



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH USIA TERHADAP PREVALENSI
TUBERKULOSIS PARU PADA PASIEN DIABETES MELITUS
TIPE 2 DI RUMAH SAKIT DR. CIPTO MANGUNKUSUMO
PADA TAHUN 2010**

SKRIPSI

**BAYUSHI EKA PUTRA
0806323800**

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



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH USIA TERHADAP PREVALENSI
TUBERKULOSIS PARU PADA PASIEN DIABETES MELITUS
TIPE 2 DI RUMAH SAKIT DR. CIPTO MANGUNKUSUMO
PADA TAHUN 2010**

SKRIPSI

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

**BAYUSHI EKA PUTRA
0806323800**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN UMUM
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 : Bayushi Eka Putra

NPM : 0806323800

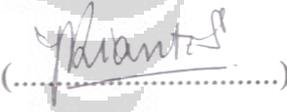
Tanda Tangan :

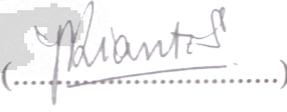
Tanggal : 20 Juni 2012

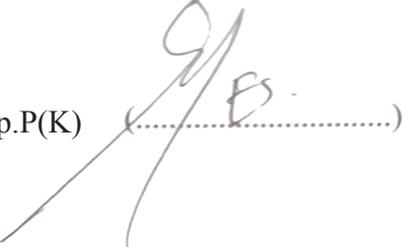
HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Bayushi Eka Putra
NPM : 0806323800
Fakultas : Kedokteran
Judul Skripsi : Pengaruh Usia Terhadap Prevalensi Tuberkulosis Paru pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo Pada Tahun 2010

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFK 

Penguji : Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFK 

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

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 20 Juni 2012

KATA PENGANTAR

Segala Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan bimbingan-Nya kepada penulis dalam proses penyelesaian penelitian. Selain itu, dalam kesempatan ini penulis juga ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

- *Medical Research Unit (MRU)* Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia yang senantiasa membantu dalam proses perizinan dan alur pembuatan riset.
- Rekam medis Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo yang telah membantu pencarian dan mempersiapkan data rekam medis untuk digunakan dalam proses penelitian ini.
- Pasien Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo yang tercantum dalam rekam medis dan tergabung sebagai subjek penelitian.
- Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo yang membantu dalam proses penjadwalan bimbingan dengan dokter pembimbing.
- Dokter pembimbing, Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFK sebagai dosen pembimbing riset yang bersedia melakukan bimbingan dengan mengorbankan waktu, tenaga, dan pikiran bagi peneliti dalam proses penyusunan laporan penelitian.
- Sesama rekan penulis: Adrian Himawan, Erick Hoetama, Eko Arianto, Harsya Dwindaru Gunardi, dan Stefan Rusli, yang telah bekerja bahu membahu sebagai sebuah tim dalam proses penyelesaian riset.
- Keluarga, teman sejawat, dan pihak-pihak lain yang senantiasa memberikan dukungan berupa materi, doa, ataupun dukungan moral dalam proses penyelesaian riset

Karena dukungan-dukungan tersebutlah maka dapat terselesaikan riset yang berjudul “Pengaruh Usia Terhadap Prevalensi Tuberkulosis Paru pada Pasien

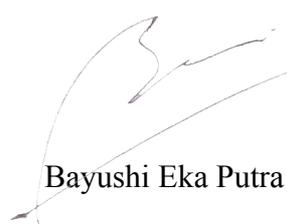
Diabetes Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit Dr. Ciptomangunkusumo Pada Tahun 2010” ini.

Sebagai salah satu masalah kesehatan di Indonesia, tuberkulosis paru merupakan penyakit infeksi dengan prevalensi yang tinggi di Indonesia. Hal tersebut dibuktikan dengan terletaknya tuberkulosis di urutan ke 3 sebagai penyebab kematian di Indonesia. Kondisi ini memicu perhatian lebih dari praktisi kesehatan dan pemerintah dalam upaya penanggulangan dan pengobatan penyakit tuberkulosis. Proses pengobatan tuberkulosis yang berjalan lama, disertai dengan berbagai macam komplikasi dari pengobatan harus mulai disadari sebagai suatu terapi yang kurang efektif, sehingga mengarahkan penulis pada upaya untuk menemukan faktor resiko tuberkulosis paru yang dapat dimanfaatkan sebagai acuan dalam melakukan prevensi terhadap tuberkulosis paru. Bermula dari masalah dan mewujudkan prevensi yang dianggap sebagai terapi terbaik, maka penulis berusaha melakukan penyusunan penelitian yang memfokuskan usia dan diabetes mellitus tipe 2, sebagai komponen faktor resiko, terhadap prevalensi tuberkulosis paru.

Penulis berharap penelitian ini dapat menjadi sedikit sumbangsih bagi perkembangan ilmu pengetahuan dalam upaya memajukan kondisi kesehatan masyarakat Indonesia. Akhir kata, seperti kata pepatah “Tidak ada gading yang tak retak”, begitu pula hasil penelitian ini. Peneliti berharap mendapatkan masukan berupa kritik dan saran yang membangun untuk dapat dilakukan perbaikan di masa mendatang.

Jakarta, Juni 2012

Penulis



Bayushi Eka Putra

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

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

Nama : Bayushi Eka Putra

NPM : 0806323800

Fakultas : Kedokteran

Jenis Karya : Skripsi

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

“Pengaruh Usia Terhadap Prevalensi Tuberkulosis Paru pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit Dr. Ciptomangunkusumo Pada Tahun 2010”

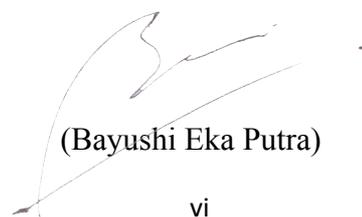
beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : Juni 2012

Yang menyatakan


(Bayushi Eka Putra)

vi

Universitas Indonesia

ABSTRAK

Nama : Bayushi Eka Putra

Program Studi : Kedokteran

Judul : Pengaruh Usia Terhadap Prevalensi Tuberkulosis Paru pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo Pada Tahun 2010

Tuberkulosis paru merupakan salah satu penyakit infeksi penyebab kematian tertinggi di Indonesia. Pengobatannya yang lama dan sulit mengarahkan pada upaya pencegahan yang dimulai dengan identifikasi faktor risiko. Studi *cross-sectional* analitik ini bertujuan untuk membahas hubungan usia terhadap prevalensi TB paru pada pasien DM tipe 2. Berdasarkan hasil penelitian, diketahui bahwa ditemukan hubungan yang bermakna antara usia pasien di atas 40 tahun dengan peningkatan jumlah prevalensi TB paru pada pasien dengan DM tipe 2. Karenanya, disarankan untuk melakukan proses pencegahan DM tipe 2 sebagai faktor resiko infeksi paru yang bersifat *modifiable*, terutama pada pasien dengan usia di atas 40 tahun.

Kata kunci:

Tuberkulosis paru, faktor resiko, usia, diabetes mellitus tipe 2

ABSTRACT

Name : Bayushi Eka Putra

Study program: Medicine

Title : The Influence of Age to The Prevalence of Patients with Lung Tuberculosis and Diabetes Mellitus Type 2 in Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital at 2010

Lung tuberculosis is one of the high cause of mortality infection diseases in Indonesia. Recovering is usually difficult and needs long term of treatment, leading to the trend of preventing by identifying the risk factors. The purpose of this analytic cross-sectional study is to identify the influence of age to the prevalence of lung tuberculosis in patients with DM type 2. From the result of this study, it is known that there is statistically significant result concerning the influence of age older than 40 years old to the increase of prevalence of lung tuberculosis in patients with DM type 2. Therefore, it is suggested to prevent DM type 2 as a modifiable risk factor of lung infection, especially in patients older than 40 years old.

Keywords:

Lung tuberculosis, risk factors, age, diabetes mellitus type 2

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	vi
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Hipotesis Penelitian	3
1.4. Tujuan	4
1.4.1. Tujuan Umum.....	4
1.4.2. Tujuan Khusus.....	4
1.5. Manfaat	4
1.5.1 Manfaat bagi Peneliti.....	4
1.5.2 Manfaat bagi Perguruan Tinggi.....	4
1.5.3 Manfaat bagi Praktisi Kesehatan.....	5
1.5.4 Manfaat bagi Masyarakat	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Tuberkulosis Paru	6
2.1.1. Definisi	6
2.1.2. Epidemiologi	6
2.1.3. Patofisiologi Tuberkulosis Paru	6

2.1.4 Klasifikasi.....	9
2.1.5. Diagnosis	10
2.1.6. Tatalaksana	13
2.2. Diabetes Melitus	16
2.2.1. Definisi	16
2.2.2. Klasifikasi dan Patogenesis	16
2.2.3. Epidemiologi Diabetes Melitus tipe 2	17
2.2.4. Diagnosis	18
2.2.5. Tatalaksana	21
2.2.6. Efek DM terhadap sistem imun.....	23
2.2.7. Efek DM terhadap pneumonia dan TB paru.....	23
2.3. Usia Tua	25
2.3.1. Hubungan antara umur dengan sistem imun	25
2.3.2 Hubungan antara umur dengan infeksi paru.....	26
2.5. Kerangka Konsep.....	29
BAB 3 METODE PENELITIAN	30
3.1. Desain Penelitian	30
3.2. Tempat dan Waktu	30
3.3. Populasi dan Sampel.....	30
3.3.1. Populasi Target.....	30
3.3.2. Populasi Terjangkau	30
3.3.3. Sampel Penelitian.....	30
3.4. Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan <i>Drop-out</i>.....	31
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	31
3.4.2. Kriteria eksklusi.....	31
3.5. Estimasi Besar Sampel.....	31
3.6. Cara Kerja	32
3.6.1. Langkah Penelitian	32
3.6.2. Identifikasi Variabel	32
3.7. Rencana Pengolahan dan Analisis Data.....	32
3.7.1. Pengumpulan Data.....	32
3.7.2. Pengolahan Data	32

3.7.3. Penyajian Data.....	33
3.7.4. Analisis Data	33
3.7.5. Interpretasi Data	33
3.7.6. Pelaporan Data.....	33
3.8. Definisi Operasional.....	33
3.9. Masalah Etika.....	34
3.10. Alur Penelitian.....	35
BAB 4 HASIL.....	36
BAB 5 PEMBAHASAN.....	41
5.1. Keterbatasan dan Kelebihan Penelitian.....	41
5.2 Hubungan antara Tuberkulosis Paru dan Pneumonia Non Tuberkulosis dengan Diabetes Mellitus	42
5.3. Hubungan Faktor Usia dengan Prevalensi Tuberkulosis Paru dan Pneumonia Non Tuberkulosis Pada Pasien Diabetes Mellitus	43
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN	47
6.1. Kesimpulan.....	47
6.2. Saran.....	47
DAFTAR PUSTAKA	49

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Jenis, Sifat, dan Dosis Obat Anti Tuberkulosis	15
Tabel 2.2. Perbandingan Golongan Obat Hipoglikemik Oral	22
Tabel 4.1. Perbandingan Prevalensi Pasien DM Tipe 2 dengan Infeksi Paru Pada Usia Tertentu	37
Tabel 4.2. Perbandingan Jumlah Penderita Usia ≤ 40 tahun dan > 40 tahun pada DM dengan TB Paru dan DM dengan Infeksi Paru Non TB di RSCM Tahun 2010	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Algoritma diagnosis tuberkulosis paru di Indonesia	12
Gambar 2.2. Algoritma diagnosis diabetes mellitus tipe 2	19
Gambar 4.1. Prevalensi Infeksi Paru Pada Pasien dengan Diabetes Mellitus Tipe 2 di RSCM Tahun 2010	36
Gambar 4.2. Prevalensi Penderita Infeksi Paru (TB dan Non TB) pada Pasien dengan Diabetes Mellitus Tipe 2 di RSCM Tahun 2010	38
Gambar 4.3. Perbandingan prevalensi penderita usia ≤ 40 tahun dan > 40 tahun pada DM dengan TB dan DM dengan Pneumonia non TB	39
Gambar 5.1. Evolusi Piramida Penduduk Indonesia Tahun 2000, 2010, dan Prediksi di Tahun 2025	46

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kondisi pelayanan kesehatan yang semakin maju dan konsep pelayanan kesehatan yang semakin baik mempengaruhi peningkatan Umur Harapan Hidup (UHH) di Indonesia. Hal ini berakibat pada bergesernya struktur penduduk di Indonesia yang mulai didominasi oleh masyarakat lanjut usia (manula). Berdasarkan data dari Departemen Kesehatan Republik Indonesia, diketahui fakta bahwa penduduk yang berumur 55 tahun ke atas terus meningkat seiring dengan berjalannya waktu. Data pada tahun 1990 menunjukkan bahwa jumlah penduduk berusia di atas umur 55 tahun adalah sebesar 7,7%, yang kemudian meningkat menjadi 9,37% pada tahun 2000. Pada tahun 2010, proporsi tersebut meningkat menjadi 12%, serta UHH meningkat dari 40 tahun menjadi 65-70 tahun.^{1,2} Peningkatan angka harapan hidup ini berhubungan dengan menurunnya fungsi imun hingga berakibat pada munculnya berbagai macam penyakit, baik bersifat degeneratif maupun infeksi, yang berpotensi menurunkan kualitas hidup penderitanya. Salah satu penyakit infeksi yang sering berhubungan dengan peningkatan usia adalah tuberkulosis paru, sebagai salah satu penyakit infeksi yang tersering di Indonesia.^{3, 4} Tuberkulosis paru diketahui mempengaruhi penduduk pada seluruh rentang usia, tetapi prevalensinya cenderung meningkat dengan bertambahnya usia. Hal ini tergambar dalam sebuah studi epidemiologi yang mengevaluasi faktor resiko kemunculan TB paru oleh Shetty et al (2006)⁵. Berdasarkan studi tersebut dikatakan bahwa jumlah penderita TB paru cenderung rendah pada anak dengan usia 10 tahun dan meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Dengan mengetahui terdapatnya pengaruh faktor usia terhadap prevalensi TB paru, dan dihubungkan dengan fakta mengenai pergeseran UHH di Indonesia, maka perhatian terhadap penyakit TB paru perlu ditingkatkan.

