsi sistem imun pada sebagian jaringan dihambat (misalnya pada paru-paru), namun fungsi imun yang bersifat patologik dan hiperaktif pada jaringan lain (misalnya pada hati, dan pankreas) dipicu dan ditingkatkan. Perubahan sistem imun pada paru-paru, antara lain inhibisi/supresi fungsi dari makrofag alveolar, inhibisi kemotaksis granulosit, berkurangnya jumlah dan fungsi dari sel T.<sup>34</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Lonnorth et al tahun 2008 yang berupa *systematic review* menunjukkan bahwa risiko terjadinya TB aktif meningkat pada pasien yang mengonsumsi 40g alkohol atau lebih setiap harinya, dan atau pada pasien dengan *alcohol use disorders* (AUD). Hal ini diperkirakan karena alkohol mempunyai efek toksik langsung pada sistem imun yang membuat individu tersebut lebih rentan terhadap infeksi kuman TB. Pada pengonsumsi alkohol baik akut maupun kronik terjadi gangguan fungsi makrofag dan sistem imun yang diperantarai sel (kedua sistem ini bersifat esensial pada respon penjamu

terhadap infeksi kuman TB). Selain itu juga terjadi inhibisi dari TNF, NO, formasi granuloma, IL-2, IFN gamma, dan proliferasi CD4, sehingga proses destruksi dari mycobacteria menjadi terhambat. Di samping itu juga alkohol dapat mempengaruhi sistem imun melalui defisiensi makro dan mikro nutrien, terjadinya keganasan, dan juga melalui perubahan tingkah laku sosial seseorang.<sup>6</sup>

Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Jurgen et al. yang dipublikasikan tahun 2009 mengenai hubungan antara penggunaan alkohol, AUD dan tuberkulosis dikatakan bahwa *heavy alcohol use*/AUD merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kejadian TB, baik TB aktif maupun reaktivasi dari TB laten. Selain itu juga penggunaan alkohol dapat memperburuk kondisi TB yang ada, serta 10% kasus dari keseluruhan kasus TB dunia berhubungan dengan penggunaan alkohol. Pada penelitian yang sama dikatakan bahwa pada studi in vitro, ditemukan bahwa pertumbuhan dan kemampuan hidup kuman TB pada makrofag meningkat dengan adanya pajanan alkohol. Selain itu juga kemampuan mobilisasi, aderens, fagositosis, dan produksi superoksida oleh makrofag alveolar berkurang. Fungsi lain sistem imun lain yang juga terganggu, antara lain:<sup>7</sup>

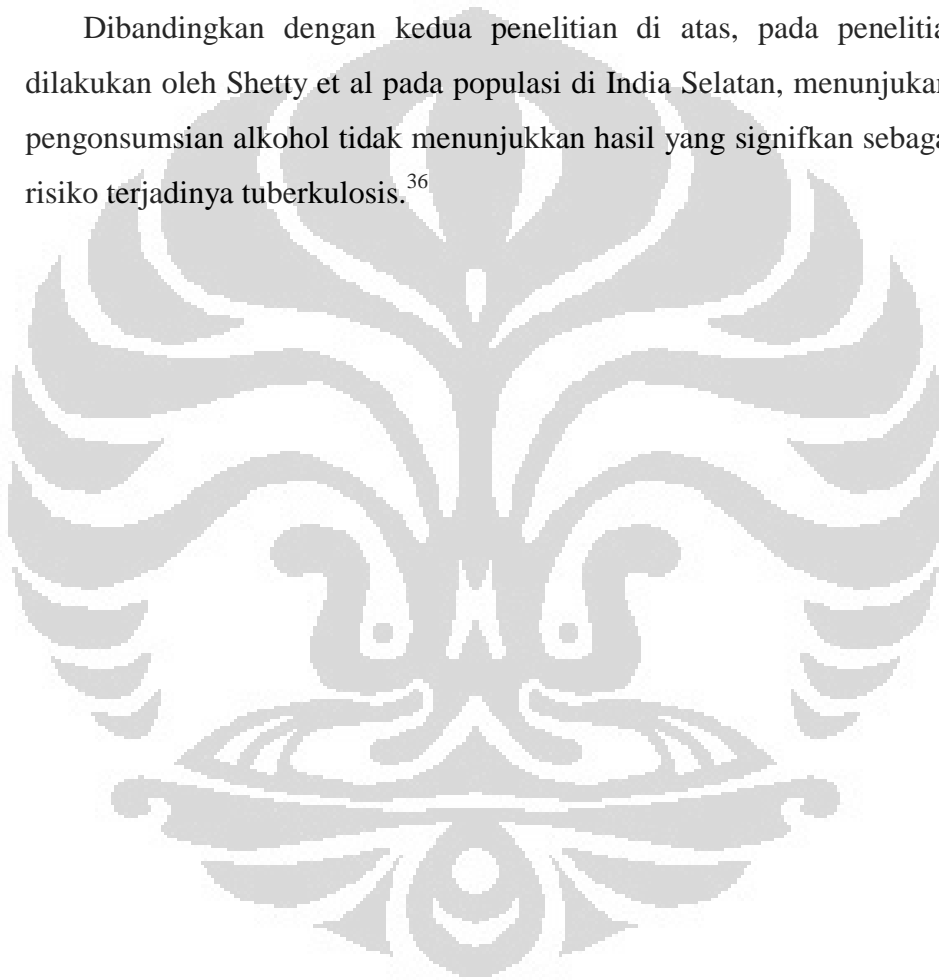
- Berkurangnya ekspresi dari GM-CSF pada makrofag alveolar sehingga aktivasi dari makrofag terganggu. Hal ini terjadi pada pajanan kronik alkohol.
- Berkurangnya kemampuan makrofag untuk mempresentasikan antigen ke sel T
- Berkurangnya respon makrofag terhadap sitokin-sitokin seperti IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , dan IL-8
- Berkurangnya kemampuan monosit untuk memproduksi sitokin
- Terjadi pergeseran ke arah pembentuk Th2, sehingga populasi TH1 yang berperan pada eradikasi infeksi TB berkurang.

