

PENGARUH DIABETES MELITUS TERHADAP KEBERHASILAN PENGOBATAN TB PARU DI PUSKESMAS TANAH KALIKEDINDING

Effect of Diabetes Mellitus on Successful Treatment of Tuberculosis in Tanah Kalikedinding PHC

Zeni Yanti

FKM Universitas Airlangga, Zeniant11@gmail.com

Alamat Korespondensi: Departemen Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

ABSTRAK

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Kota Surabaya merupakan kota dengan tingkat kasus TB tertinggi di Jawa Timur. Capaian *Success Rate* (SR) kota Surabaya tahun 2015 adalah 79,21% dibawah standar nasional SR yaitu $\geq 85\%$. Capaian SR Pusat kesehatan masyarakat (Puskesmas) Tanah Kalikedinding mengalami penurunan dari tahun ke tahun. Salah satu penyebab rendahnya capaian SR adalah kegagalan pengobatan TB. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh Diabetes Melitus (DM) terhadap keberhasilan pengobatan TB. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain studi *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan di Puskesmas Kalikedinding Surabaya pada bulan November 2016 – Januari 2017. Variabel bebas yang diteliti adalah DM, sedangkan variabel terikatnya adalah keberhasilan pengobatan TB paru. Total sampel yang diteliti berdasarkan perhitungan rumus Slovin adalah 55 sampel yang diambil menggunakan *systematic random sampling*. Analisis data menggunakan tabel distribusi frekuensi dan uji regresi logistik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mayoritas penderita TB paru di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya berusia 45-55 tahun (31%), berjenis kelamin perempuan (55%), memiliki pendidikan terakhir sekolah menengah atas (47,3%), dan tidak memiliki riwayat DM selama pengobatan TB paru (67,3%). Hasil uji regresi logistik menunjukkan bahwa terdapat pengaruh antara DM terhadap keberhasilan pengobatan TB Paru di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya ($p = 0,012$; OR = 2,056). *Screening* DM pada awal pengobatan TB, pemberian pengobatan yang tepat serta pemantauan pengobatan merupakan langkah yang dapat dilakukan oleh Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya untuk meminimalkan kejadian kegagalan pengobatan TB dengan DM.

Kata kunci: diabetes melitus, keberhasilan pengobatan, *success rate*, tuberkulosis

ABSTRACT

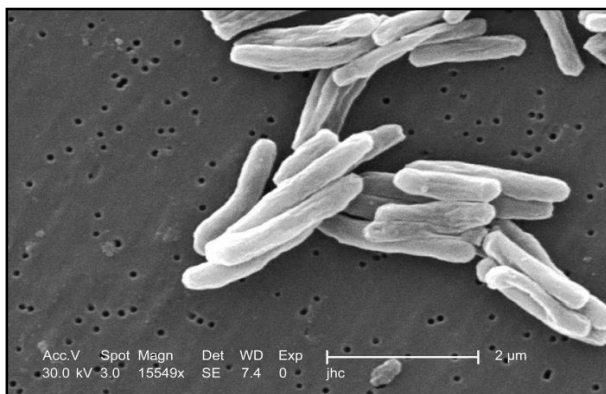
Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by Mycobacterium tuberculosis. Surabaya City is one of the cities with the highest TB case in East Java. Achievement of Success Rate (SR) of Surabaya city in 2015 was 79.21% which is below the SR national standard (85%). The achievements of SR in the Public health center (PHC) of Tanah Kalikedinding have decreased each year. One of the causes of low SR achievement is the failure of TB treatment. This study aims to determine the effect of Diabetes Mellitus (DM) on the success of TB treatment. This study was an observational study with cross-sectional study design. This research was conducted at the PHC of Tanah Kalikedinding Surabaya in November 2016 - January 2017. The independent variable studied was DM, while the dependent variable was the success of pulmonary TB treatment. The total sample studied based on the calculation of the Slovin formula is 55 samples taken using systematic random sampling. Data analysis uses frequency distribution tables and logistic regression tests. The results showed that the majority of pulmonary TB patients in the PHC of Tanah Kalikedinding Surabaya were 45-55 years old (31%), female (55%), had a senior high school education (47.3%), and had no history of DM during pulmonary TB treatment (67.3%). The logistic regression test results showed that there was an influence between DM on the success of pulmonary TB treatment in PHC of Tanah Kalikedinding Surabaya ($p = 0.012$; OR = 2.056). DM screening at the beginning of TB treatment, giving proper treatment, and treatment monitoring are steps that can be done by the PHC of Tanah Kalikedinding Surabaya to minimize the incidence of TB treatment failure with DM.

Keywords: diabetes mellitus, successful treatment, success rate, tuberculosis

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium Tuberculosis*. Kuman penyebab penyakit ini berukuran 0,3-0,6 mikron berbentuk *bacilli* lurus atau filamen. Organ bakteri ini tersusun atas protein, lipid dan polisakarida, sedangkan penyusun organ terbesar adalah lipid yang menyebabkan bakteri tahan terhadap asam. Adanya *cord* faktor merupakan mikosida yang yang berhubungan dengan virulensi. Suhu optimal pertumbuhan bakteri ini adalah 37°C, bakteri ini sangat mampu bertahan dalam kondisi asam dengan pH optimum 6,5-6,8. *Mycobacterium tuberculosis* dikenal dengan bakteri tahan asam yang masuk dalam kategori gram positif. Bakteri ini cenderung sulit untuk diwarnai, akan tetapi ia akan dengan mudah mengikat zat warna Ziehl Niehlsen yang tidak larut dalam alcohol (Crofton *et al.*, 2002).

Penyebaran bakteri ini dapat terjadi dari satu orang ke orang lainnya dengan media udara. Ketika seorang penderita TB Paru batuk, maka percik renik dari dahak orang tersebut akan terbawa oleh udara, sehingga berpotensi terhirup oleh orang lain. Seseorang yang menghirup udara yang terkontaminasi bakteri penyebab TB akan dengan mudah tertular penyakit tersebut. Daya penularan bakteri ini sangat ditentukan oleh banyaknya kuman yang dikeluarkan dari dalam paru-paru. Makin tinggi derajat positif hasil pemeriksaan dahak, makin menular penderita tersebut. *Mycobacterium tuberculosis* mampu bertahan di udara bebas, terutama di udara dengan kelembaban yang tinggi (Kemenkes RI, 2015).