Selain faktor usia, salah satu faktor lain yang bermakna dalam peningkatan prevalensi tuberkulosis paru adalah penyakit diabetes mellitus. Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kelainan metabolisme dengan

gejala hiperglikemia kronik. DM terdiri atas 2 tipe, yaitu tipe 1 (*insulin dependent diabetes mellitus/IDDM*) dan tipe 2 (*non insulin dependent diabetes mellitus/NIDDM*). DM menjadi penyakit yang disoroti dunia karena prevalensinya yang terus meningkat, terutama DM tipe 2 yang dipengaruhi oleh perubahan kondisi sosioekonomik dan gaya hidup pada negara berkembang.⁶ Prevalensi penderita DM dunia meningkat secara pesat, hingga diperkirakan pada tahun 2030 prevalensinya dapat mencapai 439 juta jiwa, yang merupakan peningkatan sebesar 69% pada negara berkembang dan sebanyak 20% pada negara maju dari jumlahnya pada tahun 2010.⁷ *World Health Organization (WHO)*, sebagai badan kesehatan dunia yang melakukan kontrol kondisi kesehatan secara global, memprediksikan Indonesia sebagai salah satu negara berkembang yang mengalami peningkatan pesat pasien penyandang diabetes melitus. Jumlah pasien penyandang diabetes di Indonesia yang diketahui pada tahun 2000 adalah sekitar 8,4 juta jiwa dan diperkirakan akan meningkat menjadi 21,3 juta jiwa pada tahun 2030. Peningkatan tersebut dibuktikan dengan salah satu penelitian epidemiologi di Jakarta yang menemukan peningkatan prevalensi dari tahun ke tahun, dimulai dari jumlahnya sebanyak 1,7% (dibandingkan dengan seluruh penyakit di Indonesia) pada tahun 1982 menjadi 5,7% pada tahun 1993, hingga kemudian mencapai 12,8% pada tahun 2001.⁸ Pada tingkat epidemiologi global, Indonesia menempati urutan ke-9 dari negara dengan jumlah pasien dewasa penyandang diabetes terbanyak, dengan jumlah penderita sebanyak 7 juta jiwa, yang kemudian diperkirakan naik hingga urutan ke-6 pada tahun 2030, dengan jumlah penderita sebanyak 12 juta jiwa.⁷ Peningkatan prevalensi diabetes mellitus harus menjadi sorotan bagi praktisi kesehatan, karena TB paru merupakan salah satu penyakit yang paling sering menyertai pasien DM. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Bashar et al (2010)⁹, diketahui bahwa terjadi peningkatan resiko relatif bagi penderita DM untuk terkena TB hingga 5 kali lipat dibandingkan dengan yang bukan penderita DM. Hal ini berhubungan dengan keadaan hiperglikemi kronik pada pasien DM yang membantu pertumbuhan, viabilitas, dan pergerakan dari kuman TB. Selain itu, kerusakan sistem imun tubuh berupa gangguan fagositosis yang disertai dengan

gangguan fungsi vaskular pada pasien DM akan mengakibatkan semakin mudahnya penyebaran infeksi.⁹⁻¹¹

Kenyataan bahwa tuberkulosis paru merupakan penyakit yang berada di urutan ke 3 sebagai penyebab kematian di Indonesia memicu perhatian lebih dari praktisi kesehatan dan pemerintah dalam upaya penanggulangan dan pengobatan penyakit tuberkulosis. Proses pengobatan tuberkulosis yang berjalan lama, disertai dengan berbagai macam komplikasi dari pengobatan harus mulai disadari sebagai suatu terapi yang kurang efektif, sehingga mengarahkan penulis pada upaya untuk menemukan faktor resiko tuberkulosis paru yang dapat dimanfaatkan sebagai acuan dalam melakukan prevensi terhadap tuberkulosis paru. Bermula dari masalah dan mewujudkan prevensi yang dianggap sebagai terapi terbaik, maka penulis berusaha melakukan penyusunan penelitian di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), sebagai rumah sakit rujukan nasional, yang datanya dianggap dapat mewakili kondisi populasi pasien di Indonesia. Penelitian dilakukan dengan memfokuskan usia dan diabetes mellitus tipe 2, sebagai komponen faktor risiko, terhadap prevalensi tuberkulosis paru.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasar pada latar belakang yang telah diuraikan, maka permasalahan yang menjadi dasar untuk dilakukannya penelitian ini adalah belum adanya data yang membahas mengenai ada tidaknya hubungan antara usia dengan prevalensi TB paru pada penderita diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia.

1.3. Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara usia pasien dengan prevalensi penderita tuberkulosis paru pada pasien diabetes mellitus tipe 2

1.4. Tujuan

1.4.1. Tujuan Umum

Memberikan informasi mengenai ada tidaknya hubungan faktor usia dengan prevalensi TB pada penderita DM tipe 2.

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui prevalensi pasien DM tipe 2 dengan TB paru dan infeksi paru non TB di RSCM pada tahun 2010
2. Mengetahui hubungan usia pasien terhadap prevalensi penyakit TB paru pada pasien DM tipe 2 di RSCM pada tahun 2010

1.5. Manfaat

1.5.1 Manfaat bagi Peneliti

1. Mempertajam logika berpikir dan berpikir kritis dalam menyelesaikan masalah kesehatan yang timbul di masyarakat
2. Meningkatkan ketertarikan dan kepuasan dalam melakukan penelitian
3. Memperoleh pengalaman dalam proses penyusunan jadwal, pembuatan proposal, pengurusan perizinan, pengambilan data rekam medis, dan proses pengolahan data.
4. Meningkatkan pengetahuan terkait dengan infeksi paru, tuberkulosis, dan diabetes mellitus
5. Memperoleh pengetahuan tentang hubungan usia, dengan diabetes mellitus dan tuberkulosis paru.

1.5.2 Manfaat bagi Perguruan Tinggi

1. Mengamalkan Tri Dharma Perguruan Tinggi sesuai dengan fungsinya sebagai lembaga penyelenggara pendidikan, penelitian, dan pengabdian masyarakat.

2. Turut berperan sebagai lulusan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia yang memenuhi kriteria *seven stars doctor*, terutama dalam hal ini adalah sebagai peneliti.

1.5.3 Manfaat bagi Praktisi Kesehatan

1. Sebagai acuan informasi dalam upaya pencegahan dan penanganan tuberkulosis sesuai dengan adanya perubahan dinamika penduduk yang digambarkan dengan peningkatan UHH.
2. Sebagai acuan informasi dalam upaya pencegahan dan penanganan tuberkulosis mengingat adanya potensi komplikasi dan meningkatnya kesulitan dalam proses pengobatan sebagai akibat dari penyakit diabetes mellitus sebagai komorbid.

1.5.4 Manfaat bagi Masyarakat

1. Membuka upaya pencegahan dan pengobatan yang lebih baik bagi masyarakat.
2. Memberikan pengenalan terhadap masyarakat mengenai usia dan diabetes mellitus yang merupakan faktor resiko tuberkulosis paru

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tuberkulosis Paru

2.1.1. Definisi

Tuberkulosis paru merupakan infeksi paru dengan etiologi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (*M. Tuberculosis*) yang menyerang jaringan paru (parenkim paru), tetapi tidak termasuk pleura (selaput paru) ataupun kelenjar pada hilus.^{12, 13}

2.1.2. Epidemiologi

Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit tertua yang ditemukan di seluruh negara di dunia, dengan kasus TB terbanyak di negara berkembang, terutama negara-negara di Asia dan Afrika. Asia Tenggara, termasuk Indonesia, merupakan daerah yang menghasilkan kasus TB baru sebanyak 3,2 juta dalam 1 tahun.¹⁴

Dalam daftar *high burden countries* (negara dengan jumlah penderita tuberkulosis yang tinggi di dunia), Indonesia menempati peringkat ketiga, bahkan berada di urutan pertama negara dengan penderita TB terbanyak di Asia Tenggara.¹⁵ Hal tersebut dibuktikan dari laporan WHO pada tahun 2010 yang menyatakan insiden penderita TB di Indonesia adalah antara 0,37 hingga 0,54 juta dan prevalensinya pada tahun 2011 sebesar 690.000 orang (10% dari populasi TB dunia), menempatkan Indonesia pada tempat ketiga kasus TB terbanyak setelah India dan Cina.^{4, 16}

Angka prevalensi TB yang tinggi tersebut merupakan masalah yang serius di Indonesia, karena tuberkulosis merupakan peringkat ke-3 dari 10 penyebab kematian di Indonesia, yang menyebabkan kematian 146.000 orang setiap tahun (10% mortalitas total).⁴

2.1.3. Patofisiologi Tuberkulosis Paru

M. tuberculosis ditransmisikan dari seseorang ke orang lain melalui udara (*airborne route*), yaitu melalui droplet. Komponen air

pada droplet akan menguap seiring dengan berjalannya waktu dan meninggalkan residual partikel (*droplet nuclei*) yang tersuspensi di udara selama beberapa jam. *Droplet nuclei* tersebut berpotensi menginfeksi individu secara efektif. Ukuran dari *droplet nuclei*, yang merupakan partikel berukuran 1-5 μm , memiliki potensi untuk menghindari pertahanan pada jalur pernapasan atas dan masuk ke dalam alveolus sehingga mengakibatkan infeksi.¹⁷

Faktor-faktor yang berperan dalam probabilitas transmisi tuberkulosis adalah:¹⁷

- Tingkat kemampuan penularan dari sumber infeksi. Tinggi rendahnya kemampuan menularkan tuberkulosis dipengaruhi oleh ditemukan atau tidaknya basil tahan asam (BTA) dalam pemeriksaan sputum dan ada tidaknya kavitas pada jaringan paru. Semakin banyaknya jumlah BTA yang ditemukan dalam pemeriksaan sputum dan adanya kavitas pada jaringan paru akan meningkatkan kemampuan penularan.
- Tingkat kepekaan dari individu. Hal ini dipengaruhi oleh tingkat imunitas masing-masing individu.
- Lama kontak antara pasien dengan sumber infeksi.
- Kondisi lingkungan yang merupakan daerah transmisi infeksi. Lingkungan atau rumah yang memiliki kondisi ventilasi rumah yang buruk merupakan faktor risiko yang dapat meningkatkan paparan infeksi.

Faktor kepekaan individu, yang secara khusus adalah fungsi sistem imun, merupakan salah satu faktor terpenting yang mempengaruhi kemunculan infeksi. Makrofag sebagai salah satu bagian dari sistem imun memiliki peran sentral dalam mengontrol infeksi tuberkulosis melalui proses fagositosis, walaupun kemampuan untuk melakukan eradikasi terhadap bakteri tidak berfungsi dengan sempurna. Proses awal yang terjadi sebelum dilakukan fagositosis oleh makrofag adalah proses pengenalan bakteri melalui *pattern recognition receptor* (cotohnya: *Toll-like receptor*, *DC-SIGN*, faktor

komplemen, dan reseptor manosa). Setelah bakteri dikenali, maka proses fagositosis terhadap bakteri dapat dilakukan oleh makrofag untuk kemudian dimasukkan ke dalam fagosom makrofag, sebuah kompartemen yang berfungsi untuk membunuh bakteri yang berada di dalamnya melalui peningkatan kondisi asam dan melalui hidrogen peroksida yang dihasilkan di dalam lisosom. Namun, fagosom yang mengandung bakteri *mycobacteria* mengalami gangguan fungsi pompa proton yang dibutuhkan untuk meningkatkan keasaman sekitar fagosom. Selain itu, hidrogen peroksida yang diproduksi oleh lisosom tidak dapat mencapai bagian internal dari bakteri, sehingga *mycobacteria* dapat terus berkembang di dalam makrofag sebagai akibat dari terjadinya defek pada mekanisme bakterisidal dari makrofag.¹⁸

Selain makrofag sebagai *innate immune system*, terdapat faktor imunitas lain berupa *clonality immune system* yang melibatkan sel CD4+ dan CD8+ sel T yang berperan sebagai protektor terhadap penyakit. Sel T tersebut berfungsi untuk mengaktivasi makrofag yang telah memfagositosis *mycobacteria*, sehingga menjadi lebih aktif dan terjadi peningkatan potensi bakterisidal melalui interferon- γ (IFN- γ). Selain IFN- γ , faktor lain seperti interleukin (IL)-12 dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) juga merupakan komponen penentu kepekaan seorang individu terhadap infeksi *mycobacteria*. Individu yang mengalami defek pada sitokin IFN- γ , IL-12 dan proses kaskade intraselularnya, serta TNF- α , akan berpotensi untuk lebih mudah mengalami infeksi tuberkulosis.¹⁸

2.1.4 Klasifikasi

Secara umum, tuberkulosis dapat diklasifikasikan berdasarkan lokasinya menjadi TB paru dan TB ekstra paru. Klasifikasi tersebut didasarkan pada mayoritas infeksi tuberkulosis yang terutama bersumber di organ paru, sedangkan TB yang berada di luar paru (ekstra paru) seringkali merupakan infeksi sekunder ataupun infeksi yang gagal berkembang di paru yang kemudian menginfeksi organ lain di luar paru, termasuk pleura ataupun kelenjar pada hilus paru.

Selain dari lokasi infeksi, pasien TB dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis kasusnya, baik yang bersifat baru, gagal, kambuh, ataupun jenis lainnya, antara lain:

a. Kasus baru

Pasien dikategorikan sebagai kasus baru apabila pasien belum pernah berobat menggunakan obat anti tuberkulosis (OAT) atau pernah menggunakan OAT dalam jangka waktu kurang dari 1 bulan.

b. Kasus kambuh (relaps)

Adalah pasien TB yang telah dinyatakan sembuh setelah menjalani pengobatan menggunakan OAT secara lengkap, tetapi kemudian didiagnosis kembali sebagai penderita TB melalui hasil pemeriksaan BTA, baik dengan pemeriksaan di bawah mikroskop atau dengan pemeriksaan biakan Lowenstein-Jensen.

c. Kasus *defaulted* atau putus berobat

Adalah pasien yang telah menjalani pengobatan \geq 1 bulan dan putus berobat selama 2 bulan berturut-turut atau lebih sebelum masa pengobatannya selesai, serta dengan hasil pemeriksaan BTA positif.

d. Kasus gagal

Adalah pasien yang hasil pemeriksaan dahaknya masih tetap positif atau kembali menjadi positif pada akhir bulan ke-5 atau lebih selama pengobatan.