Pasien dengan AUD rentan terhadap terjadinya malnutrisi, kehilangan tempat tinggal akibat perilaku yang tidak baik, bahkan sampai di penjara. Hal-hal yang berhubungan dengan gangguan kehidupan sosial tersebut juga

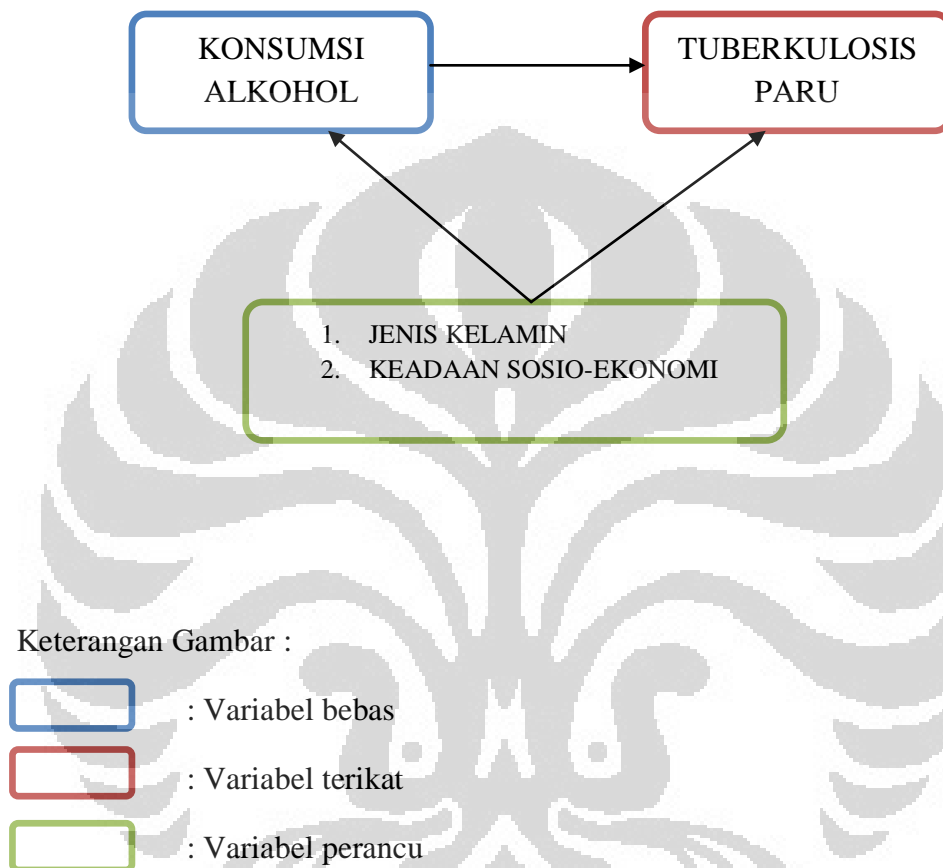


membuat kerentanan terhadap infeksi TB meningkat. Alasan lain mengapa perjalanan penyakit TB pada pasien *heavy drinkers* cenderung lebih buruk, adalah karena adanya perubahan pada farmakokinetik obat TB yang digunakan. Perubahan farmakokinetik yang dapat terjadi, antara lain berkurangnya absorpsi dari INH, meingkatkan metabolisme INH. Selain itu baik alkohol maupun obat-obatan TB bersifat hepatotoksik sehingga keduanya bersifat sinergistik pada terjadinya kerusakan hati.<sup>7</sup>

Dibandingkan dengan kedua penelitian di atas, pada penelitian yang dilakukan oleh Shetty et al pada populasi di India Selatan, menunjukkan bahwa pengonsumsi alkohol tidak menunjukkan hasil yang signifikan sebagai faktor risiko terjadinya tuberkulosis.<sup>36</sup>



## 2.4. Kerangka Konsep



## **BAB 3**

### **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini memiliki judul “Hubungan Antara Konsumsi Alkohol dengan Prevalensi Tuberkulosis Paru pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Tahun 2010”.

#### **3.1. Desain Penelitian**

Penelitian yang dilakukan bersifat observasional dengan desain *cross sectional* analitik.

#### **3.2. Tempat dan Waktu**

Penelitian ini dilaksanakan di :

Tempat : Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Salemba, Jakarta

Waktu : 9 Agustus 2011 - 9 Agustus 2012.

#### **3.3. Populasi dan Sampel**

##### **3.3.1. Populasi Target**

Populasi target dalam penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 yang menderita penyakit TB paru dan pasien DM tipe 2 yang menderita infeksi paru non-TB.

##### **3.3.2. Populasi Terjangkau**

Populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 yang menderita penyakit TB paru dan pasien DM tipe 2 yang menderita infeksi paru non-TB di RS Cipto Mangunkusumo pada tahun 2010.

##### **3.3.3. Sampel**

Penelitian ini menggunakan metode *total* sampling, dengan mengambil sampel seluruh subjek yang termasuk dalam populasi terjangkau, yaitu : pasien DM tipe 2 yang menderita penyakit TB paru dan pasien DM tipe 2 yang menderita infeksi paru non-TB.