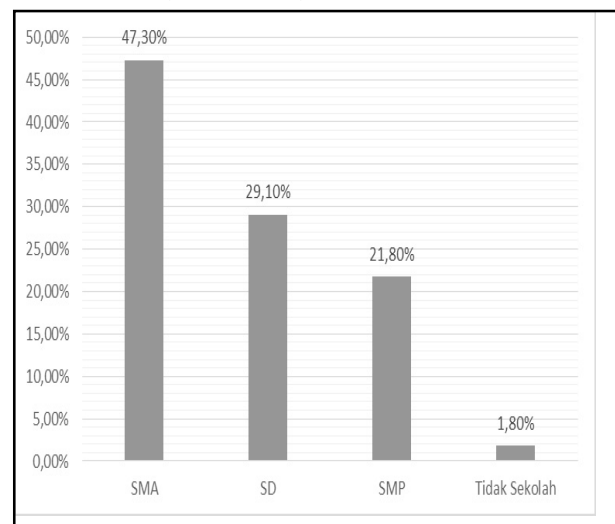


Sumber: CDC, 2010

Gambar 1. *Mycobacterium tuberculosis* under a high magnification of 15549x, this scanning electron microscopic (SEM) image depicted a number of Gram-positive.

Berikut ini merupakan beberapa gejala utama yang timbul pada penderita TB Paru. Penderita mengalami batuk dalam waktu yang relatif lama, yaitu kurang lebih selama tiga minggu. Batuk yang dialami penderita tidak mudah diobati. Adanya dahak di pagi yang bercampur dengan darah, kemudian sesak nafas serta nyeri yang parah di bagian dada. Gejala lainnya adalah penderita mengalami penurunan kondisi tubuh secara drastis yang ditunjukkan dengan penurunan berat badan secara signifikan. Penderita juga mengalami demam saat malam serta adanya keringat dingin secara terus menerus (Kemenkes RI, 2015).

Secara klinis TB dapat terjadi melalui infeksi primer maupun paska primer. Infeksi primer terjadi saat seseorang terkena TB untuk pertama kalinya. Kuman ini berkembang biak dengan membelah diri, kurun waktu terjadinya infeksi sampai pembentukan kompleks primer adalah 4-6 minggu. Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* masuk melalui saluran pernafasan atas kemudian turun ke paru-paru. Setelah adanya infeksi saluran pernafasan akan terjadi peradangan pada alveoli. Bakteri kemudian menyebar dalam tubuh penderita melalui aliran darah. Organ utama yang diserang oleh bakteri ini adalah *limfe* dan *bronkus*. Bakteri ini dapat bertahan serta mampu beradaptasi dalam kondisi tubuh manusia, hal ini menyebabkan cepatnya perkembangan bakteri di dalam tubuh (CDC, 2017).



Sumber: WHO, 2015

Gambar 2. Trend Insidensi TB di Dunia (estimasi berdasarkan juta/tahun) tahun 1990-2014

Diagnosis TB pada orang dewasa adalah dengan pemeriksaan sputum BTA. Hasil pemeriksaan dinyatakan positif apabila terdapat sedikitnya 2 dari

3 spesimen SPS hasilnya positif. Apabila hanya 1 spesimen yang positif maka perlu dilanjutkan dengan rontgen dada atau pemeriksaan SPS diulang kembali (Kemenkes RI, 2006).

Menurut WHO (2016) pada tahun 2014 terdapat 9,6 juta orang di dunia terkena infeksi TB. 1,5 juta orang meninggal karena TB sedangkan 0,4 juta penderita TB telah terpapar HIV positif. Dapat dikatakan bahwa satu dari tiga orang di dunia telah terinfeksi TB secara tersembunyi.

Pada tahun 2015 diketahui terdapat 647 kasus TB Paru setiap 100.000 populasi penduduk. Tingginya kasus HIV dari tahun ke tahun juga berdampak pada peningkatan kasus TB Paru dengan infeksi HIV. Saat ini diketahui terdapat 399 kasus TB Paru dengan HIV pada setiap 100.000 populasi penduduk di dunia. Indonesia melaporkan pada WHO bahwa prediksi kasus TB saat ini adalah sebesar 324.549 kasus. Urutan sebagai penyumbang kasus TB di dunia pertama diduduki oleh negara India yang kemudian disusul oleh Indonesia sebagai penyumbang nomor dua (Kemenkes RI, 2015).

Pengendalian Tuberkulosis di Indonesia sudah berlangsung sejak zaman penjajahan Belanda namun masih terbatas pada kelompok tertentu. Setelah perang kemerdekaan TB ditanggulangi melalui pengobatan di Balai pengobatan Paru-Paru (BP4). Sejak tahun 1969 pengendalian TB dilakukan secara nasional melalui puskesmas, pada tahun 1995 program nasional pengendalian TB mulai menerapkan strategi pengobatan jangka pendek dengan pengawasan secara langsung (*Directly Observed Treatment Short Course*, DOTS) yang dilaksanakan di puskesmas secara bertahap. Sejak tahun 2000 strategi DOTS dilakukan secara nasional di seluruh fasyankes terutama puskesmas yang diintegrasikan sebagai pelayanan kesehatan dasar (Kemenkes RI, 2014)

Sasaran strategi nasional pengendalian TB hingga 2015 mengacu pada Rencana Strategis Kementerian Kesehatan 2015-2019 yaitu menurunkan prevalensi TB dari 297 per 100.000 penduduk (Tahun 2013) menjadi 245 per 100.000 penduduk (Tahun 2019). Di Indonesia saat ini diperkirakan ada 1 kasus TB di antara 3 kasus yang belum tersentuh program. (Kemenkes RI, 2015). Provinsi di Indonesia dengan jumlah kasus TB Paru terbanyak adalah Jawa Barat. Kemudian disusul oleh Jawa Timur sebagai penyumbang kasus TB Paru kedua. Kasus TB Paru di Jawa timur mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Dari 38 kabupaten yang ada di Jawa Timur pada tahun 2015 Kota Surabaya menempati urutan pertama dengan jumlah kasus TB Paru terbanyak

(Dinas Kesehatan Kota Surabaya, 2015).

Indikator utama penilaian keberhasilan pengobatan TB secara Nasional adalah *Case Detection Rate* dan *Success Rate*. *Success Rate* menyatakan persentase pasien baru dengan BTA positif yang telah menyelesaikan pengobatan baik sembuh maupun lengkap di antara pasien baru TB BTA positif yang tercatat (Kemenkes RI, 2014).

Berdasarkan data Dinas Kesehatan Kota Surabaya tahun 2016 diketahui bahwa capaian indikator *Success Rate* tahun 2015 adalah 79,21%. Sedangkan standar Nasional untuk indikator *Success Rate* adalah $\geq 85\%$. Berdasarkan pernyataan diatas dapat disimpulkan bahwa capaian *Success Rate* Kota Surabaya tahun 2015 belum memenuhi target nasional. Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya adalah puskesmas yang mengalami penurunan capaian Indikator *Success Rate* yaitu tahun 2013 sebesar 82,01%, tahun 2014 sebesar 81,82% dan tahun 2015 sebesar 68,33%.