2.1.5. Diagnosis

Berbagai macam cara dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis TB paru, baik yang bersifat sederhana maupun yang lebih rumit dan memerlukan sarana yang lebih beragam. Pemeriksaan yang sederhana dimulai dengan mengetahui perjalanan penyakit berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, didukung dengan pemeriksaan radiologi, dan dipastikan dengan pemeriksaan bakteriologi.¹⁹

Proses diagnosis tuberkulosis perlu mengacu pada *International Standard of Tuberculosis Care (ISTC)*:¹²

- Setiap orang yang batuk berdahak selama 2-3 minggu atau lebih tanpa sebab yang jelas perlu dilakukan evaluasi TB
- Setiap pasien (orang dewasa, remaja, dan anak-anak yang berpotensi untuk memproduksi sputum) dapat didiagnosis sebagai penderita TB paru dengan minimal 2 kali pemeriksaan dahak positif dari 3 pemeriksaan untuk diperiksa secara mikroskopis. Bila memungkinkan, salah satu dari 3 kali pengambilan sampel dilakukan pada pagi hari
- Setiap pasien dengan penemuan hasil *rontgen* dada yang menunjukkan kemungkinan tuberkulosis paru harus dilakukan pengambilan sputum untuk pemeriksaan mikrobiologis. Berikut adalah beberapa macam gambaran *rontgen* dada yang menunjukkan kecurigaan pada tuberkulosis paru:¹⁹
 - Lesi TB aktif:
 - Perselubungan atau nodular di segmen apikal dan posterior lobus atas paru dan segmen superior lobus bawah
 - Kavitas yang biasanya lebih dari satu dan dikelilingi oleh bayangan opak berawan atau nodular, bayangan bercak milier, serta efusi pleura unilateral.
 - Lesi TB inaktif:
 - Fibrotik

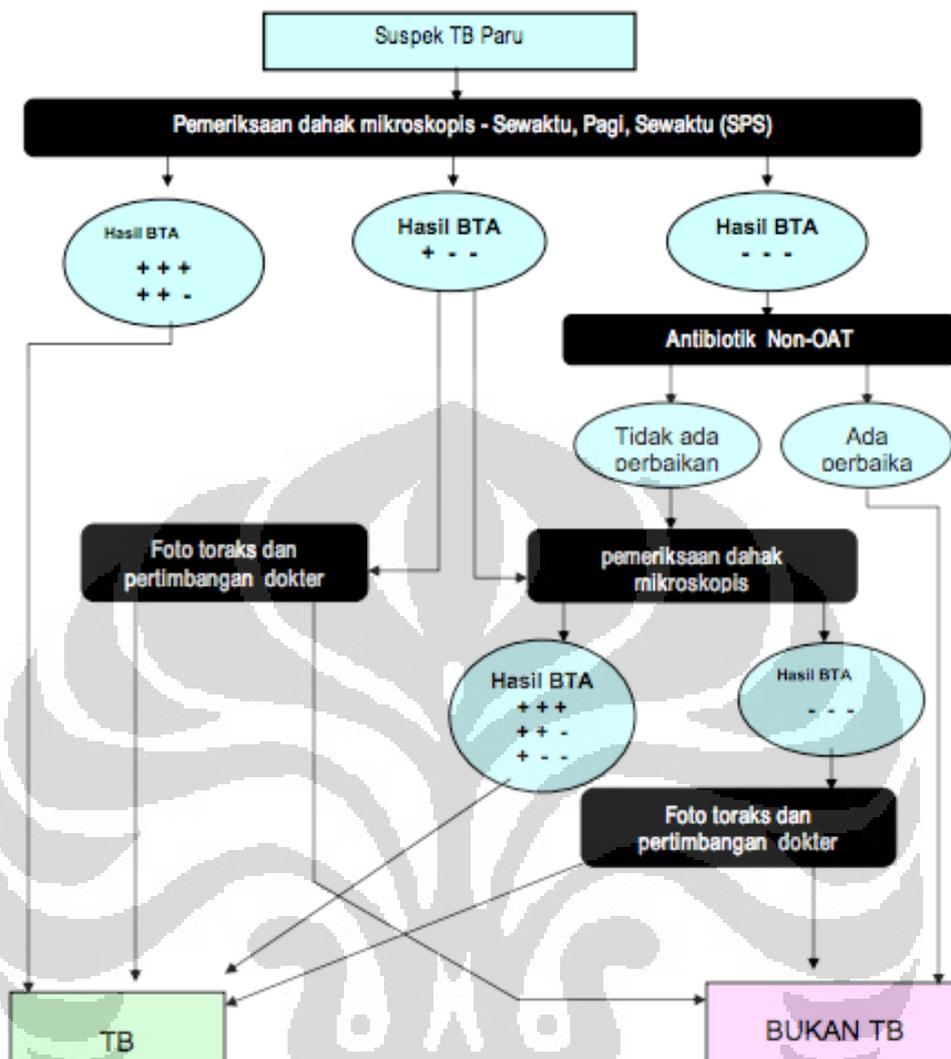
- Kalsifikasi
- Penebalan pleura
- Penentuan sputum negatif perlu dilakukan berdasarkan kriteria: 3 kali pemeriksaan yang menunjukkan hasil negatif, hasil rontgent dada konsisten menunjukkan tuberkulosis, dan respon yang kurang dari hasil pengobatan dengan agen antimikrobal spektrum luas. Bila kondisi ini terjadi, maka perlu dilakukan kultur sputum.

Walaupun demikian, terdapat beberapa gejala yang memungkinkan kita berpikir untuk membuat *working diagnosis* sebagai tuberkulosis sebelum dapat dilakukan pemeriksaan bakteri tahan asam terhadap sputum pasien, yaitu:¹⁹

- Demam
- Malaise
- Keringat malam
- Anoreksia
- Penurunan berat badan

Walaupun telah disebutkan berbagai macam cara diagnosis yang disertai pedoman (ISTC) untuk melakukan diagnosis, tetapi masih diperlukan proses yang secara bertahap untuk menetapkan diagnosis tuberkulosis paru. Dengan memperhitungkan cara dan pedoman diagnosis, maka dibuatlah alur diagnosis tuberkulosis paru di Indonesia (**Gambar 2.1.**) sebagai pedoman nasional penanggulangan tuberkulosis oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia (Depkes RI).¹³

Algoritma diagnosis dimulai dengan menetapkan suspek TB paru berdasarkan gejala yang disebutkan dalam ISTC peraturan nomor 1, yaitu pada penderita yang mengalami batuk berdahak selama 2-3 minggu atau lebih tanpa sebab yang jelas. Setelah suspek ditetapkan, dilakukan pemeriksaan BTA sebanyak 3 kali, yang variasi hasilnya akan menentukan proses diagnosis selanjutnya (**Gambar 2.1.**).



Gambar 2.1. Algoritma Diagnosis Tuberkulosis Paru di Indonesia

Sumber: Aditama TY, Kamsu S, Basri C, Surya A. Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis. 2nd ed. Jakarta: Depkes RI; 2006.

Berikut ini akan dijelaskan prosedur pengambilan dan hasil interpretasi dari pengambilan dahak:

- Pengambilan dahak dilakukan 3 kali selama 3 hari berturut – turut. Lalu diperiksa dengan bantuan pewarna *Ziehl-nielsen* yang dilihat melalui mikroskop
- Interpretasi hasil pemeriksaan dahak dari 3 kali pemeriksaan adalah:

- “Tiga kali positif” atau “2 kali positif dan 1 kali negatif” :
BTA positif
- “Satu kali positif dan 2 kali negatif”: **perlu dilakukan pemeriksaan BTA ulang**
- Tiga kali negatif : **BTA negatif**

Bila BTA negatif atau biakan negatif tetapi gambaran radiologi dicurigai lesi aktif/perburukan dan terdapat gejala klinis maka harus dipikirkan beberapa kemungkinan:

- Lesi nontuberkulosis (pneumonia, bronkiektasis, jamur, keganasan, dll)
- TB paru kambuh yang ditentukan oleh dokter spesialis yang berkompeten menangani kasus TB

2.1.6. Tatalaksana

Pengobatan yang dilakukan pada penderita TB paru memiliki beberapa tujuan utama:⁽²⁰⁾

- Menyembuhkan pasien
- Mencegah kematian
- Mencegah kekambuhan
- Memutuskan rantai penularan
- Mencegah terjadinya resistensi kuman terhadap obat anti tuberkulosis (OAT)

Untuk mencapai tujuan yang telah disebutkan di atas, maka ditetapkan prinsip-prinsip pengobatan yang harus ditepati dalam prosesnya.²⁰

- Pemberian OAT tidak boleh secara tunggal (monoterapi), karena dikhawatirkan akan terjadi resistensi, sehingga harus diberikan dalam bentuk kombinasi sesuai dengan dosis dan regimen yang telah ditetapkan

- Penggunaan strategi *directly observed therapy* (21) untuk mencegah terjadinya kasus putus obat atau ketidakpatuhan dalam meminum obat. Strategi ini melibatkan orang terdekat pasien atau orang yang dapat selalu mengingatkannya minum obat sebagai pengawas minum obat (PMO), bahkan apabila memungkinkan diawasi secara langsung pada saat menelan obat.
- Proses pengobatan yang melibatkan 2 tahapan:
 - **Tahap awal (intensif)** : pasien mendapatkan obat setiap hari sesuai dengan jenis dan dosis obat yang ditentukan.
 - **Tahap Lanjutan** : Obat diminum tidak setiap hari (contoh: 3 kali seminggu) dengan jenis obat yang lebih sedikit dibandingkan dengan tahap awal. Walaupun demikian, jangka waktu dari tahap lanjutan lebih lama dibandingkan dengan tahap awal.

Fungsi 2 tahap tersebut adalah untuk mencegah kekambuhan ataupun mengurangi kemungkinan kemunculan dari kumanyang bersifat resisten. Tahap kedua atau tahap lanjutan merupakan kunci penting untuk membunuh kuman yang persisten.

Regimen (**Tabel 2.1.**) yang digunakan dalam proses pengobatan tuberkulosis terbagi menjadi kategori 1 dan kategori 2, tergantung dari jenis kasus masing-masing pasien.²⁰

- **Kategori 1 (2(RHZE)/4(RH)3):** RHZE dalam 2 bulan pertama diminum setiap hari, lalu dilanjutkan dengan 4 bulan RH 3 kali dalam seminggu. Regimen ini diberikan pada:
 - Pasien baru TB paru dengan hasil pemeriksaan BTA positif
 - Pasien TB paru BTA negatif dengan foto toraks positif

- **Kategori 2 (2RHZES/(RHZE)/5(RH)3E3):** RHZE diberikan dalam 2 bulan disertai dengan injeksi S, dilanjutkan dengan sisipan RHZE selama 1 bulan, dan selama 5 bulan RHE 3 kali seminggu. Regimen ini diberikan pada:
 - Pasien kategori kambuh
 - Pasien kategori gagal
 - Pasien dengan pengobatan setelah putus berobat

Tabel 2.1. Jenis, Sifat, dan Dosis Obat Anti Tuberkulosis

Jenis OAT	Sifat	Dosis yang direkomendasikan (mg/kg)	
		Harian	3x seminggu
Isoniazid (H)	Bakterisid	5 (4-6)	10 (8-12)
Rifampicin (R)	Bakterisid	10 (8-12)	10 (8-12)
Pyrazinamide (Z)	Bakterisid	25 (20-30)	35 (30-40)
Streptomycin (S)	Bakterisid	15 (12-18)	15 (12-18)
Ethambutol (E)	Bakteriostatik	15 (15-20)	30 (20-35)

Sumber: Aditama TY, Kamso S, Basri C, Surya A. Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis. 2nd ed. Jakarta: Depkes RI; 2007.

Dalam proses pengobatan tuberkulosis, ada beberapa kondisi yang perlu diperhatikan sebagai penyulit proses pengobatan ataupun tatalaksana tuberkulosis, salah satunya adalah pasien dengan penyakit diabetes mellitus tipe 2. Pasien dengan diabetes mellitus cenderung memiliki kadar obat yang lebih rendah di dalam darah dibandingkan dengan pasien tanpa diabetes mellitus. Rifampisin, sebagai salah satu bagian dari regimen pengobatan, cenderung memiliki kadar yang dua kali lebih rendah dalam darah pada pasien dengan diabetes mellitus. Kondisi tersebut dapat berakibat pada tidak efektifnya kerja obat dan meningkatnya kemungkinan untuk terjadi resistensi terhadap obat.⁽²²⁾

2.2. Diabetes Melitus

2.2.1. Definisi

Diabetes melitus (DM) didefinisikan sebagai sekumpulan penyakit metabolik yang memiliki karakteristik berupa hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia ini disebabkan oleh adanya defek pada sekresi insulin, defek pada fungsi insulin, ataupun keduanya.²³

2.2.2. Klasifikasi dan Patogenesis

Secara umum, diabetes mellitus dibagi menjadi 2 tipe, yaitu:

Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 bila dibandingkan dengan jenis lainnya memiliki prevalensi sebesar 5-10%. Jenis DM tipe ini seringkali disebut juga diabetes onset juvenil (*juvenile onset diabetes mellitus*) karena timbulnya cenderung pada usia muda. DM tipe 1 dapat terjadi sebagai akibat dari faktor genetik, lingkungan, dan faktor imunologi.^{23, 24}

- **Faktor autoimmunitas**

Secara umum, penyebab dari diabetes mellitus tipe 1 adalah destruksi dari sel β pankreas oleh autoantibodi, dengan demikian, insulin yang seharusnya diproduksi oleh sel β pankreas jumlahnya akan semakin berkurang seiring dengan semakin banyak sel β pankreas yang mengalami kerusakan. Walaupun demikian, dapat pula ditemukan autoimun atau autoantibodi terhadap insulin, asam glutamat dekarboksilasi, dan tirosin fosfatase. Biasanya akan ditemukan minimal salah satu dari autoantibodi tersebut pada pasien yang mengalami hiperglikemia pada pemeriksaan gula darah puasa.

- **Faktor genetik**

Berbagai macam jenis autoimun yang telah dipaparkan di bagian sebelumnya berhubungan erat dengan faktor genetik, terutama dengan *Human Leucocyte Antigen* gen DQA, DQB, dan DRB.

Diabetes Melitus Tipe 2

Jenis diabetes ini meliputi 90-95% dari total penderita diabetes. Diabetes tipe ini sering disebut juga dengan diabetes awitan dewasa (*adult onset diabetes*). Kondisi yang terjadi pada pasien adalah berupa resistensi insulin dan biasanya memiliki insulin defisiensi relatif yang biasanya akan berlangsung terus selama kehidupannya. Pasien dengan DM tipe 2 tidak membutuhkan insulin seperti yang dibutuhkan oleh DM tipe 1. Walaupun demikian, kadang insulin digunakan dalam proses pengobatan DM tipe 2 dengan komplikasi tertentu.

Pasien dengan DM tipe 2 sebagian besar merupakan pasien dengan karakteristik obesitas, karena obesitas sendiri dapat menyebabkan kondisi resistensi insulin. Tipe diabetes ini seringkali tidak terdiagnosis selama bertahun-tahun karena kondisi hiperglikemia tidak segera muncul dan tidak cukup parah untuk dapat menimbulkan gejala klasik diabetes. Walaupun demikian, pasien memiliki potensi untuk terjadi kerusakan mikrovaskular, makrovaskular, dan penurunan imun tubuh.