### 3.4. Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan *Drop-out*

#### 3.4.1 Kriteria Inklusi

Kriteria subjek yang diikutsertakan dalam penelitian ini adalah:

1. Menderita DM tipe 2.
2. Menderita TB paru atau infeksi paru non-TB.

#### 3.4.2. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap

#### 3.4.3. Kriteria *Drop Out*

Tidak ada kriteria *drop out* pada penelitian ini.

### 3.5. Estimasi Besar Sampel

Untuk mengumpulkan data kategorik yang tidak berpasangan, yakni jumlah persentase pasien yang tidak mengonsumsi alkohol dengan DM Tipe 2 dan TB Paru, serta persentase pasien yang mengonsumsi alkohol dengan DM Tipe 2 dan TB Paru, digunakan rumus:

$$n_1 = n_2 = \frac{\left( Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2} \right)^2}{(P_2 - P_1)^2}$$

Keterangan:

$Z_{\alpha}$  = deviat baku alpha = 1,96; dengan  $\alpha = 0,05$

$Z_{\beta}$  = deviat baku beta = 0,84

$P_1$  = proporsi pasien yang tidak mengonsumsi alkohol dengan DM Tipe 2 dan TB Paru = 0,13

$\Delta P$  = perbedaan proporsi minimal yang dianggap bermakna secara klinis menurut peneliti = 0.10

$P_2$  = proporsi pasien yang mengonsumsi alkohol dengan DM Tipe 2 dan TB Paru = 0,03

$P = \frac{1}{2} (P_1 + P_2) = 0.08$

Berdasarkan peninjauan pustaka, didapatkan proporsi pasien yang tidak mengonsumsi alkohol dengan DM Tipe 2 dan TB Paru sebanyak 13,67% (CI 95%)<sup>6</sup>. Oleh karena itu, dapat diasumsikan  $P_1 = 0,13$  dan bila beda klinis yang dianggap penting adalah 0,10, maka jumlah sampel yang diperlukan adalah 112 data penderita TB paru dan DM tipe 2 dengan konsumsi alkohol dan 112 data penderita TB paru dan DM tipe 2 tanpa konsumsi alkohol

### **3.6. Cara Kerja**

#### **3.6.1. Langkah Penelitian**

Langkah-langkah yang dilakukan dalam penelitian ini adalah:

- 1) Penyusunan jadwal dan perencanaan topik.
- 2) Pembuatan proposal dan penentuan besar sampel.
- 3) Permohonan izin untuk melakukan riset.
- 4) Mengurus etik dan perizinan pengambilan data.
- 5) Pengumpulan dan penyortiran rekam medis pasien DM tipe 2 penderita TB paru dan pasien DM tipe 2 penderita infeksi paru non-TB berdasarkan ICD-10.
- 6) Pengolahan dan analisis data.
- 7) Pelaporan hasil penelitian.

#### **3.6.2. Identifikasi Variabel**

Variabel bebas:

Konsumsi alkohol.

Variabel terikat:

Menderita TB paru.

Variabel perancu:

Jenis kelamin, keadaan sosio-ekonomi.

### **3.7. Rencana Pengolahan dan Analisis Data**

#### **3.7.1. Pengumpulan Data**

Data yang diperlukan didapat melalui pencatatan rekam medis pada Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo.

### 3.7.2. Pengolahan Data

Setelah dikumpulkan, data diverifikasi, diedit, dan dikoding untuk dimasukkan dan diolah dengan menggunakan program SPSS Statistics for Windows versi 11.5.

### 3.7.3. Penyajian Data

Data disajikan dalam bentuk tabel disertai dengan penjelasan yang bersifat deskriptif.

### 3.7.4. Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan SPSS Statistics for Windows versi 11.5. Data yang telah diolah akan dianalisis dengan uji kemaknaan yang sesuai, yaitu tes *chi square*.

### 3.7.5. Interpretasi Data

Ada tidaknya hubungan antara konsumsi alkohol dengan tuberkulosis pada pasien diabetes mellitus tipe 2 akan diperoleh setelah data diinterpretasi.

### 3.7.6. Pelaporan Data

Hasil penelitian akan dilaporkan dalam bentuk makalah dan dipresentasikan saat sidang skripsi untuk meraih gelar Sarjana Kedokteran FKUI.

## 3.8. Definisi Operasional

Istilah-istilah dalam proposal ini menggunakan pengertian seperti yang dijabarkan berikut ini.