Waktu pengobatan TB Paru yang cukup lama berdampak pada risiko kegagalan pengobatan TB. Selain itu ada beberapa faktor penderita yang menjadi pemicu kegagalan pengobatan TB Paru. Peningkatan masalah kesehatan serta buruknya pola hidup masyarakat menjadi faktor pendukung lainnya. Di Indonesia diketahui adanya peningkatan kasus DM pada usia produktif menjadi pemicu kegagalan pengobatan. Faktor ekonomi di negara berkembang seperti Indonesia mendorong masyarakat rentan terhadap keadaan gizi yang buruk seperti malnutrisi serta penurunan status gizi. Faktor lainnya adalah tingginya angka kebiasaan merokok yang ada di masyarakat. Ketiga faktor penderita diatas diketahui sebagai penyumbang gagalnya pengobatan TB Paru yang ada di Indonesia saat ini (Kemenkes RI, 2014).

Menurut Wijaya (2015) terdapat beberapa kendala dalam penanganan kasus TB Paru saat ini. Kendala utama yang ditemukan adalah adanya peningkatan kasus DM. Pengobatan TB Paru akan menjadi sulit jika dilakukan bersamaan dengan pengobatan DM. Hubungan antara DM dengan TB telah dilaporkan sejak ribuan tahun yang lalu, tepatnya pada tahun 1000 Masehi. Akan tetapi sampai saat ini masih sedikit penelitian yang mengkaji secara mendalam hubungan antara kedua hal tersebut.

Sebanyak 415 juta orang di dunia atau dapat dikatakan 8,8% penduduk di dunia pada usia 20-70 tahun diperkirakan telah terkena DM. Kurang lebih sebesar 75% kasus DM terjadi pada negara dengan pendapatan ekonomi rendah dan sedang. Tahun 2040 diperkirakan terdapat 645 juta orang terjangkit DM atau dapat dikatakan bahwa satu dari sepuluh orang dewasa di dunia berisiko terkena DM (IDF, 2015).

Di negara-negara berkembang, isu kesehatan yang sedang banyak dibicarakan adalah adanya peningkatan DM dan TB Paru dari waktu ke waktu. Hal ini menjadi penting, karena kombinasi dari dua penyakit ini memiliki dampak yang cukup besar di dunia kesehatan. Sebuah studi kohort menunjukkan adanya peningkatan risiko TB dan DM menjadi 2,52 (95% CI:1,53 to 4,03). Jumlah insidensi DM pada penderita TB telah ditemukan sebesar 5,6% di India, 7,3% di Turki dan terbesar di Indonesia sebesar 14,8% (Kansal *et.al*, 2015).

Menurut IDF (2015) pada tahun 2015 Indonesia masuk dalam peringkat ke-7 dari 10 negara dengan insidensi DM tertinggi di dunia yaitu sebanyak 10 juta kasus. Cina menduduki peringkat pertama dengan 109,6 juta kasus sedangkan di posisi terakhir di duduki oleh Bangladesh dengan 7,1 juta kasus TB.

Berdasarkan data capaian *Success Rate* (68,33% standar nasional $\geq 85\%$.) di Puskesmas Tanah Kalikedinding menunjukkan angka keberhasilan pengobatannya rendah. Dari penjelasan diatas diketahui bahwa salah satu penyebab kegagalan pengobatan adalah adanya insidensi DM pada penderita TB. Peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh DM terhadap keberhasilan pengobatan TB Paru di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh antara DM terhadap keberhasilan pengobatan TB Paru di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya Tahun 2016.

METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan rancang bangun *cross sectional*. Penelitian ini dilaksanakan di wilayah kerja Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya pada bulan November 2016 sampai Januari 2017. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien Tuberkulosis yang telah melakukan pengobatan di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya terhitung dari bulan Januari 2015 sampai bulan September 2016 yang telah memiliki catatan hasil akhir pengobatan pada form TB 01 (selesai). Berdasarkan data Puskesmas Tanah Kalikedinding, terdapat 121 pasien yang telah melakukan pengobatan terhitung mulai dari bulan Januari 2015-September 2016.

Sampel diambil berdasarkan hasil pemeriksaan dahak terakhir serta data tanggal pasien mulai melakukan pengobatan dan tanggal berakhir pasien melakukan pengobatan (lama pengobatan). Sampel yang digunakan dalam penelitian ini dihitung dengan

menggunakan rumus Slovin dengan $e = 10\%$ sehingga didapatkan 55 responden. Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *systematic random sampling* dengan besar interval 3.

Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah responden berada di wilayah kerja Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya serta bersedia bersedia menjadi responden penelitian. Variabel dependen penelitian adalah keberhasilan pengobatan sedangkan variabel independen penelitian adalah DM. Hipotesis penelitian adalah ada pengaruh DM terhadap keberhasilan pengobatan TB Paru. Instrumen penelitian yang digunakan adalah form TB 01 yang ada di Puskesmas Tanah Kalikedinding bulan Januari 2015 sampai September 2016 untuk data sekunder dan kuisioner untuk data primer.

Penilaian keberhasilan pengobatan dalam penelitian ini berdasarkan lama pengobatan dan hasil pemeriksaan dahak BTA. Berikut ini penilaian keberhasilan pengobatan TB Paru di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya dijelaskan dalam tabel berikut ini:

Tabel 1. Penilaian Keberhasilan Pengobatan

Keberhasilan Pengobatan	Lama Pengobatan	Hasil BTA
Sembuh	6 bulan	Negatif
	> 6 bulan	Negatif
Tidak Sembuh	6 bulan	Positif
	> 6 bulan	Positif
	< 6 bulan	Positif
	< 6 bulan	Negatif

Teknik analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah univariat dan bivariate. Analisis univariat disajikan dalam bentuk tabel berupa frekuensi dan persentase. Analisis bivariat dilakukan dengan uji regresi logistik dengan derajat kemaknaan $\alpha = 0,05$. Hasil penelitian dikatakan bermakna jika hasil $p \leq 0,05$ artinya ada pengaruh variabel independen terhadap variabel dependent. Penelitian ini telah dinyatakan lolos kaji etik dengan No: 622-KEPK dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga.

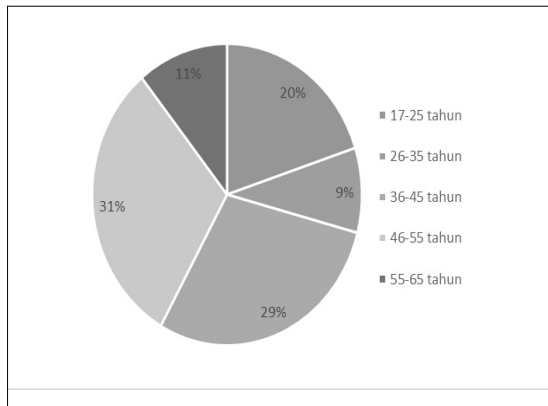
HASIL

Penelitian dilakukan dengan melakukan pengecekan pada form TB 01 yang ada di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya kemudian dilanjutkan dengan kunjungan rumah sesuai dengan alamat 55 responden yang terpilih sebagai sampel.

