



## **BAB II**

# **TINJAUAN PUSTAKA**

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tuberkulosis Resistan Obat

##### 2.1.1 Definisi

Tuberkulosis resistan obat adalah penyakit menular yang disebabkan oleh MTB yang resistan terhadap setidaknya satu obat TB (CDC, 2025). Resistansi obat dapat terjadi ketika pengobatan tidak dilakukan dengan benar, pengobatan yang tidak selesai, dan sistem medis yang lemah (CDC, 2023). Tuberkulosis resistan obat dapat dibagi menjadi beberapa jenis yaitu, *Mono-resistance-TB*, *Poli-resistance-TB*, *MDR-TB*, *Pre-XDR-TB*, *XDR-TB*, dan *RR-TB* (WHO, 2024).

**Tabel 2. 1.** Jenis Tuberkulosis Resistan Obat

<b>Tipe</b>	<b>Definisi</b>
<i>Mono-resistance TB</i>	Resistan terhadap satu obat anti-TB lini pertama (isoniazid/ rifampisin/ etambutol/ pirazinamid)
<i>Poli-resistance TB</i>	Resistan terhadap lebih dari satu obat anti-TB lini pertama (selain rifampisin dan isoniazid)
<i>Multidrug-resistant TB (MDR-TB)</i>	Resistan terhadap isoniazid dan rifampisin
<i>Pre-Extensively Drug-Resistant TB (Pre-XDR-TB)</i>	MDR/RR-TB dengan resistensi terhadap fluoroquinolon
<i>Extensive Drug Resistant (XDR-TB)</i>	MDR-TB dengan resistensi terhadap fluoroquinolon dan setidaknya satu obat Grup A tambahan (levofloxacin/ moxifloxacin/ bedaquiline/ linezolid)