2.2.3. Epidemiologi Diabetes Melitus tipe 2

DM menjadi penyakit yang disoroti dunia karena prevalensinya yang terus meningkat, terutama DM tipe 2 yang dipengaruhi oleh perubahan kondisi sosioekonomik dan gaya hidup pada negara berkembang.⁶ Prevalensi penderita DM dunia meningkat secara pesat, hingga diperkirakan pada tahun 2030 prevalensinya dapat mencapai 439 juta jiwa, yang merupakan peningkatan sebesar 69% pada negara berkembang dan sebanyak 20% pada negara maju dari jumlahnya pada tahun 2010.⁷ *World Health Organization* (WHO), sebagai badan kesehatan dunia yang melakukan kontrol kondisi kesehatan secara global, memprediksikan Indonesia sebagai salah satu negara berkembang yang mengalami peningkatan pesat pasien penyandang diabetes melitus. Jumlah pasien penyandang diabetes di Indonesia yang diketahui pada tahun 2000 adalah sekitar 8,4 juta jiwa

dan diperkirakan akan meningkat menjadi 21,3 juta jiwa pada tahun 2030. Peningkatan tersebut dibuktikan dengan salah satu penelitian epidemiologi di Jakarta yang menemukan peningkatan prevalensi dari tahun ke tahun, dimulai dari jumlahnya sebanyak 1,7% (dibandingkan dengan seluruh penyakit di Indonesia) pada tahun 1982 menjadi 5,7% pada tahun 1993, hingga kemudian mencapai 12,8% pada tahun 2001.⁸ Pada tingkat epidemiologi global, Indonesia menempati urutan ke-9 dari negara dengan jumlah pasien dewasa penyandang diabetes terbanyak, dengan jumlah penderita sebanyak 7 juta jiwa, yang kemudian diperkirakan naik hingga urutan ke-6 pada tahun 2030, dengan jumlah penderita sebanyak 12 juta jiwa.⁷

2.2.4. Diagnosis

Diabetes melitus dapat ditegakkan dengan melakukan beberapa algoritma pemeriksaan glukosa darah. Selain itu, kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik DM, yaitu:⁸

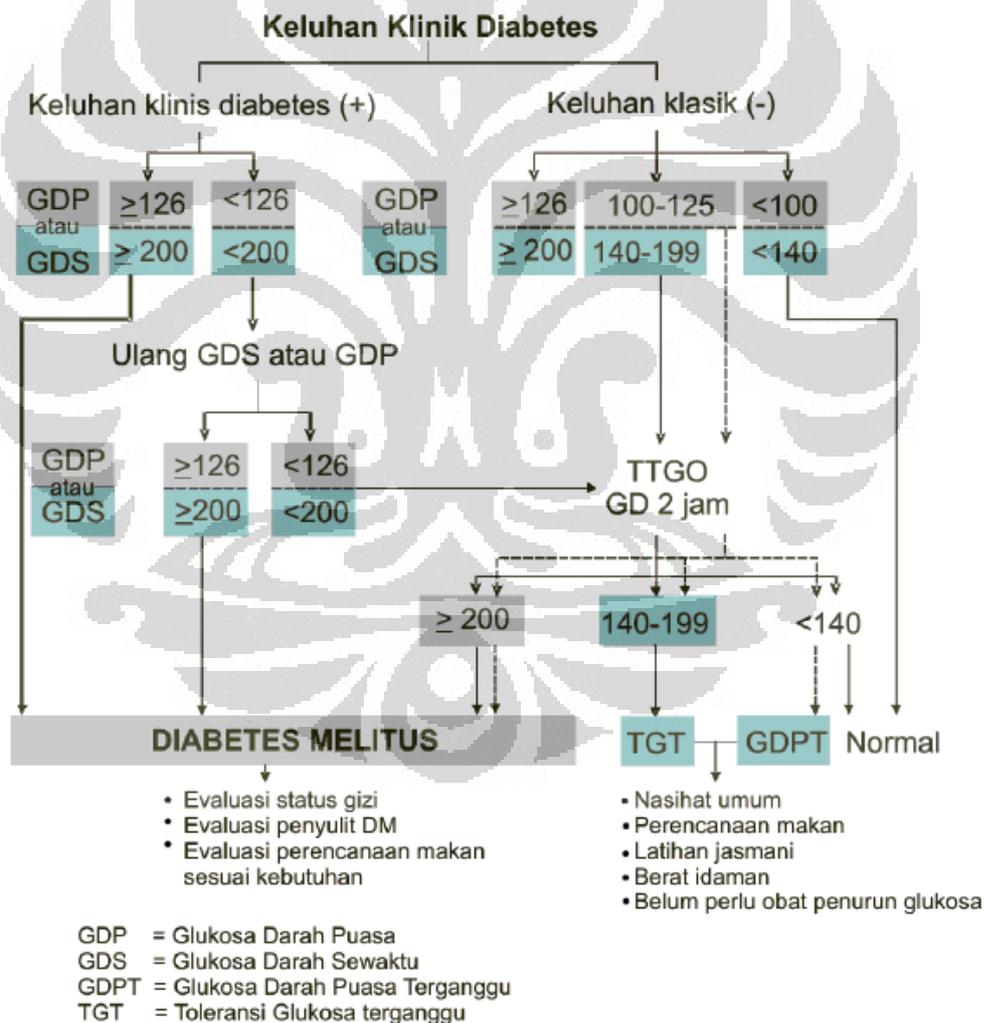
1. **Sering buang air kecil (Poliuria)** gejala yang muncul berupa peningkatan frekuensi buang air kecil dan volume air kencing (urin).
2. **Sering kencing malam hari (nokturia)** - Selain sering kencing pada waktu terjaga, terkadang penderita juga sering terbangun beberapa kali untuk kencing pada malam hari.
3. **Banyak minum (polidipsi)** - banyak minum biasanya mengikuti pola banyak buang air kecil dengan tujuan mengganti air yang dikeluarkan oleh tubuh
4. **Banyak makan (polifagi)** - penderita cenderung selalu merasa lapar akibat glukosa yang tidak dapat dimanfaatkan oleh otot. Penyebabnya tidak lain adalah karena gangguan fungsi insulin. Insulin juga berperan dalam proses penggunaan glukosa untuk sel otot, dengan adanya gangguan fungsi insulin maka penggunaan glukosa oleh otot pun akan terganggu.

5. Penurunan berat badan

Diagnosis DM dapat ditegakan melalui 3 cara :⁸

1. Gejala klasik DM + tes gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).
2. Gejala klasik DM + tes gula darah puasa ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L).
3. Kadar gula darah 2 jam pada tes toleransi gula darah oral ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

Ada beberapa langkah yang dapat dilakukan untuk menegakan diagnosis DM tipe 2 (**Gambar 2.2.**).



Gambar 2.2. Algoritma Diagnosis Diabetes Mellitus tipe 2

Sumber : Perkeni. Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia: Persatuan Endokrinologi Indonesia; 2006.

Berikut akan dijelaskan jenis pemeriksaan dari yang telah disebutkan di dalam algoritma diagnosis:

- **Gula darah sewaktu (GDS):** mengukur kadar glukosa darah pada waktu tertentu tanpa memperhitungkan pasien puasa atau tidak.
- **Gula darah puasa (GDP):** pengukuran gula darah dilakukan setelah pasien melakukan puasa selama 8 – 10 jam.
- **Tes toleransi gula darah oral (TTGO):** tujuan pemeriksaan ini adalah untuk mengetahui tingkat toleransi seseorang dengan pemberian glukosa yang terukur. Pemeriksaan ini cenderung lebih objektif dibandingkan dengan pemeriksaan lainnya. Pasien terlebih dahulu melakukan puasa minimal 8 jam baru kemudian diukur tes gula darah puasanya. Selanjutnya, pasien diberi glukosa sebanyak 75 gram yang dilarutkan dalam 250 mL air (pemberian glukosa terukur). Dua jam setelah pemberian beban glukosa pasien kembali diukur kadar glukosa darahnya.

Alat evaluasi DM terbaru, walaupun belum masuk dalam algoritma diagnosis DM yang disarankan Perkeni, tetapi sudah mulai direncanakan untuk dilakukan, yaitu pemeriksaan HbA1c. Prinsipnya adalah mengukur kadar glukosa yang berikatan dengan hemoglobin (glikosilasi dengan hemoglobin). Pemeriksaan ini berdasar pada pemantauan kadar glukosa yang terglikosilasi dalam jangka waktu yang lebih panjang dibandingkan dengan pemeriksaan sebelumnya, yaitu sesuai dengan umur hemoglobin, selama 3 bulan. Pada penderita DM, hasil tes akan menunjukkan angka hemoglobin yang terglikosilasi di atas 7%. Pada orang normal, angka tersebut hanya berkisar antara 4% - 5,9%.⁸

2.2.5. Tatalaksana

Tatalaksana diabetes mellitus melibatkan beberapa pilar yang merupakan bagian dari proses pengobatan. Pilar tersebut merupakan proses tatalaksana yang bertahap dengan tahapan awal adalah edukasi, diikuti dengan terapi gizi medis dan latihan jasmani, yang apabila tidak berhasil atau dalam kondisi lanjut memerlukan terapi farmakologis:²⁵

- **Edukasi** : dengan diketahuinya pengaruh gaya hidup dan pola makan terhadap kemunculan diabetes mellitus tipe 2, tatalaksana yang terbaik untuk pencegahan ataupun terapi tentu adalah edukasi. Selain dari gaya hidup dan pola makan, diperlukan juga pengetahuan mengenai pemantauan glukosa darah mandiri, tanda dan gejala hipoglikemia, serta pencegahan komplikasi diabetes mellitus. Edukasi ini dibutuhkan oleh pasien karena penatalaksanaan penyakit diabetes mellitus ini tidak hanya berlangsung dalam jangka pendek, tapi berlangsung seumur hidup. Diharapkan dengan mendapatkan edukasi, maka pasien dapat menjadi lebih mandiri dalam proses pengobatan untuk mencegah terjadinya komplikasi yang membahayakan.
- **Terapi Nutrisi Medis**: dalam terapi nutrisi medis, dilakukan pengaturan kandungan gizi dari penderita berdasar pada beberapa komposisi seimbang, yaitu: **karbohidrat, lemak, protein, natrium, serat, pemanis alternatif**. Pengaturan Komposisi tersebut dihubungkan dengan kebutuhan kalori basal dan kalori yang dibutuhkan untuk aktivitas sehari-hari pasien.
- **Latihan jasmani**: latihan jasmani diperlukan salah satu pilar pengelolaan diabetes mellitus tipe 2. Latihan yang disarankan sebanyak 3-4 kali seminggu selama kurang lebih 30 menit. Bentuk latihan dapat berupa apapun asalkan secara teratur, mulai dari jogging, bersepeda santai, bersepeda aerobik, hingga berenang, sesuai dengan kemampuan dan stamina dari penderita.

- **Terapi farmakologis:** apabila terapi gizi medis dan latihan jasmani tidak dapat menurunkan gula darah selama 2-4 minggu, maka perlu dilakukan intervensi dengan terapi farmakologis (Tabel 2.2.).

Tabel 2.2. Perbandingan Golongan Obat Hipoglikemik Oral

	Cara kerja utama	Efek samping utama	Reduksi A1C	Keuntungan	Kerugian
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	1,0-2,0%	Sangat efektif	Meningkatkan berat badan, hipoglikemia (glibenklamid dan klorpropamid)
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,5-1,5%	Sangat efektif	Meningkatkan berat badan, pemberian 3x/hari, harganya mahal dan hipoglikemia
Metformin	Menekan produksi glukosa hati & menambah sensitifitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0-2,0%	Tidak ada kaitan dengan berat badan	Efek samping gastrointestinal, kontraindikasi pada insufisiensi renal
Penghambat glukosidase-alfa	Menghambat absorpsi glukosa	Fiatulens, tinja lembek	0,5-0,8%	Tidak ada kaitan dengan berat badan	Sering menimbulkan efek gastrointestinal, 3x/hari dan mahal
Tiazolidindion	Menambah sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%	Memperbaiki profil lipid (pioglitazon), berpotensi menurunkan infark miokard (pioglitazon)	Retensi cairan, CHF, fraktur, berpotensi menimbulkan infark miokard, dan mahal
DPP-4 inhibitor	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glukagon	Sebah, muntah	0,5-0,8%	Tidak ada kaitan dengan berat badan	Penggunaan jangka panjang tidak disarankan, mahal
Inkretin analog/mimetik	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glukagon	Sebah, muntah	0,5-1,0%	Penurunan berat badan	Injeksi 2x/hari, penggunaan jangka panjang tidak disarankan, dan mahal
Insulin	Menekan produksi glukosa hati, stimulasi pemanfaatan glukosa	Hipoglikemi, BB naik	1,5-3,5%	Dosis tidak terbatas, memperbaiki profil lipid dan sangat efektif	Injeksi 1-4 kali/hari, harus dimonitor, meningkatkan berat badan, hipoglikemia dan analognya mahal

Sumber: Perkeni. Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia: Persatuan Endokrinologi Indonesia; 2011.

2.2.6. Efek DM terhadap sistem imun

Kondisi hiperglikemia kronik pada penderita diabetes dapat berakibat fatal pada fungsi kemotaksis, *adherence*, dan fagositosis dari neutrofil dan makrofag. Kondisi ini merupakan kunci terjadinya penurunan sistem imun pada penderita diabetes mellitus. Selain itu, kemampuan membunuh dari neutrofil dan makrofag melalui mekanisme *respiratory burst* pun mengalami disfungsi. *Respiratory burst* merupakan pelepasan *reactive oxygen species* (ROS) secara cepat. Proses ini berlangsung pada saat mikroorganisme sudah difagositosis oleh sel imun (neutrofil ataupun makrofag), yang kemudian dieliminasi dengan radikal bebas, superoksida, ataupun hidrogen peroksida.^{11, 26}

Gangguan pada proses *respiratory burst* didasari oleh tidak terbentuknya radikal bebas yang diperlukan untuk melakukan proses eliminasi. Pembentukan radikal bebas tergantung dari ketersediaan dari *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) yang dibentuk melalui proses *hexose-monophosphate shunt* (HMS). Pada kondisi diabetes, maka terjadi peningkatan glukosa yang memasuki sel, yang kemudian akan dimetabolisme melalui proses *polyol*. Enzim *aldose-reductase* yang terlibat dalam proses *polyol* juga memerlukan NADPH, karenanya akan terjadi persaingan penggunaan NADPH yang berakibat pada penurunan produksi radikal bebas.¹¹

2.2.7. Efek DM terhadap pneumonia dan TB paru

Secara umum, pasien dengan diabetes akan lebih mudah mengalami infeksi, salah satunya adalah infeksi pada paru atau pneumonia. Berdasarkan etiologinya, pneumonia paling sering dikaitkan dengan *Staphylococcus aureus* yang kemudian diikuti oleh jenis organisme gram negatif seperti *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, dan *Acitenobacter*.¹¹

Tuberkulosis paru, yang merupakan salah satu komponen dari pneumonia, merupakan salah satu infeksi paru tersering yang

menyertai penderita diabetes. Berdasarkan penelitian hasil studi otopsi, ditemukan bahwa sebanyak 50% dari penderita diabetes mengalami tuberkulosis paru. Kondisi tersebut menggambarkan bahwa terdapat hubungan yang erat antara penyakit DM dengan tuberkulosis paru. Beberapa alasan yang memperkuat argumen tersebut adalah:¹¹

- Kondisi hiperglikemia mendukung pertumbuhan, viabilitas, dan propagasi dari basili tuberkel
- Gangguan keseimbangan elektrolit dan asidosis pada jaringan lokal memperkuat kemungkinan untuk terjadinya infeksi
- Gangguan proses fagositosis dan imunitas selular pada diabetes memungkinkan untuk penyebaran penyakit melalui sekret bronkial
- Resistensi yang rendah karena adanya kerusakan pembuluh darah paru, sehingga sel-sel imun tidak dapat menjangkau daerah yang mengalami infeksi dengan optimal.
- Gangguan keseimbangan nutrisi

Secara molekular, telah diteliti secara detail mengenai pengaruh DM terhadap gangguan fungsi imunitas dari *host* yang berakibat pada timbulnya TB. Berdasarkan hasil studi pada tikus yang telah diinfeksi dengan *M.tuberculosis*, didapatkan bahwa tikus dengan diabetes akan memiliki jumlah bakteri (*bacterial load*) yang lebih tinggi dibandingkan dengan tikus yang euglikemik. Kerentanan terhadap infeksi *M. tuberculosis* pada individu dengan diabetes adalah akibat dari rendahnya produksi interferon- γ (IFN- γ), interleukin-12 (IL-12), dan T sel yang merespon terhadap *M. tuberculosis* antigen (ESAT-6). Kondisi tersebut akan berakibat pada penurunan kemampuan imunitas adaptif dari *T helper 1* (Th1), yang memiliki peranan penting dalam mengontrol infeksi TB.²⁷ Selain itu, berdasarkan hasil studi analisis pada sel plasma manusia, kadar insulin yang tinggi terbukti berpotensi menurunkan imunitas dari Th1 dengan

cara mereduksi Th1 dan meningkatkan produksi dari Th2 dan mereduksi IFN- γ dan meningkatkan produksi IL-4.²¹

Beberapa komponen penting yang harus diperhatikan mengenai tuberkulosis paru pada penderita diabetes adalah:^{11, 26}

- Lama seseorang menderita diabetes mellitus tidak berpengaruh terhadap prevalensi tuberkulosis paru
- Insidensi tuberkulosis paru meningkat pada pasien dengan diabetes yang tidak terkontrol dan pada pasien dengan kondisi diabetes yang cukup parah hingga memerlukan insulin dosis tinggi
- Biasanya akan ditemukan gambaran x-ray yang atipik: lesi berupa fibrosis ataupun kavitas terdapat pada lobus bawah atau meliputi beberapa lobus. Selain itu, insidensi dari lesi kavitas juga meningkat yang diikuti dengan efusi pleura.