Gambar 3. Form TB 01

Karakteristik responden menurut usia terdiri dari usia antara 17-25 tahun, usia antara 26-35 tahun, usia antara 36-45 tahun, usia antara 46-55 tahun dan usia antara 56-65 tahun.

Responden terbanyak (31%) adalah responden yang berusia 46-55 tahun. Sedangkan responden paling sedikit yaitu sebesar 9% adalah responden dengan usia 26-35 tahun. Selengkapnya disajikan dalam gambar di bawah ini:

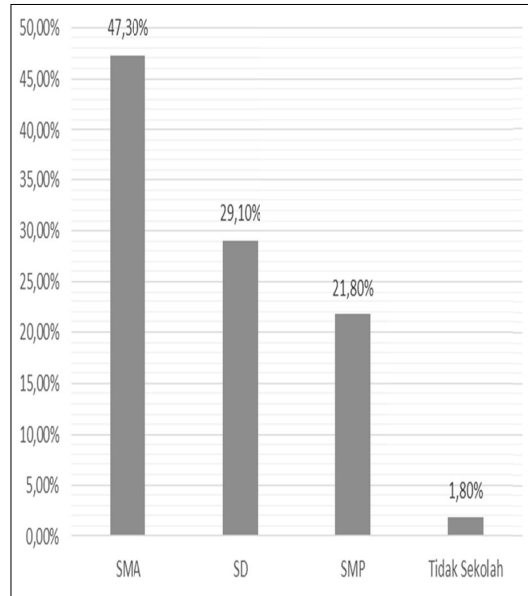


Gambar 4. Karakteristik Responden Menurut Usia.

Responden rentang usia 17-25 tahun sebesar 11%, kemudian responden dengan rentang usia 55-65 tahun sebesar 29%, sedangkan responden dengan rentang umur 36-45 tahun sebanyak 29%.

Berdasarkan tabel 2 dapat dilihat bahwa proporsi responden dengan jenis kelamin laki-laki dan perempuan hampir sama. Responden laki-laki sebanyak 45,5% sedangkan responden perempuan sebesar 54,5%.

Karakteristik responden lainnya adalah berdasarkan tingkat pendidikan. Pendidikan tertinggi yang



Gambar 5. Karakteristik Responden Berdasarkan Tingkat Pendidikan.

Tabel 2. Riwayat DM Selama Pengobatan TB Paru

Jenis Kelamin	n	%
Laki-laki	25	45,5
Perempuan	30	54,5
Total	55	100

dimiliki responden adalah SMA yaitu sebesar 47,3%. Pendidikan terendah yang dimiliki responden adalah tidak sekolah yaitu sebesar 1,80%. Selengkapnya dapat dilihat pada gambar 6.

Pada gambar 5 diketahui bahwa responden yang memiliki pendidikan SD sebesar 29,1% sedangkan responden yang memiliki pendidikan SMP sebanyak 21,8%.

Penelitian ini dilakukan pemeriksaan form TB 01 yang ada di puskesmas untuk mengetahui penderita TB yang memiliki riwayat penyakit DM selama pengobatannya. Berikut ini merupakan penjelasan mengenai riwayat DM yang dimiliki responden selama pengobatan TB di Puskesmas Tanah Kalikedinding.

Berdasarkan Tabel 3 dapat dilihat bahwa responden yang tidak memiliki riwayat penyakit DM selama pengobatan TB Paru di Puskesmas Tanah Kalikedinding lebih besar (67,3%) jika dibandingkan dengan responden yang memiliki riwayat DM selama Pengobatan TB Paru yaitu sebanyak 32,7%.

Keberhasilan pengobatan TB Paru dinilai berdasarkan hasil pemeriksaan BTA dan lama pengobatan TB Paru. Hasil pengobatan TB Paru

Tabel 3. Riwayat DM Selama Pengobatan TB Paru

Riwayat	n	%
Ya	18	32,7
Tidak	37	67,3
Total	55	100

dilihat pada form TB 01 yang ada di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya. Berikut ini merupakan penjelasan mengenai Keberhasilan pengobatan TB Paru 55 responden di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya.

Tabel 4. Keberhasilan Pengobatan TB Paru

Hasil Pengobatan	n	%
Sembuh	37	67,3
Tidak Sembuh	18	32,7
Total	55	100

Tabel 4 diatas menunjukkan bahwa dari 55 responden didapatkan 37 responden yang sembuh setelah pengobatan TB Paru di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya atau sebesar 67,3%. Sedangkan 18 responden lainnya memiliki hasil pengobatan tidak sembuh atau sebesar 32,7%.

Untuk mengetahui gambaran penyakit DM yang dimiliki selama pengobatan TB Paru terhadap lama pengobatan TB Paru di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya dilakukan *cross tabulation*. Berikut ini merupakan hasil *cross tabulation* riwayat DM dengan lama pengobatan TB Paru.

Tabel 5. *Cross tabulation* Riwayat DM dengan Lama Pengobatan TB Paru

DM	Lama Pengobatan						Total	
	< 6 bln		6 bln		> 6 bln			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ya	6	10,9	5	27,8	7	61,1	18	32,7
Tidak	4	10,8	22	59,5	11	28,7	37	63,7
Total	10	18,2	27	49,1	18	32,7	55	100

Berdasarkan Tabel 5 dapat dilihat bahwa lebih dari separuh responden (61,1%) yang memiliki riwayat DM selama Pengobatan TB memiliki waktu pengobatan yang lebih lama yaitu > 6 bulan pengobatan. Hampir sama dengan responden yang tidak memiliki riwayat DM selama pengobatannya memiliki waktu pengobatan tepat 6 bulan yaitu sebesar 59,5%. Berikut ini merupakan hasil *cross tabulation* dan uji regresi logistik dengan *binary logistik* untuk mengetahui pengaruh DM terhadap keberhasilan pengobatan TB Paru.

Tabel 6. Pengaruh DM dengan Keberhasilan Pengobatan TB Paru

DM	Keberhasilan Pengobatan				Total	
	sembuh		tidak sembuh			
	n	%	n	%	n	%
Ya	5	27,8	13	72,2	18	32,7
Tidak	32	86,5	5	13,5	37	67,3
Total	37	67,2	18	32,7	55	100

Berdasarkan Tabel 6 dapat dilihat bahwa sebagian besar responden (86,5%) yang tidak memiliki penyakit DM selama pengobatan TB Paru memiliki hasil pengobatan sembuh. Sedangkan hanya 13,5% responden yang tidak memiliki riwayat DM memiliki hasil tidak sembuh.

Hasil uji statistik menggunakan regresi logistik dengan metode *enter* didapatkan hasil $p = 0,012$ ($p < 0,05$) berarti ada pengaruh antara penyakit DM terhadap keberhasilan pengobatan TB Paru di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya. Nilai OR sebesar 2,056 artinya responden yang tidak memiliki riwayat DM selama pengobatan memiliki kemungkinan untuk sembuh 2,056 kali lebih besar dibandingkan dengan responden yang memiliki riwayat DM selama pengobatan. Atau dapat dikatakan bahwa responden yang memiliki riwayat DM selama pengobatannya memiliki kemungkinan untuk sembuh 1/2,056 dibandingkan dengan responden yang tidak memiliki riwayat DM.