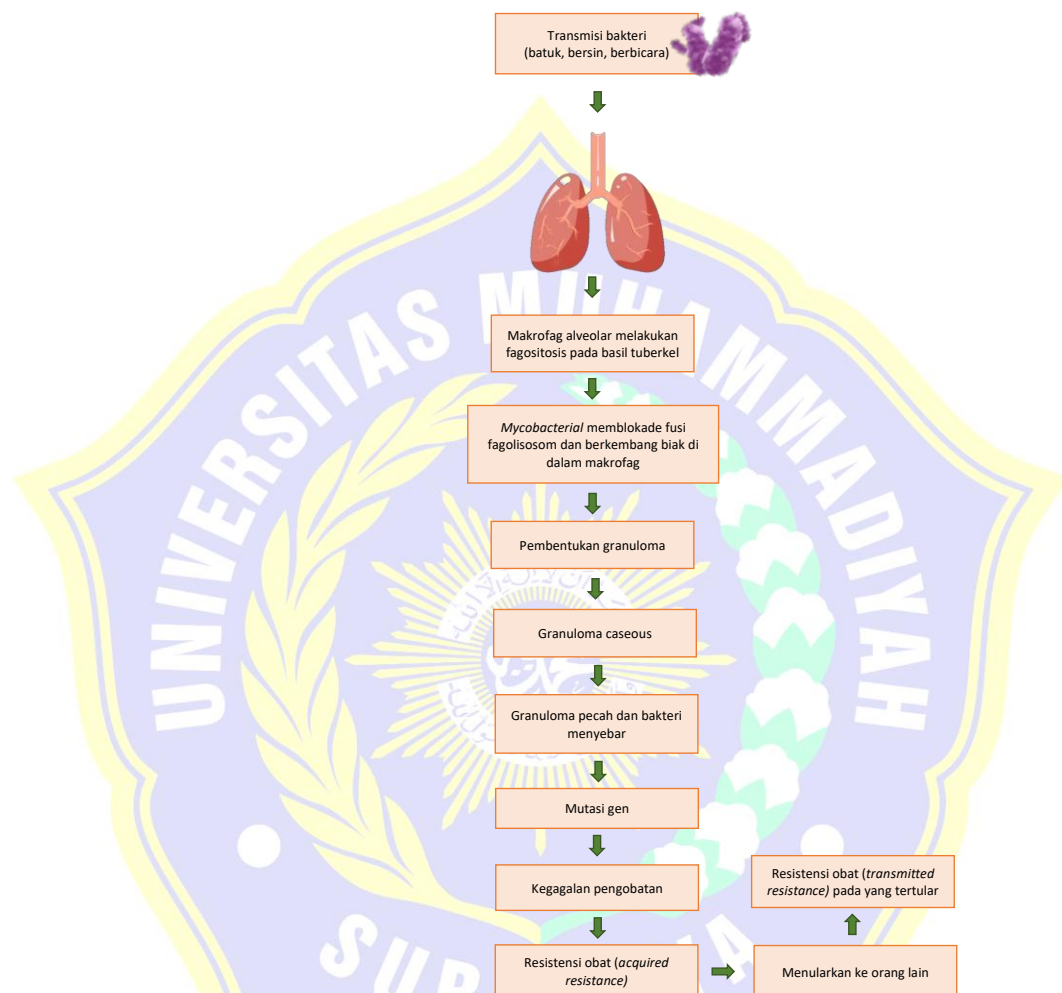
Sumber : WHO, 2024

##### 2.1.2. Etiologi

*Mycobacterium tuberculosis* adalah bakteri yang bersifat aerobik, tumbuh lambat, *chemoorganotrophic*, tidak bergerak, tidak membentuk spora, berbentuk basil gram positif (Gordon and Parish, 2018). Dinding sel *Mycobacterium*

mengandung lebih dari 60% lipid yang membuat dinding sel bersifat *impermeable* terhadap beberapa komponen, salah satunya adalah obat-obatan. (Maitra *et al.*, 2019)

### 2.1.3. Patogenesis



Sumber : Liebenberg, Gordhan, dan Kana, 2022; Churchyard *et al.*, 2017; Kanabalan *et al.*, 2021; Alsayed dan Gunosewoyo, 2023; Dookie *et al.*, 2018)

#### Gambar 2. 1 Patogenesis Tuberkulosis Resisten Obat

Tuberkulosis resistan obat dapat terjadi melalui dua mekanisme, yaitu *transmitted resistance* dan *acquired resistance*. *Transmitted resistance* terjadi ketika seseorang terinfeksi oleh bakteri TB yang sudah resistan terhadap obat, hal ini terjadi melalui kontak langsung dengan orang lain yang menderita TB resistan

obat. Sementara itu, *acquired resistance* adalah resistansi yang muncul selama masa pengobatan TB. *Acquired resistance* dapat terjadi akibat adanya mutasi gen pada bakteri, hal ini dapat terjadi karena regimen pengobatan yang tidak tepat, pasien tidak patuh terhadap terapinya, dan penyerapan obat yang buruk atau interaksi antar obat yang menyebabkan obat tidak bekerja dengan efektif. (Liebenberg, Gordhan Kana, 2022).

Pasien dengan kasus aktif tuberkulosis mengeluarkan partikel infeksius (MTB) melalui batuk, bersin, maupun berbicara. Bakteri tersebut bertahan di udara dan akan dihirup oleh manusia (Churchyard *et al.*, 2017). Saat bakteri dihirup dan masuk ke dalam alveoli, sistem imun *innate* akan berusaha meredakan infeksi dimana makrofag alveolar akan melakukan fagositosis pada basil tuberkel. Namun *Mycobacterial* akan memblokir fusi fagolisosom dan akan berkembang biak di dalam makrofag. Replikasi intraseluler dan penyebaran bakteri melalui sirkulasi darah dan limfatik akan diikuti dengan munculnya respon imun adaptif (Kanabalan *et al.*, 2021). Sel imun kemudian berkumpul ke tempat infeksi dan membentuk granuloma. Makrofag akan berdiferensiasi menjadi makrofag berbusa dan bagian tengah granuloma akan mengalami nekrosis (*granuloma caseous*). Saat reaktivasi terjadi, bakteri akan berkembang biak sehingga terjadi peningkatan jumlah bakteri yang mengakibatkan granuloma pecah dan menyebarkan bakteri ke saluran pernapasan maupun luar saluran pernapasan (Alsayed and Gunosewoyo, 2023).