2.3. Usia Tua

Usia tua seringkali dihubungkan dengan berbagai macam penyakit infeksi karena terjadinya penurunan sistem imun dan penurunan kapasitas fungsional organ akibat deteriorasi fungsi seiring dengan terjadinya penuaan. Kondisi ini berpotensi untuk meningkatkan prevalensi penyakit pada pasien, terutama pada pasien yang berusia lanjut, salah satunya adalah penyakit infeksi tuberkulosis paru.

2.3.1. Hubungan antara umur dengan sistem imun

Semakin bertambahnya usia manusia, maka akan terjadi perubahan *innate immunity* dan *clonotypic immunity* yang mengarah pada proses deteriorasi sistem imun. Terjadinya deteriorasi sistem imun yang dipengaruhi oleh faktor usia disebut juga sebagai *immunosenescence*.⁽²⁸⁾

Dalam proses mempertahankan hidup, manusia memiliki sistem imun untuk melindungi diri terhadap patogen yang berbahaya bagi tubuh. Perlindungan diri tersebut melibatkan respon *innate immunity* yang dinamakan sebagai inflamasi. Secara normal dengan melihat pada alur waktu evolusi, manusia pada dasarnya memiliki kapasitas hidup secara

maksimal selama 40 hingga 50 tahun, tetapi dengan bertambahnya angka harapan hidup pada manusia, maka deteriorasi terhadap kesehatan pun akan terjadi. Terjadinya deteriorasi dipengaruhi oleh aktivitas inflamasi yang terus berjalan, mengakibatkan terjadinya inflamasi kronik. Inflamasi kronik ini yang kemudian akan berhubungan dengan berbagai macam penyakit kronik yang berhubungan dengan usia, seperti: osteoporosis, sarkopenia, diabetes tipe 2, penyakit alzheimer, ataupun aterosklerosis.⁽²⁸⁾

Selain dari gangguan pada sistem imun akibat inflamasi yang berkepanjangan, diketahui pula bahwa terjadi proses penurunan fungsi dari *clonotypic immunity*. Paparan terhadap antigen secara kronik merupakan salah satu penyebab utama terjadinya *immunosenesence*, karena berdampak pada pengurangan jumlah dari *naive T cells*. Jumlah dari *naive T cells* akan bergeser menjadi sel memori (sebagian besar merupakan antibodi terhadap virus) seiring dengan bertambahnya umur. Walaupun *naive T cells* masih diproduksi oleh kelenjar timus, tetapi jumlahnya akan terus berkurang seiring dengan bertambahnya usia. Berkurangnya *naive T cells* akan mengakibatkan terbatasnya proses pengenalan antigen, sehingga ketahanannya terhadap penyakit pun menurun. Selain terjadinya perubahan pada sel T, sel B pun mengalami proses penurunan fungsi. Secara kuantitas sel B tidak berubah walaupun dengan bertambahnya usia, tetapi terjadi penurunan frekuensi mutasi somatik yang mempengaruhi kualitas dari fungsi sel B dalam mengeliminasi patogen.^{28, 29}

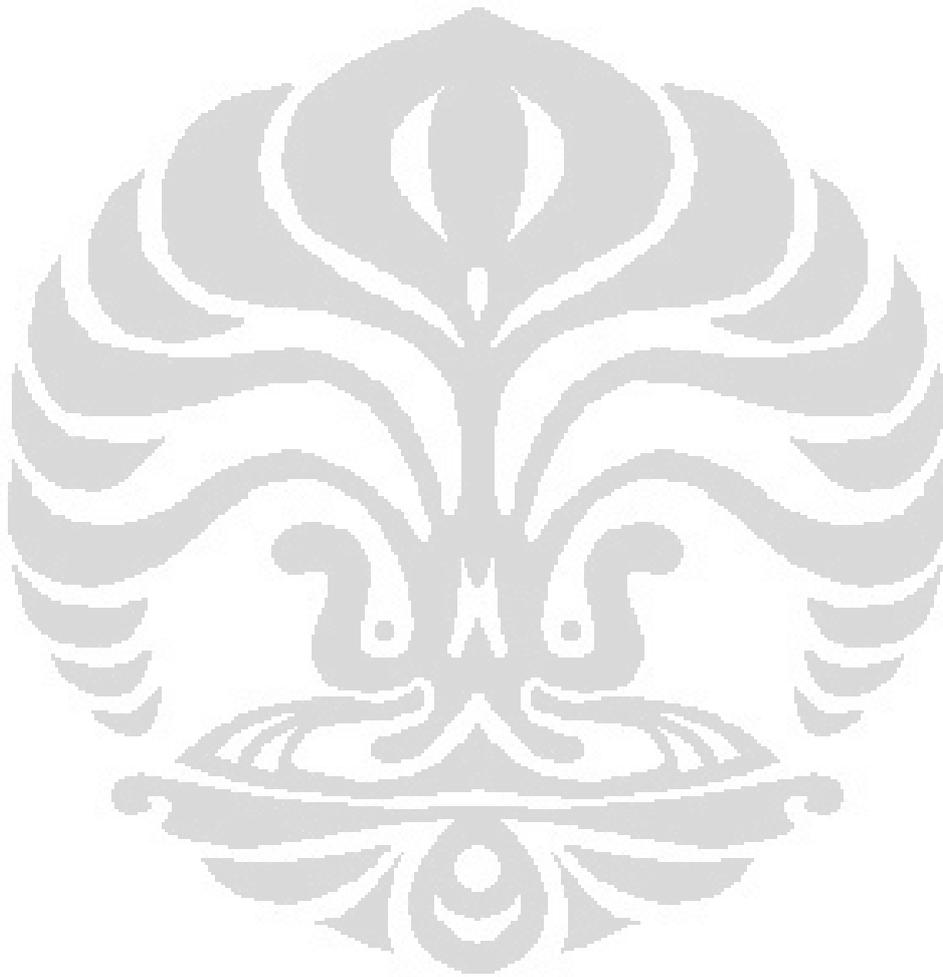
2.3.2 Hubungan antara umur dengan infeksi paru

Umur memiliki peranan khusus sebagai salah satu faktor penyebab timbulnya penyakit paru. Secara normal, alveoli terbentuk secara terus menerus ketika seseorang mencapai usia 20 tahun. Setelahnya, paru-paru akan mulai mengalami kehilangan jaringan yang dimilikinya, sehingga berakibat pada menurunnya jumlah alveoli dan kapiler darah yang mensuplai kebutuhan darah dari paru, serta berkurangnya protein jaringan yang disebut juga dengan elastin, sehingga potensi elastisitas paru juga akan semakin berkurang.³⁰

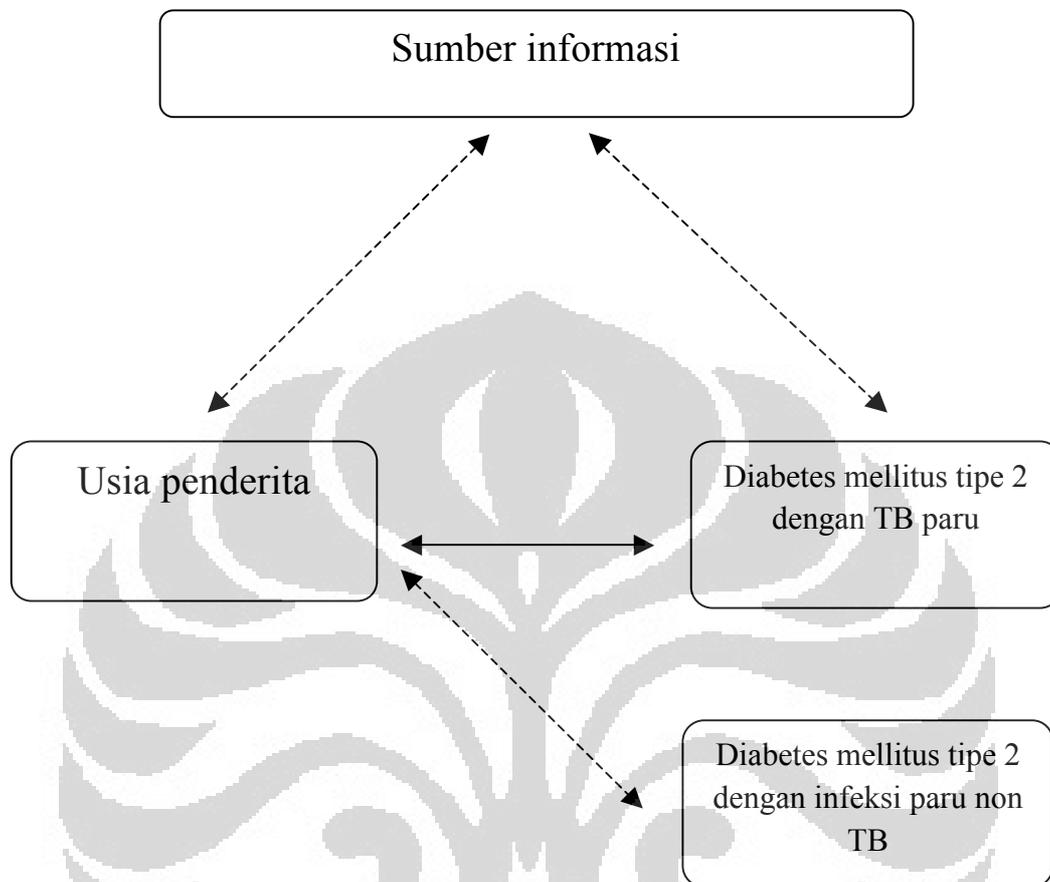
Pada dasarnya, paru memiliki berbagai macam fungsi protektif untuk mencegah terjadinya infeksi pada paru. **Refleks batuk** merupakan salah satu komponen protektif yang memiliki potensi untuk mencegah terjadinya infeksi pada paru. Dengan bertambahnya usia, respons terhadap pemicu batuk menjadi lebih lambat dan kekuatan batuk pun menjadi lebih lemah, dengan demikian, potensi untuk mencegah masuknya benda asing ke dalam paru pun menurun, memungkinkan untuk terjadinya infeksi yang lebih mudah. Selain dari adanya gangguan pada refleks batuk, perlu diperhatikan juga penurunan fungsi dari **silia** sebagai penggerak mukus naik dan keluar dari saluran pernapasan, mengakibatkan terjadinya penumpukan mukus yang merupakan media pertumbuhan yang baik bagi organisme, baik flora normal ataupun organisme patogen. Mekanisme proteksi yang terakhir adalah adanya peran dari imunitas tubuh. Berdasarkan analisis cuci bronkoalveolar, ditemukan peningkatan neutrofil dan penurunan dari makrofag bila dibandingkan dengan pasien dewasa muda. Rasio CD4+/CD8+ juga meningkat dengan bertambahnya usia. Kondisi ini menggambarkan adanya paparan stimuli antigen pada mukosa saluran pernapasan bawah. Inflamasi yang terjadi secara terus menerus ini akan mengakibatkan efek proteolitik dan stress oksidatif terhadap jaringan paru yang berpotensi merusak alveoli dan fungsinya.^{30, 31}

Usia tidak hanya berpengaruh pada kemungkinan untuk meningkatkan faktor resiko terhadap infeksi paru secara umum, tetapi juga memiliki potensi untuk meningkatkan resiko untuk terjadinya infeksi tuberkulosis paru. Hal tersebut dimungkinkan karena berhubungan dengan penurunan dari imunitas selular ataupun penurunan kemampuan untuk mengeradikasi organisme dorman yang menginfeksi seiring dengan meningkatnya usia. Hal tersebut dijelaskan berdasar pada fakta berupa terdapat penurunan jumlah limfosit yang bersirkulasi sebanyak 15%, terutama karena penurunan dari jumlah sel T. Selain itu, terdapat penurunan dari reseptor interleukin-2 (IL-2) pada membran sel limfosit dan penurunan dari *adenosine triphosphate* (ATP) pada sitoplasma

limfosit yang berakibat pada penurunan proliferasi limfosit pada saat bereaksi terhadap mitogen ataupun stimulasi antigen.³²



2.5. Kerangka Konsep



Keterangan Gambar :

- : Variabel yang diteliti
- : Hubungan yang diteliti
- : Hubungan yang tidak diteliti

BAB 3

METODE PENELITIAN

Penelitian ini berjudul “Pengaruh Usia Terhadap Prevalensi Tuberkulosis Paru Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo Pada 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 diabetes mellitus tipe 2 yang menderita TB paru dan pasien diabetes mellitus tipe 2 yang menderita infeksi paru non TB.

3.3.2. Populasi Terjangkau

Diabetes mellitus tipe 2 yang menderita TB paru dan pasien diabetes mellitus tipe 2 yang menderita infeksi paru non TB di RSCM pada tahun 2010.

3.3.3. Sampel Penelitian

Sampel penelitian merupakan seluruh subjek yang termasuk dalam populasi terjangkau, yaitu: seluruh pasien diabetes mellitus tipe

2 yang menderita TB paru dan pasien diabetes mellitus tipe 2 yang menderita infeksi paru non TB di RSCM pada tahun 2010.