PEMBAHASAN

Karakteristik Penderita TB Paru

Jumlah penderita TB Paru terbanyak adalah pada rentang umur 45-55 tahun yaitu sebesar 31%. Semakin meningkatnya umur seseorang maka daya tahan tubuh orang tersebut akan semakin berkurang. Sehingga risiko terinfeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* juga mengalami peningkatan. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan usia seseorang sangat berhubungan dengan kejadian infeksi *Mycobacterium tuberculosis* yang menyebabkan penyakit TB Paru.

Pada penelitian ini diketahui bahwa responden dengan riwayat DM terbanyak adalah responden dengan usia 46-55 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Philipina pada tahun 2014 yang menunjukkan bahwa kejadian DM lebih banyak ada pada penderita TB pada umur 45 tahun

keatas. Peningkatan usia seseorang berdampak kerentanan terhadap infeksi bakteri salah satunya adalah bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Hal ini dapat terjadi karena adanya perubahan fisiologis dalam tubuh, terutama pada jaringan paru. Perubahan yang terjadi pada jaringan paru akan memengaruhi *system barrier* atau pertahanan tubuh yang berdampak pada mekanisme *klirens microbial* pada sistem pernafasan dalam tubuh. Adanya hiperglikemia yang tidak terkontrol berdampak pada terganggunya sel beta. Faktor kontrol gula darah yang tidak tepat menyebabkan terganggunya system imunitas tubuh sehingga menyebabkan tingginya prevalensi TB Paru dengan DM pada usia lanjut (Lauzardo, 2015).

Gambar 4 menunjukkan jumlah responden laki-laki sebanyak 45,5% dan perempuan sebanyak 55%. Kejadian TB Paru pada penelitian ini lebih banyak pada perempuan dibandingkan pada laki-laki. Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Cahyono (2014) di mana jumlah penderita TB Paru dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak (58,5%) dibandingkan dengan perempuan. Perbedaan kejadian TB pada penelitian ini dan penelitian sebelumnya dapat terjadi karena adanya peningkatan kasus TB pada perempuan. Menurut WHO (2015), pada tahun 2014 diketahui bahwa 3,2 juta perempuan di dunia terkena TB. TB menjadi 5 penyebab utama kematian pada perempuan pada usia 20-59 tahun. Peningkatan dan kematian TB pada perempuan juga disebabkan adanya stigma, diskriminasi dan budaya pada perempuan. Diskriminasi pada perempuan berpengaruh pada penundaan pencarian pengobatan yang berdampak pada peningkatan keparahan penyakit. Penundaan pengobatan pada penderita TB akan berdampak besar pada keparahan penyakit. Adanya penundaan pengobatan menjadi faktor penyebab terjadinya peningkatan perkembangan bakteri dalam tubuh penderita sehingga infeksi yang ditimbulkan akan semakin berat.

Pada penelitian yang dilakukan di Turki pada tahun 1999 diketahui bahwa lesi paru lebih banyak dijumpai pada wanita yang berusia > 40 tahun. Penderita TB dengan DM juga memiliki lesi paru yang lebih banyak jika dibandingkan dengan penderita TB Paru tanpa DM. Dengan jumlah perbandingan 17/81,2(21,0%) pada penderita TB dengan DM dan 4/61 (21,0%) pada penderita TB tanpa disertai dengan DM (Bacakoglu *et.al.*, 2000).

Perilaku seseorang sangat dipengaruhi oleh seberapa besar jumlah pengetahuan yang dimilikinya. Sedangkan pengetahuan sangat ditentukan oleh

pendidikan seseorang. Semakin tinggi tingkat pendidikan yang dimiliki maka penerimaan informasi akan semakin mudah dan lebih dapat diterima dengan baik (Ruditya, 2015).

Gambar 5 menunjukkan bahwa sebagian besar pendidikan terakhir penderita TB Paru di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya adalah SMA yaitu sebesar 47,3%. Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa pendidikan memiliki peran penting dalam peningkatan pengetahuan serta perubahan perilaku penderita terhadap pencarian pengobatan TB. Sesuai dengan penelitian Palupi (2011), bahwa pendidikan berpengaruh terhadap perubahan perilaku penderita TB Paru selama pengobatan. Semakin tinggi pendidikan seseorang, maka kesadaran untuk melakukan perubahan perilaku semakin meningkat serta mendorong orang tersebut melakukan pencarian pengobatan.

Berdasarkan tabel 2 dapat dilihat bahwa 32,7% responden yang melakukan Pengobatan TB Paru di Puskesmas Tanah Kalikedinding memiliki riwayat DM selama pengobatannya. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mihadja *et.al* (2015) yang menyatakan bahwa jumlah penderita DM pada penderita TB Paru cukup tinggi yaitu sekitar 5,4%-44,0%.

Diabetes mellitus yang ada pada pasien TB diketahui dapat menurunkan imunitas tubuh penderita. Kegagalan sistem imun dalam tubuh seseorang menjadi pemicu DM sebagai risiko terjadinya TB laten. Pada pasien DM terjadi gangguan response seluler *innate* dan *adaptive*. Padahal response seluler ini memiliki peran yang sangat penting yaitu sebagai penghambat penyebaran infeksi TB (Whulandary dan Sugiri, 2013).

Tabel 4 menunjukkan bahwa sebagian besar responden (72,2%) yang memiliki riwayat DM selama pengobatan TB memiliki hasil pengobatan tidak sembuh atau dapat dikatakan bahwa pengobatannya tidak berhasil. Sesuai dengan pernyataan Miharja *et.al* (2015) bahwa penderita TB yang memiliki riwayat DM selama pengobatannya cenderung mengalami kegagalan dalam pengobatannya.

Dari hasil *cross tabulation* pada Tabel 6 diketahui bahwa lebih dari separuh responden (61,1%) yang memiliki riwayat DM selama pengobatannya memiliki waktu pengobatan yang lebih lama dibandingkan dengan TB tanpa DM. Hal ini sesuai dengan pernyataan Wijaya (2015), bahwa pengobatan DM yang dilakukan bersamaan dengan TB Paru akan memperpanjang masa pengobatan TB Paru hingga 12 bulan.