Dinding sel pada bakteri mengandung lapisan dengan asam mikolat yang hidrofobik. Kondisi kedap air ini dapat membuat obat terakumulasi di sekitar dinding sel lalu bakteri akan mendetoksifikasi dengan bantuan komponen seluler atau enzim. Selain itu, metabolisme bakteri yang lambat dapat membuat antibiotik

yang bekerja optimal pada fase pertumbuhan aktif bakteri menjadi tidak efektif. Bakteri memiliki protein pembawa yang disebut *efflux pump* yang dapat mengeluarkan molekul tertentu terutama obat-obatan dari dalam sel. Di samping mekanisme fisiologis tersebut, resistansi obat juga dapat muncul melalui mutasi genetik pada bakteri. Mutasi ini sering terjadi pada gen target obat, seperti yang dijelaskan pada tabel 2.2 (Dookie *et al.*, 2018)

**Tabel 2. 2. Mekanisme Molekular Resistensi Obat**

<b>Nama obat</b>	<b>Mutase gen</b>	<b>Hasil</b>	<b>Mekanisme aksi</b>
Isoniazid	<i>KatG, inhA, kasa</i>	Resistan Isoniazid, dan resisten silang ethionamide	Menghambat sintesis asam mikolik pada dinding sel
Rifampisin	<i>RpoB</i>	Resistan rifampisin dan resisten silang rifampisin	Menghambat sintesis RNA
Pirazinamid	<i>PncA</i>	Resistan pirazinamid	<i>Acidification</i> sitoplasma dan reenergi membran
Ethambutol	<i>EmbB, ubiA</i>	Resistan ethambutol	Menghambat sintesis arabinogalactan
Streptomisin	<i>RpsL, rrs, gidB</i>	Resistan streptomisin	Menghambat sintesis protein

Sumber : Dookie *et al* (2018)

#### **2.1.4. Penegakan Diagnosis**

##### **2.1.4.1. Pemeriksaan Mikroskopik**

Pemeriksaan mikroskopik adalah pemeriksaan yang menggunakan pewarnaan *Ziehl-Neelsen* dengan hasil bakteri tahan asam berwarna merah keunguan (Zaporojan *et al.*, 2024). Pemeriksaan ini bertujuan untuk menguji tingkat kepekaan obat segera setelah pasien dinyatakan positif TB-RO dan sebelum pengobatan dimulai. Selain itu, prosedur ini juga berfungsi sebagai pemeriksaan biakan lanjutan (*follow-up*) untuk memantau perkembangan pasien selama masa pengobatan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Hasil

pemeriksaan mikrobiologis yaitu hasil negatif dan hasil positif dengan gradasi scanty, 1+, 2+, dan 3+ seperti yang dijelaskan pada tabel 2.3 (Kassa *et al.*, 2018)

**Tabel 2.3.** Hasil Pemeriksaan Mikroskopik

<b>Interpretasi Hasil</b>	<b>Jumlah BTA yang ditemukan</b>
negatif	Tidak ditemukan BTA minimal dalam 100 lapang pandang
scanty	1-9 BTA dalam 100 lapang pandang
+1	10 – 99 BTA dlm 100 lapang pandang
+2	1 – 10 BTA setiap 1 lapang pandang (periksa minimal 50 lapang pandang)
+3	≥ 10 BTA setiap 1 lapang pandang (periksa minimal 20 lapang pandang)

Sumber : Kassa *et al.*, 2018

#### 2.1.4.2. Tes Cepat molekuler

Tes Cepat molekuler (TCM) telah ditetapkan sebagai alat diagnosis utama untuk tuberkulosis (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021) Pemeriksaan TCM Xpert MTB/RIF (GeneXpert) digunakan untuk mendeteksi basil MTB sekaligus mendeteksi resistensi rifampisin dengan menggunakan sputum. Tes ini bekerja dalam waktu 2 jam (Chakravorty *et al.*, 2017). Hasil dari pemeriksaan TCM Xpert MTB/RIF berupa MTB/Rifampisin resistan terdeteksi, MTB/Rifampisin resistan intermediet, dan MTB/Rifampisin resistan tidak terdeteksi. (CDC, 2024)