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

Pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap

3.5. Estimasi Besar Sampel

Untuk mengumpulkan data kategorik yang tidak berpasangan, yakni jumlah persentase penderita diabetes mellitus pada pasien penderita TB paru aktif dan bukan penderita TB paru aktif, 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_{α} = deviat baku alpha = 1,96; dengan $\alpha = 0,05$

Z_{β} = deviat baku beta = 0,84

P_1 = proporsi pasien DM dengan TB paru pada pasien usia <40 tahun (kontrol) = 31/192 = 0.16

ΔP = perbedaan proporsi minimal yang dianggap bermakna secara klinis menurut peneliti = 0.10

P_2 = proporsi pasien DM dengan TB paru pada pasien usia >40 tahun = 0.26

$P = \frac{1}{2} (P_1 + P_2) = 0.21$

$Q = 1 - P = 0.79$

Berdasarkan hasil penelusuran tinjauan pustaka, didapatkan proporsi pasien diabetes mellitus dengan TB paru dengan usia <40 tahun adalah

Universitas Indonesia

sebanyak 16,06%.³³ Oleh karena itu, dapat diasumsikan $P_1 = 0,16$ dan bila beda klinis yang dianggap penting adalah 0,10, maka jumlah sampel yang diperlukan adalah 259 data penderita DM tipe 2 dengan TB paru pada pasien berusia >40 tahun dan 259 data penderita DM tipe 2 dengan TB paru pada pasien berusia <40 tahun.

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 penelitian dan penentuan besar sampel
- 3) Mengurus etik dan perizinan pengambilan data
- 4) Pengumpulan dan penyortiran rekam medis pasien DM tipe 2 penderita TB paru dan pasien DM tipe 2 penderita infeksi paru non TB (Rekam medis pasien RSCM tahun 2010)
- 5) Tatalaksana data : edit, coding, data entry
- 6) Pengolahan data dan analisis data
- 7) Pelaporan hasil penelitian.

3.6.2. Identifikasi Variabel

Variabel bebas: Usia penderita

Variabel terikat: Menderita TB paru

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 version 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 version 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 usia pasien dengan risiko terjadinya tuberkulosis paru pada pasien diabetes mellitus 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 menurut rekam medis menderita tuberkulosis paru aktif dan telah dibuktikan melalui pemeriksaan klinis, radiologis, dan dahak mikroskopis.
2. **Pasien infeksi paru non tuberkulosis:** pasien yang menurut rekam medis menderita infeksi paru non TB dengan karakteristik gejala klinis, pemeriksaan fisik, atau respon terhadap terapi empiris terdiagnosis sebagai pneumonia.
3. **Pasien diabetes mellitus tipe 2:** pasien yang menurut rekam medis menderita diabetes mellitus tipe 2 dengan gejaa klasik DM dan

dibuktikan melalui pemeriksaan gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dL atau pemeriksaan gula darah puasa ≥ 126 mg/dL.

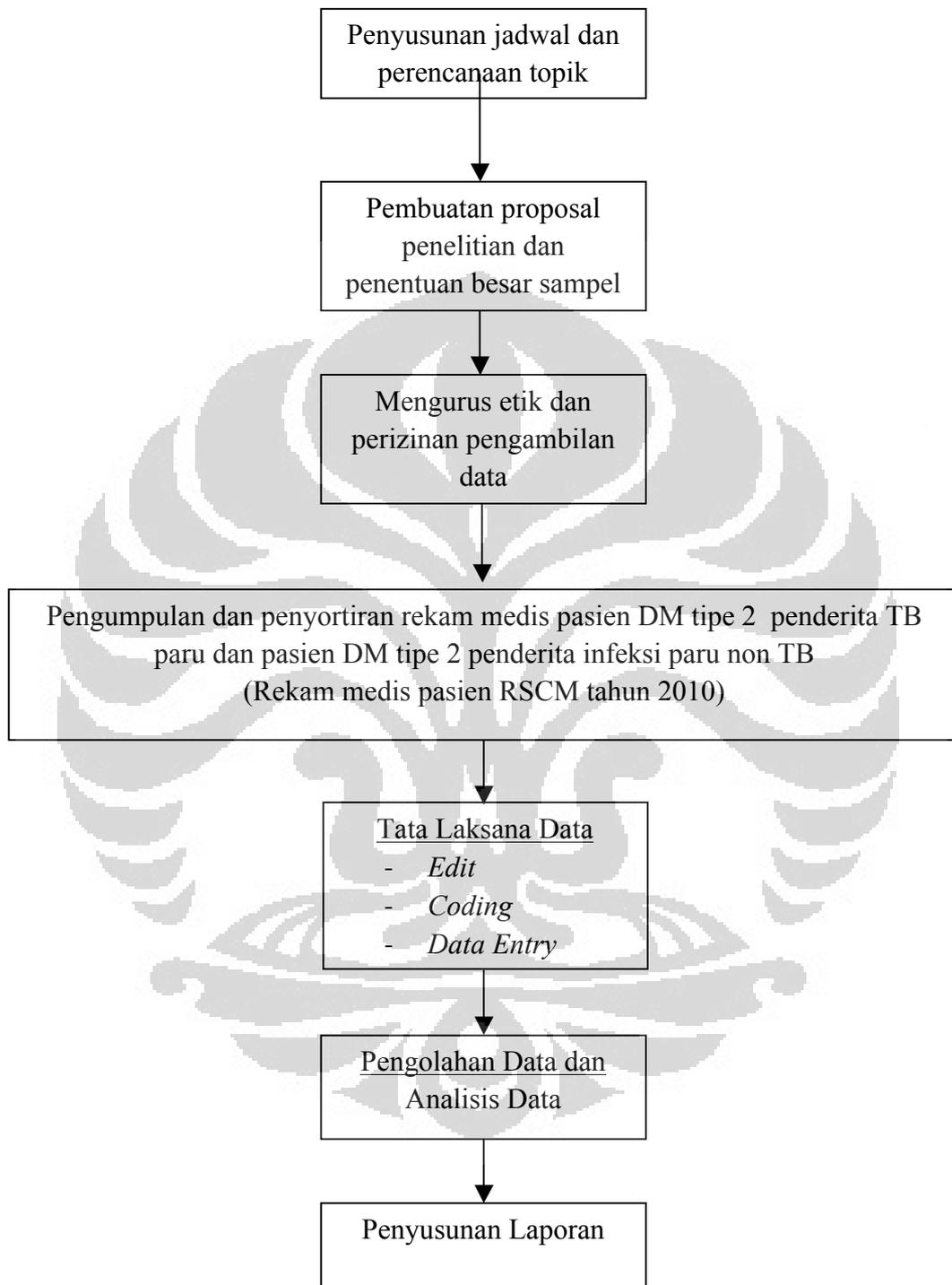
4. **Expected value:** nilai dari masing-masing kelompok data yang diperoleh apabila hipotesis nol benar.
5. **Nilai P:** nilai yang menunjukkan besarnya faktor peluang untuk memperoleh hasil yang diobservasi jika hipotesis nol benar. Nilai $P < 0.05$ menunjukkan hipotesis nol tidak benar.

3.9. Masalah Etika

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



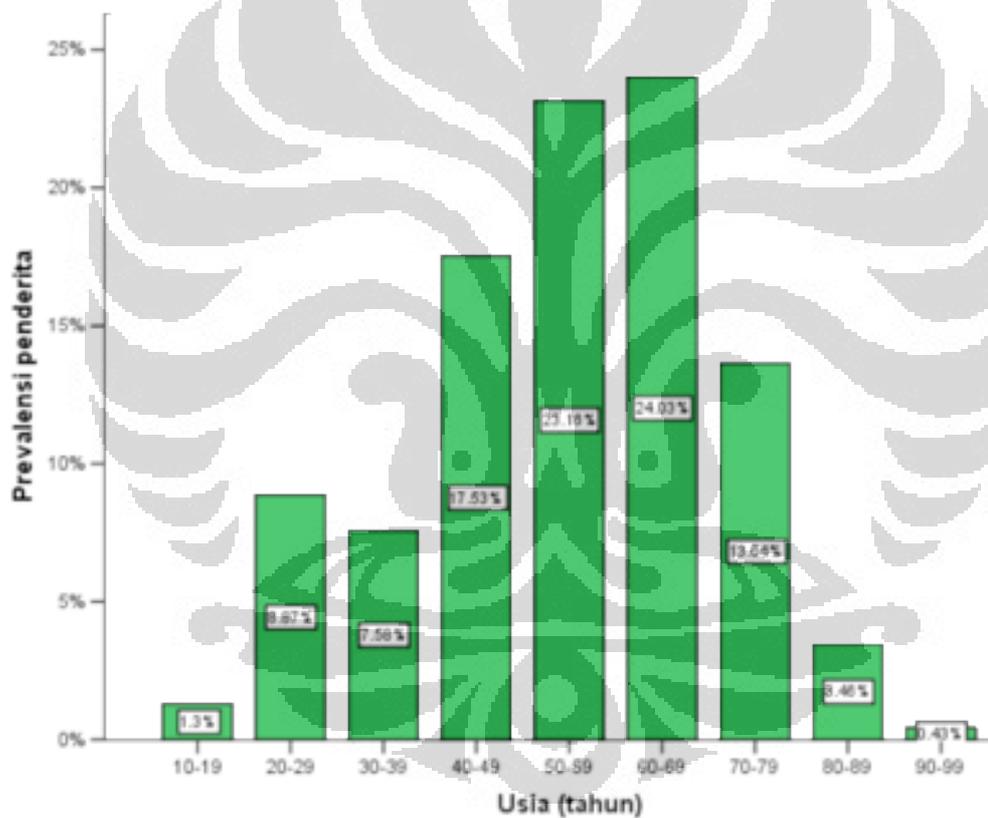
3.10. Alur Penelitian



BAB 4

HASIL

Berdasar pada hasil pengumpulan data, didapatkan bahwa dari seluruh pasien yang menderita diabetes mellitus baik menderita tuberkulosis paru ataupun infeksi paru non TB di RSCM pada tahun 2010, umur termudanya adalah 18 tahun dan umur tertuanya adalah 96 tahun (**Gambar 4.1.**). Rerata umur untuk kedua kelompok tersebut adalah 54.16 ± 16.238 .



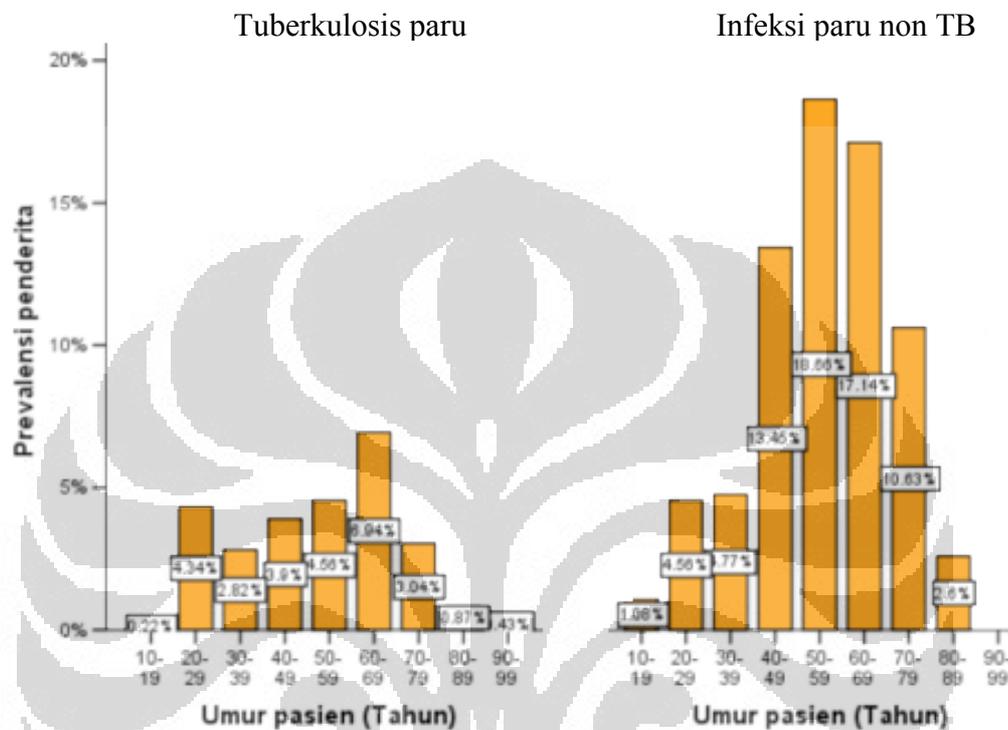
Gambar 4.1. Prevalensi Infeksi Paru Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 di RSCM tahun 2010

Sedangkan, bila dibagi per kelompok data, pada pasien diabetes mellitus dengan tuberkulosis paru subjek termudanya adalah berusia 19 tahun dan yang tertua adalah 96 tahun, serta pada pasien diabetes mellitus dengan infeksi paru non TB, pasien termudanya adalah berusia 18 tahun dan yang tertuanya adalah 86 tahun. Berdasarkan prevalensinya (**Tabel 4.1.**), jumlah pasien terbanyak pada pasien DM tipe 2 dengan TB paru (**Gambar 4.2.**) adalah pada rentang usia 60-69 tahun, yaitu sebanyak 32 orang (26%), sedangkan pada pasien DM tipe 2 dengan infeksi paru non TB (**Grafik 4.2.**) adalah pada 50-59 tahun dan 60-69 tahun, yang masing-masing berjumlah sebanyak 86 orang (16%) dan 79 orang (24%).

Tabel 4.1. Perbandingan Prevalensi Pasien DM tipe 2 dengan Infeksi Paru Pada Usia Tertentu

Usia	Pasien DM tipe 2 dengan TB paru		Pasien DM tipe 2 dengan infeksi paru non TB		Total Pasien DM tipe 2 dengan Infeksi paru	
	Prevalensi	Persen	Prevalensi	Persen	Prevalensi	Persen
10-19 tahun	1	1%	5	1%	6	1.3%
20-29 tahun	20	16%	21	6%	41	8.9%
30-39 tahun	13	10%	22	7%	35	7.6%
40-49 tahun	18	14%	63	18%	81	17.5%
50-59 tahun	21	17%	86	26%	107	23.2%
60-69 tahun	32	26%	79	24%	111	24%
70-79 tahun	14	11%	49	15%	63	13.6%
80-89 tahun	4	3%	12	4%	16	3.5%
90-99 tahun	2	2%	0	0%	2	0.4%
Total	125	100%	337	100%	462	100%

Rerata usia pasien tidak berbeda jauh pada kedua kelompok, pada kelompok pasien DM dengan TB paru adalah 52.18 ± 1.63 , sedangkan pada kelompok pasien DM dengan infeksi paru non TB adalah 54.93 ± 0.841 .