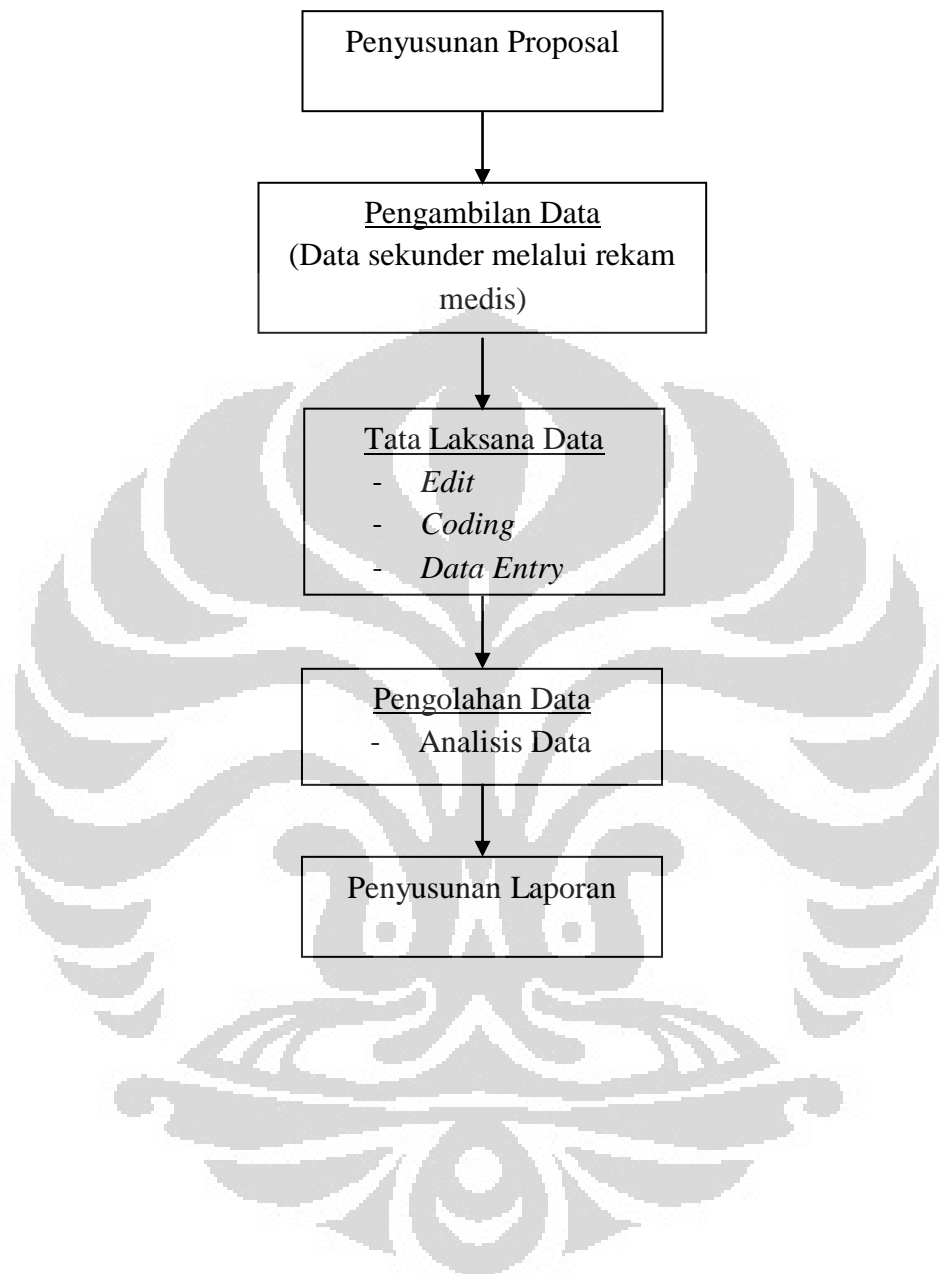
1. **Pasien tuberkulosis paru**, pasien yang dengan pemeriksaan klinis, radiologis, dan bakteriologis terdiagnosis sebagai TB paru.
2. **Pasien infeksi paru non-TB**, pasien yang dengan gejala klinis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang, ataupun respon terhadap terapi empiris terdiagnosis sebagai pneumonia.

3. **Pasien diabetes mellitus tipe 2**, pasien dengan gejala khas DM yang dengan pemeriksaan gula darah sewaktu ataupun puasa terbukti menderita DM, atau pasien tanpa gejala khas DM yang dengan pemeriksaan tes toleransi glukosa terbukti menderita DM.
4. **Konsumsi alkohol**, konsumsi minuman yang minimal mengandung 0.5 fl oz alkohol murni (12 gram) per hari, yang sering didapatkan pada 12 fl oz bir biasa, 5 fl oz wine, atau 1.5 fl oz 40% spirits.
5. **Heavy alcohol drinking**, pasien yang mengonsumsi lebih dari 40 gram alkohol per hari.
6. **Alcohol use disorder**, pengonsumsi alkohol yang dapat menyebabkan gangguan kesehatan.
7. **Expected value**, nilai yang diperoleh apabila hipotesis nol benar.
8. **Nilai P**, nilai yang menunjukkan besarnya faktor peluang untuk memperoleh hasil yang diobservasi jika hipotesis nol benar.

### 3.9. Masalah Etika

Sebelum mengikuti penelitian, peneliti menjelaskan kepada pihak rekam medis baik secara lisan maupun tertulis bahwa data-data yang ada dalam rekam medis hanya digunakan untuk kepentingan riset dan tidak akan disebarluaskan.