#### 2.1.4.3. Pemeriksaan Biakan (Kultur)

Pemeriksaan biakan atau kultur dilakukan dengan cara menumbuhkan bakteri pada media padat (*Lowenstein Jensen/LJ*) maupun cair (*Mycobacteria Growth Indicator Tube/MGIT*). Waktu pemeriksaan pada media padat sekitar 3-8 minggu, sedangkan menggunakan media cair 1-2 minggu (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2024). Pemeriksaan ini merupakan baku emas untuk konfirmasi penyakit TB karena memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi (Mnyambwa, N.P. *et al.*, 2017). Selain menjadi baku emas untuk kofirmasi penyakit

TB, kultur juga digunakan untuk menguji kepekaan obat. Hasil pemeriksaan biakan dengan media padat adalah hasil positif (dengan gradasi) maupun negatif, sedangkan hasil pemeriksaan biakan dengan media cair adalah hasil positif (tanpa gradasi) dan negatif. Pemeriksaan Kultur dilakukan setiap bulan selama masa pengobatan untuk mengetahui efektivitas terapi dan deteksi dini kegagalan. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2024)

#### **2.1.4.4. Pemeriksaan Uji Kepekaan Secara *Fenotype***

Pemeriksaan uji kepekaan secara *fenotype* yang paling umum dengan menggunakan metode kultur (Wan *et al.*, 2020). Saat ini, dalam Program Penanggulangan TB, pemeriksaan uji kepekaan hanya dilakukan menggunakan media cair (MGIT) pada laboratorium yang sudah tersertifikasi oleh laboratorium rujukan nasional TB. Uji kepekaan dilakukan jika hasil pemeriksaan BTA atau biakan masih positif pada bulan ke-4 (paduan 9 bulan) atau ke-6 (paduan BPaL/M atau paduan jangka panjang). (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Pemeriksaan uji kepekaan secara *fenotype* dilakukan menggunakan hasil kultur yang positif, kemudian ditumbuhkan ulang dalam media yang mengandung berbagai obat anti-TB dengan konsentrasi tertentu. (Karempudi *et al.*, 2025).

#### **2.1.4.5. Pemeriksaan *Line Probe Assay* (LPA) lini 2**

Saat ini, program penanggulangan TB hanya menerapkan pemeriksaan *Line Probe Assay* (LPA) lini kedua. Metode ini dapat mendeteksi keberadaan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* serta menentukan tingkat sensitivitas atau resistensi pasien terhadap dua kelompok obat: golongan fluorokuinolon (seperti levofloksasin, serta moksifloksasin dosis rendah dan tinggi), dan obat injeksi lini kedua (seperti kanamisin, amikasin dan kapreomisin) (Kementerian Kesehatan

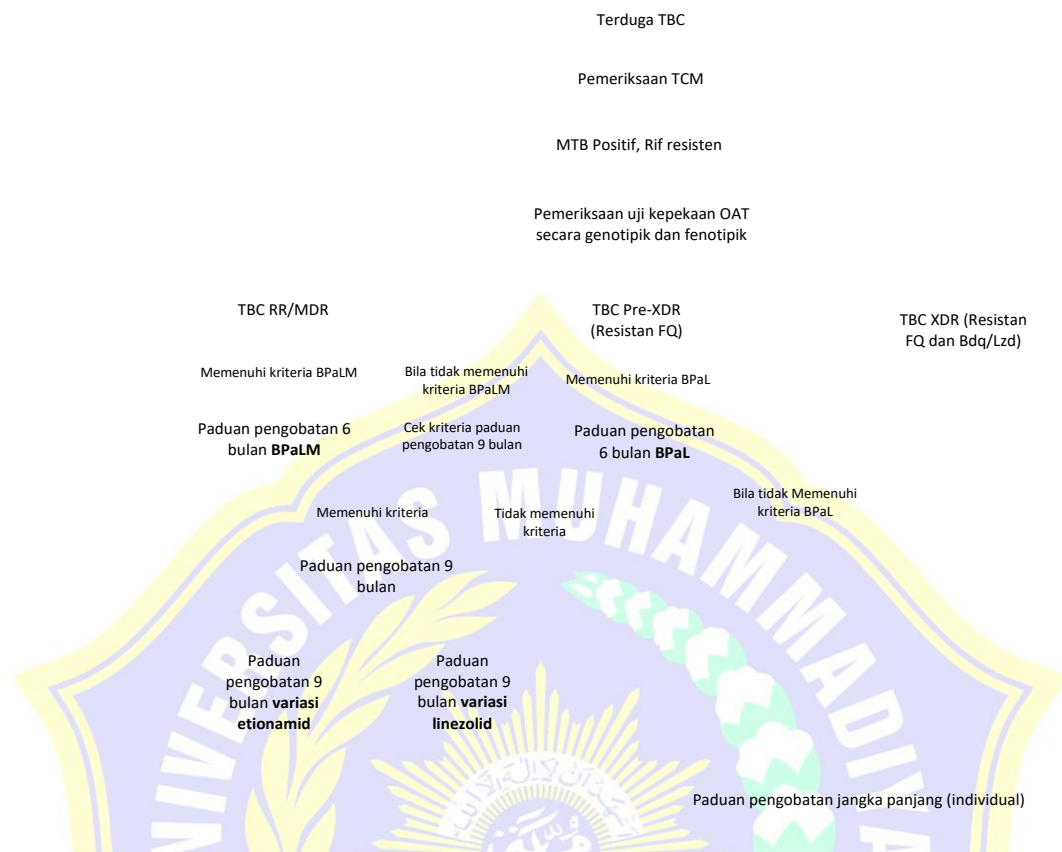
Republik Indonesia, 2024). Secara khusus, pemeriksaan LPA lini kedua ini diwajibkan bagi pasien TB-RO guna mengidentifikasi adanya resistansi terhadap Fluoroquinolone (FQ) dan obat injeksi lini kedua (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023)