Pengaruh DM Terhadap Keberhasilan Pengobatan TB Paru

Berdasarkan uji regresi logistik didapatkan $P=0,012$ yang menunjukkan adanya pengaruh DM terhadap keberhasilan pengobatan TB Paru. Hal ini sesuai dengan pernyataan Dobler *et.al* (2015), bahwa penderita TB dengan riwayat DM memiliki tingkat keberhasilan lebih rendah jika dibandingkan dengan penderita TB Paru tanpa DM. Penderita TB dengan DM memiliki risiko kekambuhan yang lebih besar serta risiko penularan penyakit yang lebih tinggi. Dari penelitian tersebut juga diketahui bahwa penderita TB dengan DM selama pengobatannya memiliki risiko kematian yang lebih tinggi. Kematian dapat terjadi karena adanya efek hepatotoksik dari interaksi obat TB-DM. Jika kinerja hati sebagai pusat penyaring toksik yang masuk dalam tubuh tidak baik maka infeksi akan sangat mudah terjadi.

Nilai *OR* pada penelitian ini sebesar 2,056 artinya responden yang tidak memiliki riwayat DM selama pengobatan TB memiliki kemungkinan keberhasilan pengobatan 2,056 kali lebih besar dibandingkan dengan responden yang memiliki riwayat DM selama pengobatannya. Menurut Corona *et al* (2012), dalam penelitiannya di Negara Meksiko hal ini dapat terjadi karena adanya penundaan konversi sputum (*OR* 1,189, 95%CI 1,35 to 2,41) pada penderita TB dengan DM. Penundaan tersebut menyebabkan waktu pengobatan semakin panjang. Penundaan konversi sputum menunjukkan adanya peningkatan infeksi di dalam tubuh penderita. Pada penelitian tersebut juga diketahui bahwa pasien TB dengan DM memiliki risiko kegagalan pengobatan (*OR* 2,93; 95% CI 1,18 to 2,79).

Hasil pemeriksaan BTA positif lebih banyak ditemukan pada pasien dengan DM (38,9%) dibandingkan dengan orang tanpa DM yaitu sebesar 29,8%. Setelah pengobatan selama 6 bulan, ditemukan hasil kultur sputum yang masih positif 7,65 kali lebih besar pada penderita TB dengan DM dibandingkan dengan penderita TB tanpa DM. Dalam penelitian tersebut juga diperoleh hasil adanya peningkatan risiko hasil pemeriksaan dahak menjadi BTA positif tiga (+++) dengan *OR* 1,71 pada penderita TB dengan DM (Alisjahbana *et al.*, 2007).

Baker *et. al.* (2011) juga mengemukakan bahwa pada penderita TB dengan DM terdapat peningkatan waktu konversi sputum menjadi lebih lama. Pada penderita TB tanpa DM konversi sputum terjadi pada bulan ke 2-3. Akan tetapi pada TB dengan DM waktu konversinya lebih lama yaitu pada bulan ke4-6. Lamanya konversi sputum ini akan memengaruhi lama terapi yang diberikan pada pasien.

Interaksi OAT dengan Obat Lain

Salah satu masalah terapi obat OAT yang cukup penting adalah antara interaksi obat. Interaksi obat lain dengan OAT dapat menyebabkan perubahan konsentrasi dari obat-obatan yang diminum bersamaan dengan OAT. Reaksi obat lain dengan OAT juga diketahui dapat meningkatkan toksisitas dari obat tersebut. Efek lain adalah adanya efikasi dari OAT ataupun obat lain yang dikonsumsi secara bersamaan. Rifampisin adalah suatu *enzyme inducer* yang kuat untuk *cythochrome p-450 isoenzymes*, yang dapat mengakibatkan turunnya konsentrasi serum obat-obatan yang dimetabolisme oleh *isoenzyme* tersebut. Obat lain yang digunakan bersamaan dengan TB kemungkinan harus ditingkatkan dosisnya, akan tetapi dalam 2 minggu setelahnya harus diturunkan bersamaan dengan penghentian penggunaan rifampisin. Obat-obatan yang berinteraksi dengan rifampisin antara lain *protease inhibitor*, antibiotika makrolid, levotiroksin, nerotendron, warfarin, sikosporin, fenitoin, verapamil, diltiazem, digoxin, teofilin, nortriptilin, alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam dan beberapa obat lainnya (Kemenkes RI, 2006).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Kusbawati (2003) mengenai interaksi Rifampisin dengan OAD yaitu glipizid. Dalam penelitian ini ditemukan bahwa rifampisin dapat merangsang pembentukan enzim sitokrom P-450 *isoenzyme* CYP2C9 yang berfungsi untuk memetabolisme glizipid. Kombinasi glizipid dengan rifampisin memungkinkan adanya interaksi farmakokinetika, yaitu meningkatnya metabolisme glipizid. Rifampisin memengaruhi kinetika eliminasi glipizid, adanya rifampisin akan mempercepat eliminasi glipizid dalam darah menjadi lebih rendah. Rifampisin juga terbukti sebagai senyawa penginduksi enzim microsomal hepar poten, yang berperan dalam metabolisme obat lain. Dalam perannya sebagai senyawa penginduksi rifampisin meningkatkan pembentukan enzim dalam system MFO. Sistem ini berperan dalam reaksi oksidase fase pertama dalam metabolisme obat.

Terdapat interaksi farmakologis antara obat anti tuberkulosis (OAT) dengan obat anti diabetik Oral (OHO) sehingga perlu adanya kecermatan dalam penggunaannya. Obat anti tuberkulosis jenis rifampisin dapat mengurangi efektivitas obat anti diabetik (*sulfonil urea*). Rifampisin juga diketahui dapat meningkatkan metabolisme yang berdampak pada penurunan kadar *sulfonil urea* di dalam darah. Percobaan yang dilakukan pada tikus putih menunjukkan bahwa obat anti diabetes yang digunakan

pada penderita TB menimbulkan peningkatan beban kerja paru-paru karena adanya perluasan peradangan. Berdasarkan pernyataan diatas menunjukkan bahwa ada interaksi yang tidak baik antara dua jenis obat tersebut sehingga dalam penggunaannya perlu pemantauan yang intensif (Vallerskorg, 2010).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan serta literature yang ada diketahui bahwa penderita TB dengan DM lebih cenderung memiliki waktu konversi yang lebih lama yang berdampak pada lamanya waktu pengobatan. Lamanya waktu pengobatan berisiko terjadinya kegagalan pengobatan. Selain itu adanya peningkatan infeksi dan interaksi farmakologis kedua penyakit tersebut juga akan berdampak pada lamanya pengobatan.

Manifestasi Klinis TB dengan DM

Kondisi TB dengan DM sangat berisiko adanya peningkatan infeksi. Kombinasi keduanya akan memperparah kondisi tubuh penderita. Kondisi neuropati, mikro dan makroangiopati serta adanya gangguan respons imun tubuh dapat memberikan perbedaan gejala klinis TB dengan DM dan tanpa DM. Adanya gangguan mortalitas silia menyebabkan turunnya reflek batuk, yang menjadi gejala utama TB. Pada TB dengan DM gejala batuk ini lebih sedikit ditemukan. Gangguan mikro dan makro angiopati dapat menimbulkan kegagalan migrasi system imun yang berdampak pada keparahan penyakit (Whulandary dan Sugiri, 2013).