### 3.10. Alur Penelitian



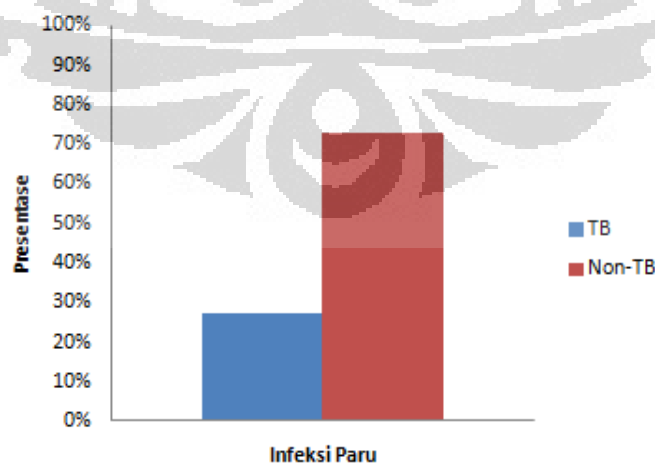


## BAB 4

### HASIL

Pembuatan proposal mulai dilakukan sejak awal bulan Agustus 2011, yaitu pencarian topik penelitian. Proposal mulai dibuat sejak minggu kedua bulan Agustus 2011 dan selesai pada minggu pertama September 2011. Proses permohonan izin etik penelitian dimulai minggu pertama September 2011. Kemudian dilakukan pengambilan data pada bulan Januari-Februari 2012. Data diambil dari rekam medis pasien di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. Jarak dari pembuatan proposal sampai dengan pengambilan data cukup panjang dikarenakan sibuknya kegiatan pada modul praktik klinik. Jumlah rekam medis diminta sebanyak 518, yang didapat sebanyak 473, dan sebanyak 11 rekam medis dinyatakan *drop out* karena datanya tidak lengkap.

Data diolah dengan menggunakan aplikasi SPSS 11.5. Data yang telah diolah dianalisis dengan uji *chi square* dan memenuhi syarat untuk digunakannya uji tersebut, yaitu *expected value* yang kurang dari 5 tidak melebihi 20% dari jumlah sel yang ada. Pembuatan laporan kemudian dilakukan setelah semua data telah diolah dan dianalisis. Pada bulan Juni 2012, laporan penelitian telah selesai dibuat dan sidang riset dilakukan. Jumlah data yang diolah sebanyak 462, dengan distribusi 125 data pasien yang menderita TB, dan 337 data pasien yang bukan menderita penyakit TB.



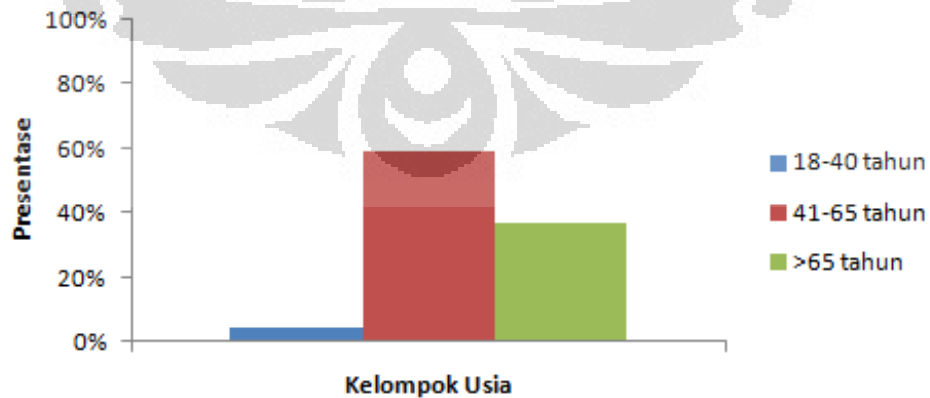
Gambar 4.1. Prevalensi Pasien DM Tipe 2 Dengan TB Paru dan Infeksi Paru Non-TB

Dari **gambar 4.1** diketahui bahwa prevalensi pasien DM tipe 2 yang menderita TB paru adalah sebesar 27% (n=125), sedangkan prevalensi pasien DM tipe 2 yang menderita infeksi paru non-TB adalah sebesar 73% (n=337).



Gambar 4.2. Perbandingan Presentase Laki-laki dan Perempuan yang Mengonsumsi Alkohol

Dari **gambar 4.2** diketahui bahwa dari total populasi yang mengonsumsi alkohol, sebanyak 98% (n=48) adalah laki-laki, dan 2% (n=1) adalah perempuan.



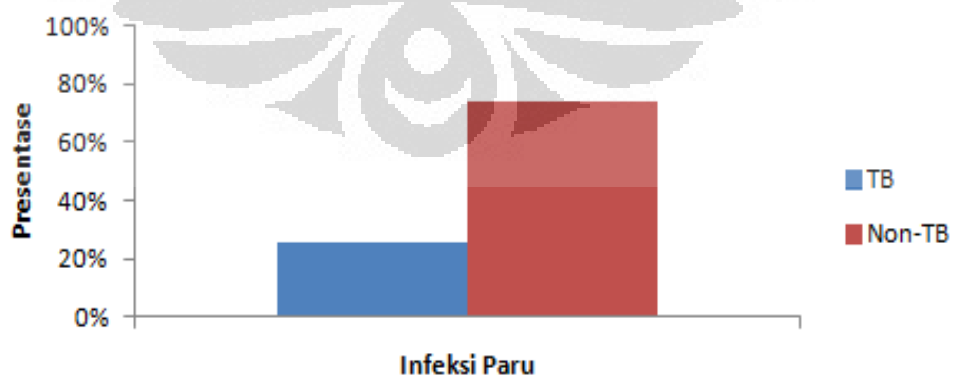
Gambar 4.3. Perbandingan Presentase Konsumsi Alkohol Antar Kelompok Usia

Dari **gambar 4.3** diketahui bahwa sebanyak 59% (n=223) pasien yang mempunyai riwayat mengonsumsi alkohol berasal dari kelompok usia 41-65 tahun (kelompok dewasa tua), 37 % (n=104) berasal dari kelompok usia >65 tahun (kelompok lanjut usia), dan sisanya sebanyak 4% (n=86) berasal dari kelompok usia 18-40 tahun (dewasa muda)



Gambar 4.4. Presentase TB dan Infeksi Paru Non-TB Pada Pasien yang Mengonsumsi Alkohol

Dari **gambar 4.4**, diketahui bahwa pada pasien yang mengonsumsi alkohol, sebesar 37% (n=18) menderita TB paru, dan 63% (n=31) menderita infeksi paru non-TB.