**Tabel 2. 4.** Perbandingan Penegakan Diagosis TB

	<b>Mikroskopik</b>	<b>TCM</b>	<b>Kultur</b>
Metode pemeriksaan	Menggunakan pewarnaan <i>Ziehl-Neelsen</i> untuk melihat BTA	Mendeteksi DNA MTB	Menumbuhkan bakteri pada media padat maupun cair
Waktu hasil	± 2 hari	± 2 jam	1-8 minggu
Deteksi resistensi obat	Tidak bisa	Bisa (rifampisin)	Bisa
Kegunaan	Skrining dan monitoring	Diagnosis cepat dan deteksi resistensi awal	Konfirmasi dan evaluasi terapi
Kelebihan	Biaya relatif lebih murah, mudah dikerjakan	Waktu pemeriksaan cepat dan dapat mendeteksi resistensi	<i>Gold standard</i>

Sumber: (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023)

### 2.1.5. Tatalaksana



Sumber : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2024  
**Gambar 2. 2** Alur Tatalaksana Tuberkulosis Resisten Obat

Pasien terduga TBC akan menjalani pemeriksaan TCM untuk mengetahui apakah pasien resistan terhadap obat anti tuberkulosis (OAT). Jika hasil menunjukkan rifampisin resisten, pasien akan melakukan uji kepekaan OAT untuk menentukan paduan pengobatan yang akan diterima (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2024).

#### 2.1.5.1. Paduan Pengobatan 6 Bulan

Paduan pengobatan 6 bulan terdiri dari paduan BPaLM dan paduan BPaL. Pada pasien TBC dengan resisten terhadap rifampisin maupun *multi drug resistance* dan tidak resisten terhadap fluoroquinolone akan diberikan paduan BPaLM yang

terdiri dari bedaquiline, pretomanid, linezolid, dan moxifloxacin selama 6 bulan (26 minggu). Jika tidak terjadi konversi hingga 6 bulan pasien dinyatakan “gagal pengobatan” BPaLM dan dipindahkan ke paduan pengobatan jangka panjang. Paduan BPaL diberikan jika pada pemeriksaan uji kepekaan ditemukan resistan terhadap fluoroquinolon. Paduan ini terdiri dari bedaquiline, pretomanid, dan linezolid dan diberikan selama 6 bulan (26 minggu), namun bila hasil biakan dahak bulan ke-4 pengobatan masih positif, pengobatan dapat diperpanjang 3 bulan sehingga total durasi pengobatan menjadi 9 bulan (39 minggu). Jika tidak terjadi konversi hingga 9 bulan pasien dinyatakan “gagal pengobatan” BPaL dan dipindahkan ke paduan pengobatan jangka Panjang. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2024)