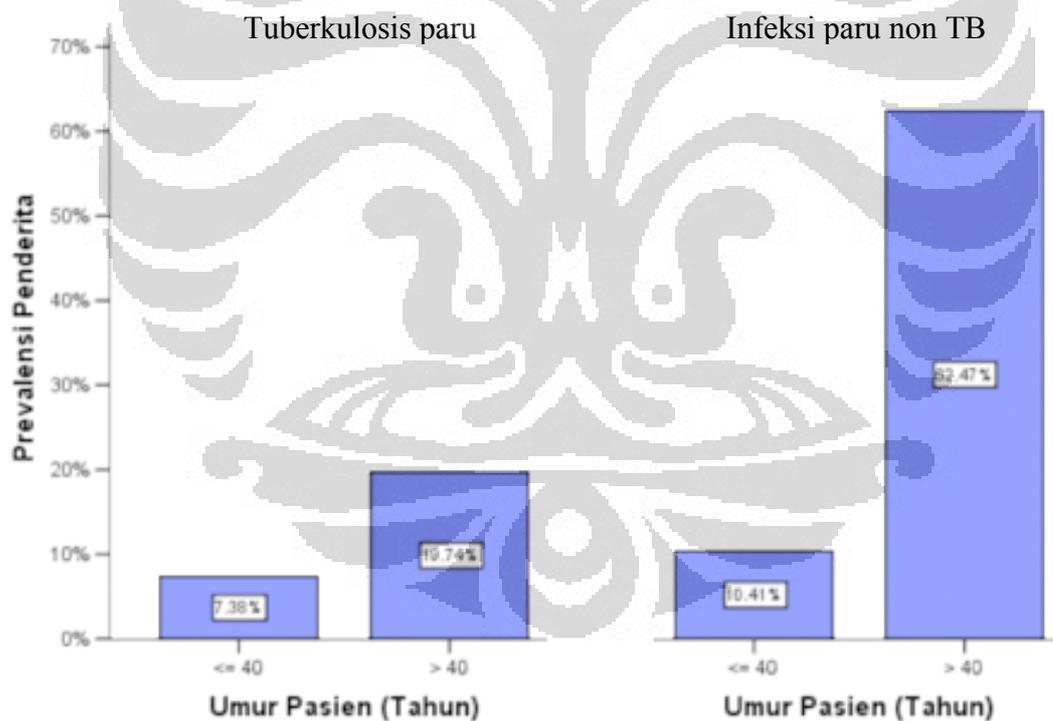


Gambar 4.2. Prevalensi Penderita Infeksi Paru (TB dan non TB) pada Pasien dengan Diabetes Mellitus Tipe 2 di RSCM Tahun 2010

Pasien yang dianalisis akan dibagi menjadi 2 kelompok grup umur, yaitu di bawah 40 tahun dan di atas 40 tahun untuk dibandingkan antara pasien penderita DM tipe 2 dengan tuberkulosis paru dan pasien penderita DM tipe 2 dengan infeksi paru (**Grafik 4.4.**). Jumlah pasien yang menderita DM dengan TB paru pada pasien yang berumur ≤ 40 tahun adalah sebesar 34 orang, sedangkan pada pasien yang berumur > 40 tahun adalah 91 orang (**Tabel 4.2.**).

Tabel 4.2. Perbandingan Jumlah Penderita Usia ≤ 40 tahun dan > 40 tahun pada DM dengan TB Paru dan DM dengan Infeksi Paru Non TB di RSCM Tahun 2010

Usia	Diabetes mellitus tipe 2 dengan TB paru	Diabetes mellitus tipe 2 dengan Infeksi paru non TB
Usia ≤ 40 tahun	34	48
Usia > 40 tahun	91	288



Gambar 4.3. Perbandingan Prevalensi Infeksi Paru pada Penderita Diabetes Mellitus Berusia 40 Tahun ke Bawah dan di Atas 40 tahun di RSCM Tahun 2010

Dengan demikian jumlah prevalensi pada penderita DM dengan TB paru pada pasien berusia di atas 40 tahun lebih tinggi 1,67 kali dibandingkan dengan pasien DM dengan TB paru berusia 40 tahun ke bawah. Pada pasien yang menderita DM dengan infeksi paru non TB, jumlah prevalensi pasien yang berusia ≤ 40 tahun adalah sebesar 48 orang, sedangkan pada pasien yang berumur > 40 tahun adalah 288 orang. Dengan demikian jumlah pasien DM dengan infeksi paru non TB yang berumur di atas 40 tahun lebih tinggi sebanyak 5 kali dibandingkan dengan pada pasien yang berusia 40 tahun ke bawah. Untuk menganalisis hubungan antara faktor usia dengan prevalensi tuberkulosis paru pada pasien diabetes mellitus, maka digunakan uji kemaknaan *chi square*. Berdasarkan analisis dengan menggunakan uji *chi square*, didapatkan $p < 0.05$ (0.001) yang menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara faktor usia pasien di atas 40 tahun dengan peningkatan jumlah prevalensi tuberkulosis paru pada pasien dengan diabetes mellitus.

BAB 5

PEMBAHASAN

5.1. Keterbatasan dan Kelebihan Penelitian

Peneliti menyadari terdapat berbagai macam keterbatasan dalam penelitian ini. Jumlah sampel yang dibutuhkan untuk penelitian ini tidak mencukupi untuk kategori tuberkulosis paru pada pasien diabetes. Berdasarkan hasil perhitungan jumlah sampel, seharusnya dibutuhkan jumlah sampel kategori tuberkulosis paru pada pasien diabetes sebanyak 259 buah, sedangkan yang terkumpul hanya 125 buah. Kekurangan jumlah sampel tersebut juga mengakibatkan ketidakseimbangan jumlah sampel antara kelompok pasien DM dengan TB paru (125 buah data) dengan kelompok pasien DM dengan pneumonia non TB (337 buah data). Tetapi hal ini pun dapat menjadi informasi bahwa pneumonia non TB sebagai kontrol memiliki prevalensi penderita yang lebih banyak dibandingkan dengan TB paru pada pasien dengan diabetes mellitus.

Tidak hanya kelemahan, tetapi peneliti juga menyadari adanya kelebihan dalam penelitian ini. Penelitian hubungan antara usia penderita dengan prevalensi tuberkulosis paru dan pneumonia non TB pada pasien diabetes mellitus merupakan penelitian pertama yang dilakukan di Indonesia. Selain itu, penelitian ini menggunakan data yang berasal dari RSCM yang merupakan rumah sakit pusat rujukan nasional, dengan demikian dapat cukup menggambarkan kondisi kesehatan Indonesia secara menyeluruh.

Jumlah data yang diolah sebanyak 462 buah data, dengan distribusi sebanyak 125 buah (26,62%) data pasien DM yang menderita TB, dan 337 buah (72,94%) data pasien DM yang menderita infeksi paru non TB. Dengan demikian, terkumpul jumlah angka penderita DM tipe 2 dengan infeksi paru non TB yang lebih besar sebanyak 2.7 kali dibandingkan dengan penderita DM tipe 2 dengan TB paru.

5.2. Hubungan antara Tuberkulosis Paru dan Pneumonia Non Tuberkulosis dengan Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus diketahui mempengaruhi fungsi imun tubuh manusia, hingga berakibat pada meningkatnya prevalensi penyakit TB pada penderitanya. Fakta mengenai terjadinya peningkatan prevalensi TB pada pasien DM telah dibahas dalam berbagai macam penelitian. Salah satu studi yang meneliti mengenai hubungan antara prevalensi TB pada pasien DM adalah studi yang dilakukan oleh Pablos-Mendez et al (1997)³⁴. Dalam studi tersebut, disebutkan bahwa diabetes merupakan salah satu faktor resiko penting penyebab terjadinya TB paru, bahkan dapat meningkatkan resiko terkena tuberkulosis sebanyak 3 kali lipat pada ras Hispanik. Fakta ini juga dikemukakan dalam fakta epidemiologi dan hubungan antara diabetes dengan tuberkulosis yang dipublikasikan oleh WHO pada tahun 2011. Diabetes mellitus dikatakan sebagai salah satu resiko penyakit kronis yang melemahkan sistem imun yang mendorong terjadinya progresivitas TB laten menjadi aktif, sehingga resiko penderita diabetes untuk menderita TB adalah sebesar 2 hingga 3 kali lipat dibandingkan dengan orang yang bukan penderita diabetes. Berdasarkan kondisi tersebut dapat ditarik kesimpulan bahwa dari seluruh penderita TB di dunia, 10%-nya adalah akibat risiko yang ditimbulkan akibat penyakit DM.³⁵ Sebuah studi meta analisis oleh Jeon CY et al (2008)³⁶ menguatkan dan memperluas hasil penelitian dari Mendez. Setelah dilakukan analisis berdasarkan penelitian dari sebaran negara di Asia (Korea selatan, India, Taiwan) dan Amerika (USA, Kanada), didapatkan kesimpulan bahwa DM meningkatkan resiko TB pada setiap negara dalam kondisi geografis apapun.^{36, 37}

Dengan mengetahui fakta bahwa penderita diabetes mengalami risiko infeksi paru, baik non tuberkulosis ataupun tuberkulosis, maka pada penelitian ini ditetapkan *baseline* pasien berupa pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 dengan infeksi paru. Bila dibandingkan dengan penelitian lainnya, tidak banyak penelitian yang membandingkan TB dengan infeksi paru non TB pada pasien diabetes mellitus, karena sebagian besar hanya memperhitungkan jumlah prevalensi

penderita tuberkulosis pada pasien diabetes mellitus, tapi tidak dibandingkan dengan adanya kemungkinan infeksi paru secara umum (pneumonia non TB).

Berdasarkan hasil pengumpulan data, didapatkan jumlah data rekam medis antara pasien DM dengan tuberkulosis dan pasien DM dengan pneumonia non TB dengan perbandingan 10:27 (125 sampel : 337 sampel), kondisi ini menggambarkan bahwa prevalensi penderita tuberkulosis paru pada pasien diabetes mellitus dengan infeksi paru adalah sebesar 27%. Selain itu, diketahui pula bahwa pada pasien dengan diabetes mellitus, jumlah prevalensi penyakit infeksi paru non TB dibandingkan dengan TB paru lebih banyak 2.7 kali lipat. Hasil dari penelitian ini tergolong baru dan berbeda dari sebelumnya, karena tidak pernah ada penelitian yang membandingkan kemungkinan terjadinya TB paru dibandingkan dengan infeksi paru non TB lainnya.

5.3. Hubungan Faktor Usia dengan Prevalensi Tuberkulosis Paru dan Pneumonia Non Tuberkulosis Pada Pasien Diabetes Mellitus

Telah dibahas sebelumnya mengenai pengaruh diabetes mellitus terhadap infeksi paru, baik non TB ataupun TB. Untuk itu, dilakukan analisis untuk memperhitungkan faktor usia sebagai faktor risiko lain yang dapat mempengaruhi infeksi paru baik non TB ataupun TB. Usia tua seringkali dihubungkan dengan adanya penurunan sistem imun, sehingga menimbulkan tingginya prevalensi infeksi, yang salah satunya adalah infeksi paru.

Dengan mengetahui hubungan antara umur dengan penurunan sistem imun dan peningkatan resiko untuk terjadinya infeksi paru, maka dengan menganalisis faktor usia pada pasien diabetes mellitus dengan infeksi paru (TB ataupun Non TB), maka dapat diketahui apakah pasien diabetes mellitus dengan usia yang lebih tua dapat mengakibatkan prevalensi yang lebih tinggi untuk mengalami infeksi paru TB dibandingkan dengan pasien diabetes mellitus pada usia yang muda setelah dibandingkan dengan kelompok kontrol, yaitu pasien diabetes mellitus yang menderita infeksi paru non TB.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, diketahui bahwa pasien yang menderita DM tipe 2 dengan TB paru adalah pada rentang usia 60-69 tahun

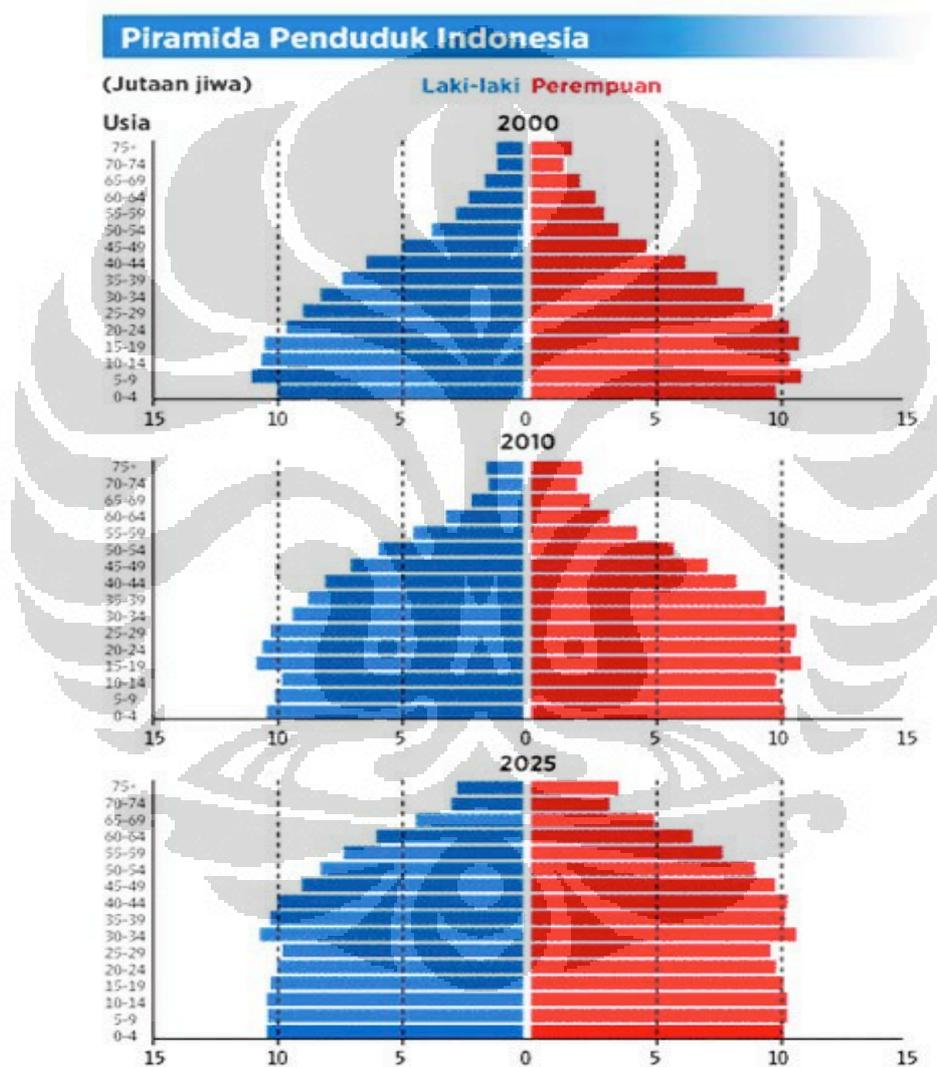
dengan jumlah pasien sebanyak 32 orang (26% dari total penderita DM tipe 2 dengan TB paru) dan dengan rerata umur 52.18 ± 1.63 tahun, hal ini sesuai dengan penjelasan hubungan antara usia dengan meningkatnya prevalensi infeksi paru yang berdasar pada penurunan fungsi protektif pernapasan dan penurunan sistem imun tubuh. Penelitian lain yang dilakukan oleh Perez-Guzman et al (2000)³³ menunjukkan hasil yang serupa, pada pasien DM dengan tuberkulosis paru, diketahui bahwa prevalensi penderita tertinggi adalah pada usia 40 hingga 59 tahun (10-29 tahun = 9 orang; 30-39 tahun = 22 orang; 40-49 tahun = 52 orang; 50-59 tahun = 63 orang; 60-69 tahun = 35 orang; 70-79 tahun = 10 orang; 80-99 tahun = 1 orang) dengan rerata umur $51,3 \pm 0,9$ tahun. Selain itu, dalam penelitian Perez-Guzman, dipaparkan bahwa pasien yang mengalami TB dan DM cenderung lebih banyak (192 orang) dan lebih sering pada usia tua dibandingkan dengan pasien yang hanya menderita TB, yang cenderung lebih sedikit jumlahnya (130 orang) dan lebih sering pada usia muda. Berdasarkan penelitian tersebut, diketahui bahwa jumlah prevalensi tertinggi pada pasien tuberkulosis paru adalah antara usia 10 hingga 39 tahun yang kemudian jumlahnya fluktuatif seiring dengan bertambahnya usia (10-29 tahun = 39 orang; 30-39 tahun = 28 orang; 40-49 tahun = 14 orang; 50-59 tahun = 7 orang; 60-69 tahun = 21 orang; 70-79 tahun = 16 orang; 80-99 tahun = 5 orang). Data mengenai prevalensi penderita tuberkulosis yang dipaparkan ini serupa dengan data yang dipaparkan dalam penelitian Shetty et al (2006)⁵ yang merupakan penelitian epidemiologi di India. Berdasarkan penelitian tersebut, diketahui bahwa tuberkulosis cenderung memiliki angka prevalensi yang rendah rendah pada anak-anak berusia di bawah 10 tahun dan meningkat seiring dengan berjalannya usia, serta memuncak pada usia 20-40 tahun. Dengan demikian, dapat diketahui bahwa pasien dengan DM akan cenderung terjadi pergeseran umur prevalensi TB menjadi lebih tinggi pada usia tua. Didasarkan pada fakta bahwa penderita TB tanpa menderita DM lebih sering menyerang orang pada usia produktif,³⁸ maka terjadinya pergeseran prevalensi TB yang mengarah pada usia tua (>40 tahun) ini merupakan sebuah komponen yang menimbulkan pemikiran bahwa usia tua tidak dapat menjadi faktor tunggal sebagai penyebab peningkatan prevalensi dari TB paru, tetapi harus disertai dengan kondisi dasar berupa diabetes mellitus. Walaupun demikian, perlu