Gambar 4.5. Presentase TB dan Infeksi Paru Non-TB Pada Pasien yang Tidak Mengonsumsi Alkohol

Dari **gambar 4.5**, diketahui bahwa pada pasien yang tidak mengonsumsi alkohol, sebesar 26% (n=107) menderita TB paru, dan 74% (n=306) menderita infeksi paru non-TB.

Tabel 4.1. Hasil Uji *Chi-square* antara variabel alkohol dengan infeksi paru.

	Infeksi Paru					p
		TB		Non-TB		
		n	%	n	%	
Konsumsi Alkohol	Tidak	107	85.6	306	90.8	0.107
	Ya	18	14.4	31	9.2	
Total		125	100	337	100	

Nilai *expected* untuk semua sel tidak ada yang kurang dari lima sehingga tabel di atas layak untuk diuji dengan *Chi-Square*. Dari uji tersebut didapatkan hasil bahwa tidak terdapat hubungan antara konsumsi alkohol dengan prevalensi tuberkulosis dengan nilai p 0.107.

## BAB 5 PEMBAHASAN

### 5.1. Hubungan antara konsumsi alkohol dengan tuberkulosis.

Hasil yang didapat dari analisis sesuai dengan penelitian yang dilakukan Shetty et al. (2006) yang melakukan evaluasi terhadap faktor risiko tuberkulosis di India Selatan. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa alkohol bukan merupakan faktor risiko tuberkulosis yang signifikan.<sup>36</sup> Namun, pada dua penelitian lain oleh Lonnorth et al. (2008) dan Jurgen et al. (2009) di negara Eropa didapatkan bahwa konsumsi alkohol lebih dari 40 g (*heaving drinker*) dan *alcohol use disorder* merupakan faktor risiko penting terhadap terjadinya tuberkulosis aktif dan juga reaktivasi dari infeksi laten.<sup>6</sup> Berbeda dengan kedua penelitian tersebut, penelitian yang dilakukan kali ini menggunakan data sekunder sehingga tidak dapat diketahui bagaimana pola konsumsi alkohol yang sebenarnya, apakah *light*, *moderate* atau *heavy drinking*. Selain itu juga berdasarkan data WHO, tingkat konsumsi alkohol di Indonesia tidak terlalu tinggi bila dibandingkan dengan negara-negara di negara Eropa seperti Rusia, Jerman, serta negara seperti Australia, Argentina, dan New Zealand.<sup>5</sup> Sedangkan populasi di India Selatan mempunyai kesamaan dengan populasi di Indonesia yakni keduanya sama-sama merupakan negara dengan beban penyakit tuberkulosis yang tinggi, dan juga dari segi pengonsumsi alkohol antara India dengan Indonesia tidak berbeda jauh. Di Indonesia, angka konsumsi alkohol per kapita orang dewasa diatas 15 tahun sekitar 0.6 liter alkohol murni, dan di India sekitar 2.6 liter. Angka ini berbeda jauh bila dibandingkan dengan angka konsumsi alkohol di negara-negara Eropa yang umumnya diatas 12.5 liter.

Selain itu, pada penelitian ini juga didapatkan adanya faktor perancu yaitu jenis kelamin dan keadaan sosio-ekonomi. Dari data WHO diketahui bahwa sebagian besar orang yang mengonsumsi alkohol adalah laki-laki.<sup>5</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Lienhardt et al. (2005) juga menyebutkan jenis kelamin sebagai faktor risiko yang signifikan terhadap terjadinya tuberkulosis. Tingkat sosio-ekonomi seseorang juga dapat mempengaruhi pola konsumsi alkohol dan risiko terjadinya tuberkulosis karena adanya perbedaan gaya hidup.

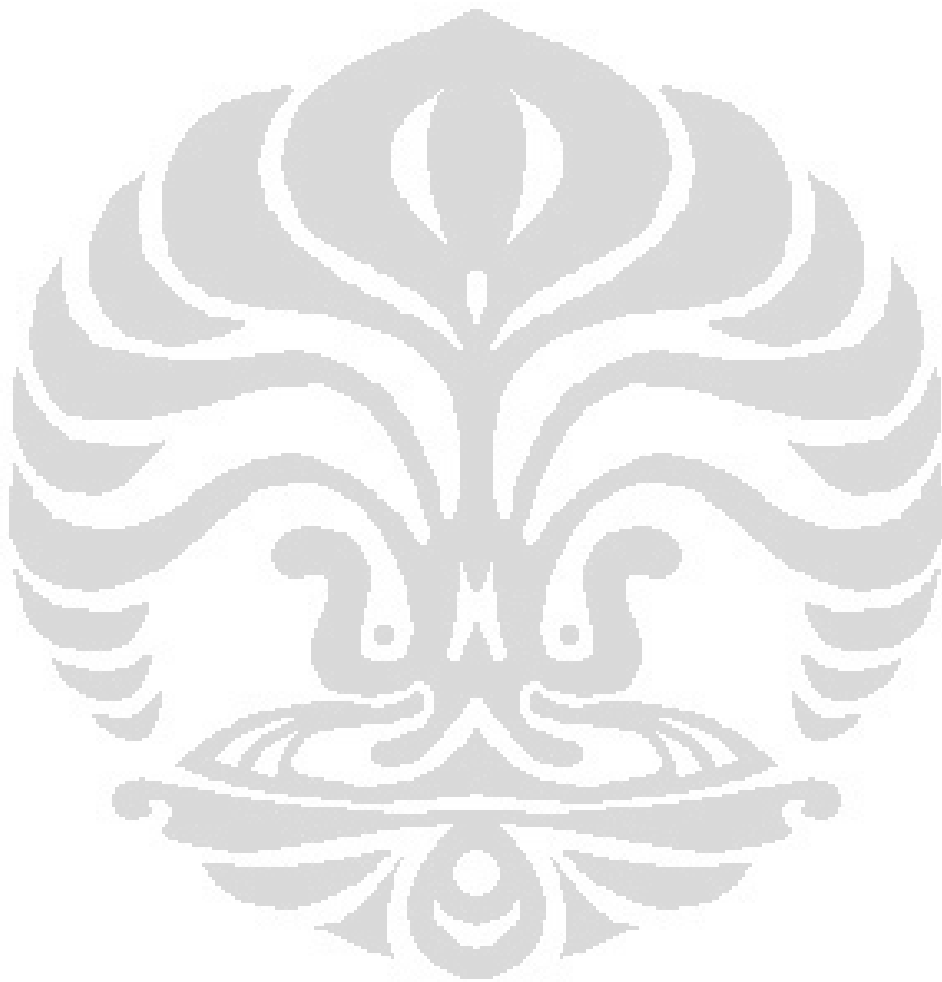
## **5.2. Prevalensi Pasien DM Tipe 2 dengan TB Paru dan Infeksi Paru Non-TB**