#### **2.1.5.2. Paduan Pengobatan 9 Bulan**

Paduan pengobatan 9 bulan terdiri dari 7 jenis obat pada tahap awal dan 4 jenis obat pada tahap lanjutan. Tahap awal diberikan selama 4 bulan, jika terjadi konversi dapat dilanjutkan ke tahap lanjutan selama 5 bulan. Namun, jika belum terjadi konversi tahap awal dilanjutkan hingga bulan ke-5 atau ke-6. Jika terjadi konversi, lanjutkan ke tahap lanjutan selama 5 bulan. Jika tidak terjadi konversi pasien dinyatakan gagal pengobatan 9 bulan dan dirujuk untuk mendapatkan pengobatan jangka panjang atau individual seperti pada gambar 2.2. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2024)

Paduan 9 bulan terdiri dari 2 variasi yaitu, variasi Etionamid dan variasi Linezolid. Pada Tahap awal selama akan diberikan Bedaquiline, Levofloxacin, Clofazimine, Pirazinamid, Etambutol, Isoniazid dosis tinggi dan pada variasi etionamid akan diberikan etionamid, sedangkan pada variasi Linezolid akan

diberikan linezolid selama 2 bulan. Lalu dilanjutkan dengan Tahap lanjutan yang berisi Levofloxacin, Clofazimine, Pirazinamid, dan Etambutol. (WHO, 2024)

### **2.1.5.3. Paduan Pengobatan Jangka Panjang (18 – 20 bulan)**

Paduan pengobatan jangka panjang diberikan sesuai kondisi pasien, untuk dapat meningkatkan efektivitas dan keamanan, sehingga setiap pasien dapat mendapatkan obat dan durasi yang berbeda-beda. Kelompok obat grup A terdiri dari Levofloksasin atau Moksifloksasin, Bedaquiline, dan Linezolid. Grup B terdiri dari Clofazimine dan Sikloserin. Grup C terdiri dari Etambutol, Delamanid, Pirazinamid, Amikasin atau Streptomisin, Etionamid atau Protionamid, dan P-asam aminosalisilat. Paduan pengobatan yang ideal terdiri dari 3 obat Grup A dan 2 obat Grup B. Bila dari Grup A dan Grup B tidak memenuhi 5 obat maka diambilkan obat dari grup C untuk melengkapi jumlah obat dalam paduan (WHO, 2023). Durasi pengobatan jangka panjang ditentukan berdasarkan waktu konversi biakan sputum. Konversi pada bulan pertama atau kedua memerlukan terapi selama 18 bulan, pada bulan ketiga selama 19 bulan, dan pada bulan keempat hingga keenam selama 20 bulan. Konversi yang tidak tercapai setelah lebih dari enam bulan dikategorikan sebagai gagal pengobatan sehingga terapi jangka panjang diulang berdasarkan hasil uji kepekaan terbaru (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2024).

### **2.1.6. Definisi Konversi Kultur Sputum**

Konversi kultur sputum adalah perubahan hasil kultur sputum pasien dari positif menjadi negatif setelah pengobatan dimulai. Dinyatakan berhasil apabila diperoleh minimal dua hasil kultur negatif berturut-turut (CDC, 2024) Pemeriksaan kultur sputum dilakukan di awal pengobatan, setiap bulan, akhir pengobatan, dan pasca pengobatan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2024). Waktu

konversi kultur sputum dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti jenis kelamin, penyakit bawaan seperti diabetes melitus, dan kebiasaan merokok. (Azarkar Z., et al 2016) Berdasarkan penelitian di Surakarta pada tahun 2017, pasien TB -RO terbanyak mengalami konversi kultur pada minggu keempat sampai kedelapan (Samuel et al., 2020). Sedangkan penelitian di Northern Ethiopia, menunjukkan rata-rata waktu konversi kultur pada pasien TB-RO adalah 64 hari (Weldemhret et al., 2023). Hasil ini serupa dengan penelitian di Georgia yaitu 60 hari (Salindri, 2016). Pada pemeriksaan kultur bulan keempat, pasien akan ditentukan apakah pasien memerlukan tambahan waktu pengobatan atau tidak (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2024).