dilakukan analisis multivariat dan desain studi *cohort* untuk memastikan pemikiran ini.

Dalam penelitian ini, peneliti mencari pengaruh umur terhadap prevalensi pasien dengan diabetes mellitus dengan infeksi paru tuberkulosis yang dibandingkan dengan infeksi paru non TB sebagai kontrol. Hingga kini, belum ada pernah ada penelitian yang membandingkan antara DM dengan TB dengan DM pada infeksi paru non-TB. Pertimbangan menggunakan subjek dengan karakteristik penderita DM dengan infeksi paru non TB sebagai kelompok kontrol adalah karena sudah diketahui bahwa faktor usia dan diabetes mellitus meningkatkan angka prevalensi penderita infeksi paru non TB ataupun infeksi paru TB. Sehingga, dengan menetapkan infeksi paru non TB sebagai kontrol, maka dapat dibandingkan infeksi paru tuberkulosis dengan infeksi paru non tuberkulosis. Berdasarkan data hasil penelitian, diketahui bahwa terdapat peningkatan prevalensi baik pada penderita DM dengan tuberkulosis paru (1.67 kali) ataupun DM dengan infeksi paru non tuberkulosis (5 kali) pada usia di atas 40 tahun dibandingkan pada usia 40 tahun ke bawah. Pertimbangan penggunaan batas usia 40 tahun sebagai batasan didasari oleh hasil penelitian dari Shetty et al (2006)⁵ yang menyatakan bahwa pasien dengan TB tanpa menderita DM tertinggi pada usia 20-40 tahun dan pada penelitian Perez-Guzman et al (2000)³³ yang menyatakan bahwa pasien dengan DM dan TB paru memiliki prevalensi tertinggi pada pasien usia 40-59 tahun. Berdasarkan analisis dengan menggunakan uji *chi square*, didapatkan nilai $p < 0,05$ (0,001) yang menunjukkan terdapatnya hubungan yang bermakna antara faktor usia pasien di atas 40 tahun dengan peningkatan jumlah prevalensi tuberkulosis paru pada pasien dengan diabetes mellitus (hipotesis nol ditolak).

Dengan mengetahui data yang dipaparkan di paragraf-paragraf sebelumnya, diketahui bahwa peningkatan usia akan meningkatkan prevalensi pasien DM dengan TB paru dan prevalensi DM dengan infeksi paru non TB. Kondisi ini memerlukan perhatian khusus, terutama di Indonesia, karena diketahui bahwa usia harapan hidup (UHH) di Indonesia semakin meningkat. Fenomena ini akan mengakibatkan terjadinya pergeseran kurva penduduk yang mulai mengarah pada terbentuknya piramida terbalik akibat meningkatnya penduduk dengan usia

tua (**Gambar 5.1.**)³⁹ Dengan mengetahui kemungkinan adanya peningkatan prevalensi penyakit DM dan TB paru ataupun DM dengan infeksi paru non TB seiring dengan adanya peningkatan UHH di Indonesia, maka upaya pencegahan pada penyakit tuberkulosis, infeksi paru non TB, dan terutama diabetes mellitus (sebagai faktor resiko infeksi paru yang dapat dicegah) perlu ditingkatkan.



Gambar 5.1. Evolusi Piramida Penduduk Indonesia 2000, 2010, dan Prediksi pada Tahun 2025

Sumber: Widiatoro W. Lonjakan Penduduk Mengkhawatirkan. Kompas. 2011 January 10 Sect. 1.

BAB 6

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

- Berdasarkan prevalensinya, jumlah pasien terbanyak pada pasien DM tipe 2 dengan TB paru adalah pada rentang usia 60-69 tahun, yaitu sebanyak 32 orang (26%), sedangkan pada pasien DM tipe 2 dengan infeksi paru non TB adalah pada 50-59 tahun dan 60-69 tahun, yang masing-masing berjumlah sebanyak 86 orang (16%) dan 79 orang (24%).
- Terdapat peningkatan prevalensi baik pada penderita DM dengan tuberkulosis paru (1,67 kali) ataupun DM dengan infeksi paru non tuberkulosis (5 kali) pada usia di atas 40 tahun dibandingkan pada usia 40 tahun ke bawah.
- Rerata usia pasien pada kelompok pasien DM dengan TB paru adalah $52,18 \pm 1,63$, sedangkan pada kelompok pasien DM dengan infeksi paru non TB adalah $54,93 \pm 0,841$.
- Terdapat hubungan yang bermakna antara faktor usia pasien di atas 40 tahun dengan peningkatan jumlah prevalensi tuberkulosis paru pada pasien dengan diabetes mellitus.

6.2. Saran

- Dalam penelitian selanjutnya sebaiknya dilakukan perbaikan terhadap peningkatan jumlah sampel yang disadari masih kurang lengkap pada penelitian ini.
- Sebaiknya dilakukan penelitian serupa pada penelitian selanjutnya pada tahun-tahun selanjutnya dan pada rumah sakit yang berbeda, sehingga dapat dilihat perkembangannya setiap tahun dan perbandingannya antara rumah sakit di Indonesia.
- Dapat dilakukan peningkatan tingkat analisis pada penelitian selanjutnya menjadi analisis multivariat yang melibatkan analisis usia, penderita DM

ataupun bukan penderita DM, lama menderita DM, terhadap prevalensi TB paru.

- Sebaiknya dilakukan peningkatan upaya pencegahan diabetes mellitus sebagai faktor risiko infeksi paru yang bersifat *modifiable*. Pencegahan meliputi perbaikan gaya hidup berupa pola makan, frekuensi olahraga, dan *screening* secara dini terutama pada pasien usia >30 tahun, dengan pertimbangan sudah terlambat untuk melakukan *screening* pada usia 40 tahun ke atas berdasarkan pada data prevalensi DM dengan TB paru dan DM dengan infeksi paru non TB.
- Lebih baik bila dilakukan mediasi terhadap lembaga kesehatan yang terjangkau (contohnya: Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSCM, Departemen Pulmonologi RSP, Depkes RI) untuk memberikan masukan dalam proses pencegahan diabetes mellitus dan dalam mempersiapkan diri untuk menghadapi pengobatan yang semakin sulit pada pasien TB paru ataupun infeksi paru non-TB yang juga menderita diabetes mellitus dibandingkan dengan TB paru atau infeksi paru non-TB tanpa adanya penyulit berupa diabetes mellitus.
- Hasil sebaiknya dipublikasikan di *website* Universitas Indonesia atau dalam majalah baik majalah kedokteran ataupun majalah kesehatan Indonesia sebagai upaya meningkatkan tingkat pengetahuan seluruh sivitas akademika FKUI dan masyarakat luas, terutama di kalangan mahasiswa kedokteran ataupun praktisi kesehatan mengenai pengaruh umur pada prevalensi pasien DM dengan tuberkulosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sembiring JE. Perilaku Penderita Hipertensi Terhadap Upaya Pencegahan Komplikasi Di Wilayah Kerja Puskesmas Berastagi Tahun 2010. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2010.
2. Ahmad S, Hartono B, Kusumabroto BS, Sugito, Sunaryadi, Kurniasih N, et al. Profil Kesehatan Indonesia 2005. In: Indonesia DK, editor. Jakarta: Kementerian Kesehatan Indonesia; 2007.
3. Aditama TY, Subuh M, Mustikawati DE, Surya A, Utarini A, Wuryaningtyas B. Strategi Nasional Pengendalian TB Di Indonesia 2010-2014. In: Indonesia KKR, editor. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011.
4. WHO. Global Tuberculosis Control 2011. Geneva: World Health Organization 2011 Contract No.: WHO/HTM/TB/2011.16.
5. Shetty N, Shemko M, Vaz M, D'Souza G. An epidemiological evaluation of risk factors for tuberculosis in South India: a matched case control study. *Int J Tuberc Lung Dis*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Jan;10(1):80-6.
6. Ruslami R, Aarnoutse RE, Alisjahbana B, van der Ven AJ, van Crevel R. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. *Trop Med Int Health*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2010 Nov;15(11):1289-99.
7. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Jan;87(1):4-14.
8. Perkeni. Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia: Persatuan Endokrinologi Indonesia*; 2006.
9. Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue chest service, 1987 to 1997. *Chest*. 2010;120:1514-9.

10. Perez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villareal-Velarde H, Salazar-Lezama M, Vargas M. Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study. *Int J Tuber Lung Dis.* 2001;5(5):455-61.
11. Ljubic S, Balachandran A, Pavlic-Renar I, Barada A, Metelko Z. Pulmonary infections in diabetes mellitus. *Diabetologia Croatica.* 2004;33(4).
12. TBCTA. International Standards for Tuberculosis Care. San Francisco: The Tuberculosis Coalition for Technical Assistance; 2006.
13. Aditama TY, Kamso S, Basri C, Surya A. Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis. 2nd ed. Jakarta: Depkes RI; 2006.
14. Kaiser HJ. The Global Tuberculosis Epidemic. Washington The Henry J Kaiser Family Foundation 2010. Report No.: #7863-02.
15. Burhan E. Peran ISTC Dalam Pencegahan MDR. *Jurnal Tuberkulosis Indonesia.* 2010;7(1):12-5.
16. Alisjahbana B, Crevel Rv, Sahiratmadja E, Heijer Md, 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.
17. LoBue PA, Iademarco MF, Castro KG. The Epidemiology, Prevention, and Control of Tuberculosis in the United States. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders.* 4th ed. New York: McGraw Hill; 2008. p. 2447-57.
18. Philips JA, Rubin EJ. Clinical Presentation and Treatment of Tuberculosis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders.* 4th ed. New York: McGraw Hill; 2008. p. 2459-65.
19. PDPI. Tuberkulosis: Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2006.
20. Aditama TY, Kamso S, Basri C, Surya A. Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis. 2nd ed. Jakarta: Depkes RI; 2007.
21. Viardot A, Grey ST, Mackay F, Chisholm D. Potential antiinflammatory role of insulin via the preferential polarization of effector T cells toward a T helper 2 phenotype. *Endocrinology.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Jan;148(1):346-53.

22. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff TH, et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Aug 15;45(4):428-35.
23. Diabetes_Care. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;27 Suppl 1:S5-10.
24. Jameson J. *Harrison's Endocrinology*. 1st ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006.
25. Perkeni. *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia: Persatuan Endokrinologi Indonesia*; 2011.
26. Falguera M, Pifarre R, Martin A, Sheikh A, Moreno A. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest*. 2005 Nov;128(5):3233-9.
27. Martens GW, Arian MC, Lee J, Ren F, Greiner D, Kornfeld H. Tuberculosis susceptibility of diabetic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. [Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural]. 2007 Nov;37(5):518-24.
28. Vasto S, Caruso C. Immunity & Ageing: a new journal looking at ageing from an immunological point of view. *Immun Ageing*. 2004;1(1):1-4.
29. Caruso C, Buffa S, Candore G, Colonna-Romano G, Dunn-Walters D, Kipling D, et al. Mechanisms of immunosenescence. *Immunity & ageing : I & A*. 2009;6:10.
30. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging*. [Review]. 2006;1(3):253-60.
31. Schriber A. Aging Changes In The Lung. *Medline Plus*; 2010 [updated 2010 April 29; cited 2012 April 27]; Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/004011.htm>.
32. Zevallos M, Justman JE. Tuberculosis in the elderly. *Clin Geriatr Med*. [Review]. 2003 Feb;19(1):121-38.
33. Perez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Vargas MH. Progressive age-related changes in pulmonary tuberculosis images and the effect

- of diabetes. *Am J Respir Crit Care Med.* [Duplicate Publication]. 2000 Nov;162(5):1738-40.
34. Pablos-Mendez A, Blustein J, Knirsch CA. The Role of Diabetes Mellitus in the Higher Prevalence of Tuberculosis among Hispanics. *American Journal of Public Health.* 1997;87(4):574-479.
35. WHO. Collaborative Framework For Care and Control of Tuberculosis and Diabetes Sweden: World Health Organization; 2011 [updated 2011 September; cited 2012 May 20]; Available from: http://www.who.int/tb/publications/diabetes_tb.pdf.
36. Jeon CY, Murray MB. Diabetes Mellitus Increases the Risk of Active Tuberculosis: A Systematic Review of 13 Observational Studies. *PLoS Medicine.* 2008;5(7):1091-101.
37. Goldhaber-Fiebert JD, Jeon CY, Cohen T, Murray MB. Diabetes mellitus and tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants. *Int J Epidemiol.* 2011 Apr;40(2):417-28.
38. Muniyandi M, Ramachandran R, Balasubramanian R, Narayanan PR. Socio-economic dimensions of tuberculosis control: review of studies over two decades from Tuberculosis Research Center. *J Commun Dis.* 2006 Mar;38(3):204-15.
39. Widiatoro W. Lonjakan Penduduk Mengkhawatirkan. *Kompas.* 2011 January 10 Sect. 1.