Hasil yang didapat menunjukkan bahwa prevalensi pasien DM tipe 2 yang menderita infeksi paru non-TB lebih tinggi dibandingkan dengan prevalensi pasien DM tipe 2 yang menderita infeksi TB paru. Pada suatu *meta-analysis* oleh Fine MJ et al. (1996) dikatakan bahwa DM tipe 2 merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap terjadinya *community acquired pneumonia (CAP)*.<sup>37</sup> Sama seperti hubungan antara DM dengan tuberkulosis, kerentanan pasien DM terhadap CAP juga disebabkan akibat adanya defek pada sistem imun. Pada pasien DM terjadinya gangguan pada fungsi neutrofil dan makrofag baik itu fungsi kemotaksis, aderens, maupun fagositosis. Selain itu juga proses *respiratory burst* pada proses eliminasi mikroba secara intraseluler juga terganggu. Hal ini dikarenakan NADPH yang diperlukan habis dipakai oleh enzim *aldose-reductase* pada jalur metabolisme glukosa. Penurunan jumlah limfosit dan perubahan pada sirkulasi mikrovaskular juga membuat seseorang dengan DM tipe 2 lebih rentan untuk menderita pneumonia. Penelitian lain oleh Faguero et al. (2005), Thomsen et al. (2004), dan Kornum JB et al. (2007) menyatakan bahwa angka mortalitas, bakteremia, dan komplikasi seperti efusi pleura, meningkat pada pasien CAP yang disertai dengan DM tipe 2.<sup>38-40</sup>

## **5.3. Keterbatasan dan Kelebihan Penelitian**

Penelitian ini disadari mempunyai kekurangan dan keterbatasan. Data yang diperoleh pada penelitian ini didapat melalui data sekunder dari rekam medis RSCM. Pencatatan mengenai konsumsi alkohol pada rekam medis hanya ditulis sebatas apakah pernah mengonsumsi alkohol atau tidak. Data-data seperti berapa lama telah mengonsumsi alkohol, berapa banyak alkohol yang telah dikonsumsi tidak ada. Hal ini tentu saja membuat informasi mengenai bagaimana pola dari masing-masing individu dalam mengonsumsi alkohol tidak tergambar dengan lengkap dan juga ketidakcocokan pada definisi operasional yang ada mengenai konsumsi alkohol. Penulis menyadari kekurangan ini, namun karena adanya keterbatasan logistik (data nomor telepon pasien banyak yang tidak ada,

sebagain besar pasien tidak dapat dihubungi, serta adanya keterbatasan waktu) penulis tidak dapat memperoleh data yang lebih baik dan akurat.



## **BAB 6**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **6.1. Kesimpulan**

- Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara konsumsi alkohol dengan prevalensi tuberkulosis paru pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo tahun 2010.
- Prevalensi pasien DM tipe 2 yang menderita TB paru di RSCM tahun 2010 adalah sebesar 27% (n=125).