## **2.2. Diabetes Melitus**

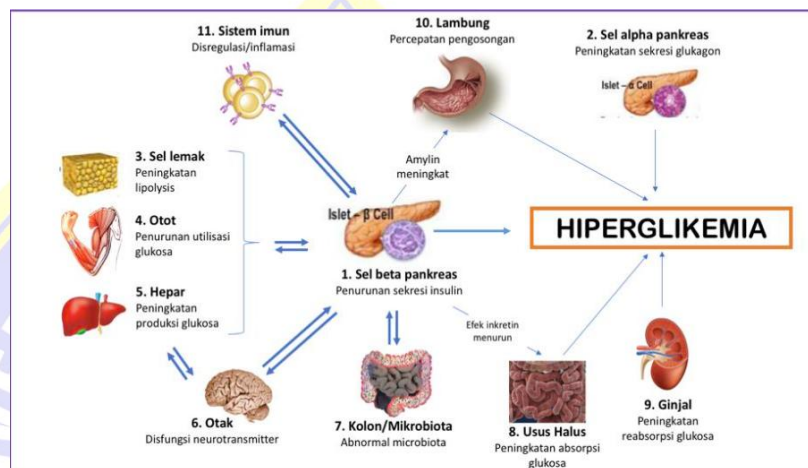
### **2.2.1. Definisi**

Diabetes melitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia yang disebabkan oleh gangguan sekresi maupun fungsi insulin (Petersmann *et al.*, 2019). Hiperglikemia berat disebabkan oleh gejala klasik seperti poliuria, polidipsia, kelelahan dan penurunan kinerja, dan penurunan berat badan (Harreiter and Roden, 2023).

### **2.2.2. Patogenesis**

Diabetes Melitus tipe 1 adalah autoimun yang berkaitan dengan kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas. Ini terjadi karena pembentukan antigen spesifik pada sel  $\beta$  pancreas. Selain disebabkan oleh faktor genetik, juga disebabkan oleh faktor lingkungan seperti virus, makanan, dan obat-obatan atau toksin (Paschou *et al.*, 2018).

Pada diabetes melitus tipe 2, resistensi insulin pada sel otot dan hepar, bersama dengan penurunan fungsi sel beta pankreas, menjadi mekanisme patofisiologi utama yang mendasari gangguan metabolisme glukosa. Selain itu, Schwartz (2016) menyatakan bahwa patogenesis diabetes melitus tipe 2 tidak hanya melibatkan otot, hepar, dan sel beta pankreas, tetapi juga melibatkan delapan organ lain yang dikenal sebagai *the egregious eleven*.



Sumber : PERKENI, 2021

Gambar 2.3 *The Egregious Eleven*

Pada awal penyakit, sel  $\beta$  masih mampu mengompensasi resistensi insulin, namun kemudian terjadi penurunan progresif fungsi dan massa sel  $\beta$  sehingga terjadi penurunan insulin. Kurangnya insulin dari sel beta membuat lipolisis semakin tidak terkendali, yang kemudian melepaskan lebih banyak *free fatty acid* (FFA) dan kembali merusak sel beta. Peningkatan FFA akan meningkatkan glukoneogenesis dan mengakibatkan resistensi insulin pada otot dan hepar. Pada otot akan terjadi gangguan transport glukosa dan pada hepar akan terjadi peningkatan glukosa. Resistensi insulin juga terjadi di otak, dimana nafsu makan akan meningkat. Pada kolon akan terjadi perubahan komposisi mikrobiota yang berpengaruh pada kondisi hiperglikemia. Pada usus halus terjadi penurunan efek

inkretin dan meningkatkan absorpsi glukosa. Penyerapan kembali glukosa di ginjal yang melebihi kondisi normal juga menyebabkan hiperglikemia.

Kerusakan sel  $\beta$  juga memengaruhi dapat meningkatkan produksi *amylin* sehingga pengosongan lambung akan mengalami percepatan. Aktivasi sistem imun memicu inflamasi kronis derajat rendah yang secara progresif merusak fungsi sel beta pankreas sehingga kemampuan produksi insulin menurun. Selain itu, sel alfa mengalami resistensi terhadap supresi parakrin yang dimediasi oleh insulin timbul hiperglukagonemia yang meningkatkan produksi glukosa hepatic dan memperberat hiperglikemia. (PERKENI, 2021)