Hal serupa disampaikan oleh Alisjahbana *et al* (2006) pada penderita TB dengan DM terdapat gejala yang lebih banyak dibandingkan dengan TB tanpa DM sebelum dilakukannya pengobatan TB. Meskipun begitu dari hasil pemeriksaan hematologic, bakteriologi maupun radiologi tidak ditemukan adanya hasil yang menunjukkan keparahan penyakit. Hasil ketiga pemeriksaan tersebut hampir sama dengan hasil TB tanpa DM. Pada penelitian tersebut ditemukan perbedaan gejala antara pasien TB dengan DM dengan pasien TB tanpa DM. Gejala tersebut terdiri atas batuk, hemoptisis, sesak nafas, demam, keringat malam hari serta penurunan berat badan.

Prognosis

Baker *et al* (2011), mengemukakan bahwa DM meningkatkan risiko kegagalan pengobatan TB, kematian serta angka kekambuhan setelah pengobatan yang lebih tinggi. Sebuah *cohort study* di Maryland menunjukkan adanya pengaruh dari kejadian DM terhadap hasil pengobatan TB Paru (CI: 0,74-5,2, p =0,18). Kegagalan pengobatan terjadi pada 6,7%

pasien dengan DM serta 4,1% tanpa DM. Tingkat kematian 6,5 kali lebih tinggi pada pasien TB dengan DM dibandingkan dengan pasien TB tanpa DM.

Hasil Pemeriksaan Thorax TB Paru dengan DM

Menurut Patel *et.al* (2011), diketahui bahwa gambaran radiologi penderita TB Paru dengan DM dideskripsikan dengan gambaran atipikal, kebanyakan melibatkan lobus bawah paru dengan gambaran kavitas. Keterlibatan beberapa lobus paru juga dilaporkan lebih banyak. Pada penelitian yang dilakukan di India tersebut terdapat 84% pasien TB dengan DM yang menunjukkan gambaran TB pada lobus bawah dan hanya terdapat 16% pada bagian atas paru-paru.

Sebanyak 32% menunjukkan keterlibatan kedua paru-paru dan 68% hanya di satu sisi paru-paru. Pada 10 dari 50 *photo thorax* dengan gambaran kavitas yang lebih dari 2 cm paling banyak ditemukan jika terdapat keterlibatan bagian bawah paru (80%). Lesi nodular ditemukan sebesar 36% dan lesi eksudat ditemukan sebesar 22% sedangkan lesi campuran terdapat 22%. Perbedaan gambaran *thorax* pada penderita TB dengan DM dan tanpa DM disebabkan karena pada TB dengan DM terdapat gangguan pada imunitas selular dan disfungsi sel PMN (Singh, 2011).

Terapi TB pada TB dengan DM

Pengobatan untuk TB dengan DM saat ini masih menggunakan terapi standar sesuai dengan pengobatan TB yang telah ditentukan. Obat utama yang digunakan pada pasien TB adalah rifampisin. Efektivitas obat tersebut ditentukan oleh dosis pengobatan yang diberikan, rekomendasi dosis untuk obat ini adalah 10 mg/kg berat badan. Pada TB dengan DM dimungkinkan adanya peningkatan berat badan yang lebih tinggi, sehingga perlu adanya perhitungan kembali dosis pemberian rifampisin terutama pada pengobatan tingkat lanjut di mana pada fase ini pasien lebih cenderung mengalami peningkatan berat badan. WHO (2016), merekomendasikan pengobatan TB pada DM dengan menggunakan regimen yang sesuai dengan standar. Pada fasilitas kesehatan tingkat pertama yang melayani pengobatan DM juga harus memiliki fasilitas pelayanan DM atau sebaliknya.

PDPI (2006), merekomendasikan panduan OAT yang sama antara RB dengan dan tanpa DM, akan tetapi dengan syarat adanya kontrol yang baik pada kadar gula darah pasien. Perlu kehati-hatian dalam penggunaan etambunol (OAT) mengingat obat ini memiliki pengaruh terhadap mata. Seperti diketahui sebelumnya bahwa pada penderita DM sering

terjadi komplikasi pada mata. Sehingga penggunaan etambunol pada TB dengan DM perlu pemantauan. Penggunaan INH pada pasien TB juga perlu adanya pemantauan mengingat adanya efek neuropati perifer pada obat tersebut.

Sampai sekarang belum ada rekomendasi yang dikeluarkan terkait penatalaksanaan pengobatan TB dengan DM yang memiliki dasar *evidence based*. Panduan yang ada masih pada tahap rencana penelitian sehingga rekomendasi yang diberikan saat ini belum disertai dengan kekuatan *level of evidence*. Pengobatan TB dengan DM harus ditangani dengan serius karena penatalaksanaannya yang tidak mudah (Whulandary dan Sugiri, 2013).

Deteksi Dini

WHO merekomendasikan perlu adanya infeksi DM pada penderita TB atau sebaliknya identifikasi TB pada penderita DM. Belum ada rekomendasi yang tertulis terkait uji saring TB pada penderita DM tanpa gejala. Masalah ini masih menjadi rekomendasi dan membutuhkan penelitian yang lebih lanjut. Pada pasien TB perlu adanya uji saring DM pada awal diagnosis. Kemudian pencatatan sendiri untuk pasien TB dengan DM juga perlu dilakukan. Mengingat penatalaksanaannya yang sedikit berbeda. Pada pertemuan WHO wilayah pasifik ke 5 tersusun rancangan panduan deteksi TB pada pasien DM dengan cara uji tuberkulin dan *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA) dan uji ini harus diulang dalam 5 tahun (WHO, 2011).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka didapatkan kesimpulan bahwa karakteristik penderita TB Paru di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya adalah sebagai berikut. Usia paling banyak penderita TB Paru adalah antara 45-55 tahun yaitu sebesar 31%. Penderita TB Paru yang memiliki jenis kelamin perempuan lebih besar (55%) jika dibandingkan dengan yang berjenis kelamin laki-laki yaitu sebesar 45%. Pendidikan terakhir yang dimiliki penderita TB Paling banyak adalah SMA yaitu sebesar 4,3%.

Penderita TB Paru yang memiliki riwayat DM selama pengobatannya adalah sebesar 32,7% sedangkan yang tidak memiliki riwayat DM lebih besar dengan persentase 67,3%. Berdasarkan Uji Regresi Logistik didapatkan hasil $p=0,012$ berarti ada pengaruh antara DM dengan keberhasilan pengobatan

TB Paru di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya. Nilai OR= 2,056 dapat diartikan bahwa penderita TB tanpa DM memiliki kemungkinan untuk sembuh 2,056 kali lebih besar dibandingkan dengan penderita TB dengan DM.