#### **6.2. Saran**

- Penelitian ini dilakukan dengan mengambil data sekunder di RSCM, sebaiknya untuk penelitian selanjutnya pengambilan data dapat dilakukan di pusat-pusat pelayanan kesehatan lainnya sehingga dapat lebih menggambarkan kondisi populasi yang sebenarnya.
- Untuk penelitian selanjutnya, data mengenai konsumsi alkohol (frekuensi, jumlah) harus didapatkan dengan lebih lengkap.
- Untuk penelitian selanjutnya, dapat digunakan desain penelitian kohort sehingga hubungan faktor risiko dengan efek dapat diterangkan secara lebih baik.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus di Indonesia. Jakarta: PB. PERKENI; 2011.
2. World Health Organization. WHO report 2011 Global tuberculosis control 2011. [cited 2011 Dec 1]. Available from: [www.who.int](http://www.who.int).
3. World Health Organization. 2011/2011 Tuberculosis global facts. [sitasi 25 April 2012]. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/2011/factsheet\\_tb\\_2011.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2011/factsheet_tb_2011.pdf).
4. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. PLoS Med [serial internet]. 2008 [sitasi 25 April 2012];5(7): 1 Diunduh dari: <http://www.plosmedicine.org>.
5. WHO. Global Status Report on Alcohol and Health. Switzerland; 2011.
6. Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramilo E, Dye C : Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. BMC Public Health 2008, 8:289.
7. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lönnroth K et al.: The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB)-A systematic review. BMC Public Health 2009, 9:450
8. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Tuberkulosis pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta : 2006.
9. Departemen Kesehatan. Strategi Nasional Pengendalian TB. [sitasi 25 April 2012]. Available from: [www.pppl.depkes.go.id/asset/regulasi/STRANAS\\_TB.pdf](http://www.pppl.depkes.go.id/asset/regulasi/STRANAS_TB.pdf)
10. Perkumpulan Pemberantasan Tuberkulosis Indonesia. TB di Indonesia Peringkat 5 Dunia. [sitasi 25 April 2012]. Available from: <http://www.ppti.info/index.php/component/content/article/46-arsip-ppti/141-tbc-di-indonesia-peringkat-5-dunia>
11. Gerdunas TB. Situasi Epidemiologi Tb Indonesia. [sitasi 25 April 2012]. Available from [tbindonesia.or.id/pdf/Data\\_tb\\_1\\_2010.pdf](http://tbindonesia.or.id/pdf/Data_tb_1_2010.pdf)

12. World Health Organization. Global DOTS expansion plan. [sitasi 25 April 2012]. Available from: <http://www.who.int/tb/dots/expansion/en/index.html>.
13. Kementerian Kesehatan RI Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Kesehatan lingkungan. Programmatic management of drug resistance tuberculosis, pengendalian tuberkulosis Indonesia : 2011-2014. [sitasi 25 April 2012]. Available from: [http://www.tbindonesia.or.id/pdf/2011/RAN\\_PMDT.pdf](http://www.tbindonesia.or.id/pdf/2011/RAN_PMDT.pdf).
14. Burhan, E. Tuberkulosis multi drug resistance (TBMDR). *Majalah kedokteran Indonesia*, 2010. 60(12): p. 535-36.
15. Harries A, Maher D, Graham S. *TB/HIV Clinical Manual*, 2<sup>nd</sup> Edition. China: WHO Library; 2004 h.23-39.
16. Swaminathan S. Clinical presentation and treatment of HIV-TB. *Ind J Tub* 2002; 49:11-6
17. Zuber A, Mohd S. Manifestations of Tuberculosis in HIV Patients. *JIACM* 2005; 6(4):302-5
18. Djoerban Z, Djauzi S. Respons imun infeksi HIV. In: Sudoyo AW, et al. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, jilid 3. 4th ed. Jakarta: Pusat Penerbitan IPD FKUI; 2007.
19. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *Tuberkulosis: Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di indonesia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2011.
20. *Treatment of Tuberculosis Guidelines*. 4th ed. World Health Organization; 2010.
21. *The World Health Report 2003. Shaping the future*. Geneva, World Health Organization, 2003.
22. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).

23. Faucin, Braunwald, Kasper, et al. *Harrisons's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008, chapter 338.
24. Soejono CH. Sindrom delirium. Dalam: Buku ajar ilmu penyakit dalam Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Jilid III. Edisi V. Jakarta: Interna Publishing; 2009;907-13
25. Dooley KE, Tang T, Golub JE, Dorman SE, Cronin W. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80(4):634-9.
26. Alisjahbana B, van Crevel R, 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.
27. Stalenhoef JE, Alisjahbana B, Nelwan EJ, van der Ven-Jongekrijg, Ottenhoff THM, van der Meer JWM, et al. The role of interferon gamma in the increased tuberculosis risk in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:97-103.
28. Yamashiro S, Kawakami K, Uezu K, Kinjo T, Miyagi K, Nakamura K, et al. Lower expression of Th1-related cytokines and inducible nitric oxide synthase in mice with streptozotocin-induced diabetes mellitus infected with mycobacterium tuberculosis. *Clin Exp Immunol*. 2005;139:57-64.
29. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff THM, dkk. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *J Clin Infect Dis*. 2007;45:428-35.
30. Bacakođlu F, Bađođlu ŐK, Őok G, Sayiner A, Ate° M. Pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. *Respiration*. 2001;68:595-600.
31. Bukhary ZA. Rediscovering the Association Between Tuberculosis and Diabetes Mellitus: A Perspective. *J T U Med Sc* 2008; 3 (1): 1-6
32. Wang CS, Yang CJ, Chen HC, Chuang SH, Chong IW, Hwang JJ, et al. Impact of type 2 diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary tuberculosis. *Epidemiol Infect*. 2009;137:203-10.

33. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff THM, dkk. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *J Clin Infect Dis*. 2007;45:428-35.
34. Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology*. 10th ed. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2007.
35. Dufour MC. What is Moderate Drinking? Defining “Drinks” and Drinking Levels. *Alcohol Research & Health* 23(1), 1999.
36. Shetty N, Shemko M, Vaz M, Souza GD : An Epidemiological evaluation of risk factors for tuberculosis in South India: a matched case control study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006, 10(1):80–86.
37. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *JAMA* 1996;275:134-141
38. Falguera M, Pifarre R, Martin A, Sheikh A, Moreno A: Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest* 128:3233-3239, 2005.
39. Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang HH, et al. Risk of community-acquired pneumococcal bacteremia in patients with diabetes: a populationbased case-control study. *Diabetes Care*. 2004;27:1143-1147.
40. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Type 2 diabetes and pneumonia outcomes: a populationbased cohort study. *Diabetes Care*. 2007;30:2251-2257.