### **2.2.3. Penegakan Diagnosis**

Diabetes melitus dapat di diagnosis dengan menggunakan pemeriksaan glukosa plasma puasa, pemeriksaan glukosa plasma, pemeriksaan glukosa plasma sewaktu dan pemeriksaan HbA1c. Seseorang dikatakan diabetes melitus jika hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dL atau hasil pemeriksaan glukosa plasma  $\geq 200$ mg/dL atau hasil pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$ mg/dL atau HbA1c  $\geq 6,5\%$  (PERKENI, 2021)

### **2.2.4. Tatalaksana**

Manajemen diabetes melitus mencakup intervensi gaya hidup berupa terapi nutrisi dan aktivitas fisik, yang disertai dengan pemberian obat antihiperglikemia oral atau injeksi. Terapi obat oral dapat digunakan secara tunggal atau dalam (PERKENI, 2021). Obat antihiperglikemia oral terbagi menjadi beberapa golongan yaitu Pemacu Sekresi Insulin seperti Sulfonilurea dan Glinid, Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin seperti Metformin dan Tiazoidinedion, Penghambat Alfa Glukoglukosidase, Penghambat Enzim Dipeptidil Peptidase-4,

dan Penghambat Enzim *Sodium Glucose co-Transporter 2*. Obat antihiperqlikemia suntik yaitu insulin, GLP-1 RA, dan kombinasi (PERKENI, 2021).

Pasien DM tipe 2 dengan HbA1c < 7,5% maka pengobatan dimulai dengan modifikasi gaya hidup sehat dan monoterapi oral. Sedangkan pasien DM tipe 2 dengan HbA1c  $\geq$  7,5%, atau pasien yang sudah mendapatkan monoterapi dalam waktu 3 bulan namun tidak bisa mencapai target HbA1c < 7%, maka diberikan terapi kombinasi 2 macam obat yang terdiri dari metformin ditambah dengan obat golongan lain. Jika terapi kombinasi 2 macam obat tidak mencapai target HbA1c < 7%, maka diberikan terapi kombinasi 3 macam obat. Untuk pasien dengan HbA1c > 9% tanpa disertai dengan gejala dekompensasi metabolik atau penurunan berat badan yang cepat, maka dapat diberikan terapi kombinasi 2 atau 3 obat, namun jika disertai gejala dekompensasi metabolik maka diberikan terapi kombinasi insulin dan obat hipoglikemik lainnya. Pasien yang telah mendapat terapi kombinasi 3 obat dengan atau tanpa insulin, namun tidak mencapai target HbA1c < 7% selama minimal 3 bulan pengobatan, maka harus segera dilanjutkan dengan terapi intensifikasi insulin (PERKENI, 2021).

### **2.3. Hubungan Diabetes Melitus dengan Tuberkulosis Resistan Obat**

Diabetes Melitus dikaitkan dengan peningkatan IL-10 dan TGF- $\beta$  yang menekan respon Th1 dan Th17 serta mengganggu keseimbangan Th1/Th2, yang berkontribusi terhadap penurunan imunitas seluler terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (Xu *et al.*, 2023) Ketidakseimbangan sel imun ini menyebabkan kerentanan pada bakteri aktif tuberkulosis dan menyebabkan jumlah bakteri tb meningkat. (Rehman *et al.*, 2023)

Hiperglikemia kronik menyebabkan neuropati otonom melalui stres oksidatif yang merusak saraf vagus dan sistem saraf enterik. Kerusakan ini mengakibatkan gangguan motilitas gastrointestinal seperti gastroparesis dan dismotilitas usus, sehingga mempengaruhi absorpsi dan bioavailabilitas obat. OAT yang tidak bekerja dengan efektif akan menimbulkan tekanan selektif yang akan membuat mutasi genetik pada bakteri. Mutasi genetik akan mengakibatkan terjadinya resistansi pada obat (Perez-Navarro *et al.*, 2017a). Selain itu, Obat anti Tuberkulosis seperti Isoniazid juga memiliki kemampuan untuk menurunkan efek sulfonilurea dan memperburuk kontrol glikemik pada penderita diabetes.

Dengan kondisi menurunnya sistem imun, jumlah bakteri yang meningkat, dan OAT yang tidak bekerja dengan efektif sehingga meningkatkan risiko terjadinya konversi kultur sputum yang lebih lama dan terjadinya gagal pengobatan.