Diabetes pada TB meningkatkan keburukan gejala, meningkatkan keparahan infeksi yang berdampak pada peningkatan risiko penularan serta resistensi kuman. Dampak lainnya memperpanjang waktu konversi yang menyebabkan lamanya waktu pengobatan. Interaksi dari OAT dan OAD juga berdampak pada lamanya pengobatan TB serta efek toksik dari obat tersebut. Risiko lebih buruk adalah timbulnya kematian. Beberapa hal tersebut diatas berpotensi menyebabkan kegagalan pengobatan TB Paru sangat berpengaruh terhadap keberhasilan pengobatan TB Paru di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya.

Saran

Berikut ini saran yang dapat peneliti berikan kepada Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya: *Screening* DM oleh tenaga kesehatan di awal pengobatan TB Paru baik kasus baru ataupun lanjutan. Penggunaan panduan terapi TB Paru yang tepat pada TB dengan DM. Terapi terstandar dan terarah serta pemberian obat yang efektif bagi penderita TB dengan DM. Perlu adanya pengawasan intensif dari tenaga kesehatan penderita TB Paru dengan DM sampai sembuh. Pelacakan oleh tenaga kesehatan jika ada pasien yang mangkir atau berhenti melakukan pengobatan. Peningkatan program kolaborasi TB-DM di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya.

Saran yang dapat peneliti berikan untuk penderita TB Paru di Puskesmas Tanah Kalikedinding yaitu diharapkan penderita patuh dalam minum OAT sesuai dengan petunjuk pengobatan yang diberikan oleh tenaga kesehatan. Bagi penderita TB dengan DM sebaiknya rutin memeriksakan gula darahnya di Puskesmas minimal satu bulan sekali.

REFERENSI

- Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y *et.al*. 2006. Diabetes Mellitus is Strongly Associated With Tuberculosis In Indonesia. *The International Journal Of Tuberculosis Volume 10, Number 6, June 2006, pp.696-700(s)*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638189>. [Sitasi:16 February 2017].
- Bacakoglu F, Basoglu OK, Cok G, Sayiner A and Ates M. 2001. Pulmonary Tuberculosis in Patients With Diabetes. *Respiration Journal 2001;68:595-600l*.

- <http://www.skko.moph.go.th>. [Sitasi: 17 February 2017].
- Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Lonroth K, Ottmani SE, Goensekerta ED and Murray MB. 2011. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Journal Med*. 2011 Jul 1;9:81doi: 10.1186/1741-7015-9-81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638189>. [Sitasi: 16 February 2016].
- CDC. 2017. How to Tb Spread <https://www.cdc.gov/tb>. [Sitasi: 16 February 2017].
- Corona MEZ, Hervertz LP, Garcia Lourdes, Reyez LF., Sanches GD, Vallez MB, et.al. 2012. Assosiation of Diabetes and Tuberculosis: impact on treatment and post treatment outcome. *Jurnal Thorax* 201368.214-220:doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201756. www.thorax.bmj.com. [Sitasi: 16 February 2017].
- Crofton J, Horne N., Miller, F. 2002. *TB Klinis Edisi 2*. Jakarta: Widya Medika.
- Dobler CC, Flack JR., Marks GB. 2012. Risk of Tuberculosis Among People with Diabetes Mellitus an Australian Nation Wide Cohort Study. *BMJ Journal*.www.BMJ.open. [Sitasi: 15 February 2017].
- International Diabetes Federation (IDF). 2015. Diabetes Atlas Seventh Edition. ISBN: 978-2-93022-81-2. www.diabetesatlas.org. [Sitasi: 14 February 2017].
- Kansal, H.M, Srivasthana, S., Bhargava, S.K. 2015. Diabetes Melitus and Tuberculosis. *Journal JIMSA Jan-Mar. 2015 Vol. 28 No. 1*.
- Lauzardo, M. 2015. Diabetes and Tuberculosis a Practical Approach to Diagnosis and Treatment. Florida: Southernness National Tuberculosis Center.
- Kemenkes RI. 2006. *Pharmaceutical Care* Untuk Penyakit Tuberculosis. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi dan Klinik Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan RI.
- Kemenkes, RI. 2014. *Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberculosis*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan.
- Kemenkes, RI. 2015. *Tuberculosis Temukan Obati Sampai Sembuh*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI.
- Kuswibawati, 2003. Pengaruh Pemberian Rifampisin Terhadap Efek Hipoglikemik Glizipid pada Relawan Sehat. *Majalah Farmasi Indonesia* 14(2)299-305. 2003. Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma.
- Mihardja, L, Lolong, DB., Ghani, L. 2015. *Prevalensi Diabetes Mellitus Pada Tuberculosis dan Masalah Terapi. Penelitian*. Jakarta: Pusat Biomedis Teknologi Dasar Kesehatan.
- Patel,AK,Rami,KC.,Ghanchi,FD.2011. Radiological Presentation of Patients of Pulmonary Tuberculosis with Diabetes Mellitus. *Journal of Lung India Vol 26 Issue 1 Jan-March 2011*.<http://www.lungindia.com>. [Sitasi: 16 February 2016].
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2006. Pedoman Penatalaksanaan Tuberculosis di Indonesia. <http://www.klikpdpi.com>. [Sitasi: 7 Maret 2017].
- Palupi, DLM. 2011. Pengaruh Pendidikan Kesehatan Terhadap Perubahan Pengetahuan, Sikap dan Perilaku Penderita Tuberculosis yang Berobat di Wilayah Kerja Puskesmas Surakarta. *Thesis*. Surakarta: Universitas Sebelas Maret.
- Ruditya, Dea Nurma. 2015. Hubungan Antara Karakteristik Penderita Tb Dengan kepatuhan Memeriksa Dahak Selama Pengobatan. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. Surabaya: FKM Universitas Airlangga. [Sitasi: 17 February 2017].
- Singh. 2011. Radiographic Finding in Tuberculosis Diabetic Patients. *Journal of Lung India Vol. 26 Issue 1 Jan-March 2011*.<http://www.lungindia.com>. [Sitasi: 16 February 2016].
- Vallerskorg T, Marens, GW., Kornfeld, Hardy. Diabetic Mice display a Delayed adaptive Immune Response to Micobacterium Tuberculosis. *The Journal of Immunology*. Amerika: The ammerican Assosiation of Immunology [Sitasi: 16 February: 2017].
- WHO.2016. Tuberculosis and Diabetes. www.who.int/tb. [Sitasi: 10 February 2017].
- WHO.2015. Tuberculosis in Women. Available at: www.who.int/tb. [Sitasi: 13 February 2017].
- Whulandary, DR., Sugiri, YJ. 2013. Diabetes Melitus dan Permasalahannya pada Infeksi Tuberculosis. *Jurnal Respiro Indonesia Vol. 33, No. 2, April 2013*.<http://jurnalrespirologi.org>. [Sitasi: 15 February 2017].
- Wijaya, I. 2015. Tuberculosis Paru pada Penderita Diabetes Melitus. *CDK-229/ vol. 42 no. 6, th. 2015* Tangerang: Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan. [Sitasi: 16 February 2017].