

ANALISIS KADAR *TUMOR NECROSIS FACTOR-ALFA* (TNF-Alpha) PADA PASIEN TUBERKULOSIS DENGAN DIABETES MELITUS DAN PASIEN TUBERKULOSIS TANPA DIABETES MELITUS DI RSP UNHAS MAKASSAR

The Analysis of Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-Alpha) Levels in Tuberculosis Patients with Diabetes Mellitus and Tuberculosis Patients without Diabetes Mellitus at RSP Unhas Makassar

Sunarto¹, Dewi Nita Restami²

¹Program Studi DIII Ahli Teknologi Laboratorium Medik Universitas Megarezky

²Fakultas Teknologi Kesehatan Universitas Megarezky Makassar

Korespondensi : sunarto822@gmail.com, 085299831425

ABSTRACT

Tuberculosis is a chronic bacterial infection caused by Mycobacterium tuberculosis, an acid-fast bacillus transmitted through the air, while Diabetes Mellitus is a metabolic disease characterized by high blood glucose levels (hyperglycemia) as a result of insufficient insulin secretion, impaired insulin activity, or both. The relationship between the two has been established. Diabetes Mellitus is a risk factor for TB and can affect the existence of the disease and its response to treatment. In addition, TB can cause glucose intolerance and worsen glycemic control in DM patients. Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-Alpha) is a cytokine primarily produced by monocytes or macrophages, also produced by mast cells, endothelial cells, nerve tissue, and lymphocytes such as T and B lymphocytes and natural killer (NK) cells. The aim of this study was to investigate the correlation between levels of Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-Alpha) in tuberculosis patients with diabetes mellitus and tuberculosis patients without diabetes mellitus. The samples used were TB patients with DM and TB patients without DM, with a total of 24 respondents, indicating the correlation between TNF-Alpha levels in tuberculosis patients with diabetes mellitus and tuberculosis patients without diabetes mellitus. The results of this study show that there is no significant correlation in TNF-Alpha levels between tuberculosis patients with diabetes mellitus and tuberculosis patients without diabetes mellitus.

Keywords : Pulmonary Tuberculosis, TNF-Alpha

ABSTRAK

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi bakteri menahun yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, atau basil tahan asam yang ditularkan melalui udara sedangkan Diabetes Melitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah (*hyperglukemia*) sebagai akibat dari kekurangan sekresi insulin, gangguan aktifitas insulina atau keduanya, Hubungan antara keduanya telah terbukti. Diabetes melitus merupakan faktor risiko TB dan dapat mempengaruhi keberadaan penyakit serta respon terhadap pengobatan. Selain itu, TB dapat menyebabkan intoleransi

glukosa dan memperburuk kontrol glikemik pada penderita DM. *Tumor Necrosis Factor Alfa* (TNF-*Alfa*) adalah sitokin yang diproduksi terutama oleh monosit atau makrofag, juga diproduksi oleh sel mast, sel endotel, jaringan saraf dan sel limfosit seperti limfosit T dan B dan sel natural killer (NK). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kadar *Tumor Necrosis Factor-Alfa* (TNF-*Alfa*) pada pasien tuberkulosis dengan diabetes melitus dan pasien tuberkulosis tanpa diabetes melitus. Sampel yang digunakan yaitu sampel pasien TB dengan DM dan pasien TB tanpa DM sebanyak 24 responden yang menandakan adanya hubungan kadar *Tumor Necrosis Factor-Alfa* (TNF-*Alfa*) pada pasien tuberkulosis dengan diabetes melitus dan pasien tuberkulosis tanpa diabetes melitus. Hasil penelitian ini adalah tidak terdapat hubungan kadar TNF-*Alfa* antara pasien tuberkulosis dengan diabetes melitus dan pasien tuberkulosis tanpa diabetes melitus.

Kata Kunci : Tuberkulosis Paru, TNF-*Alfa*

PENDAHULUAN

Di Indonesia prevalensi DM semakin meningkat, hal ini dapat dilihat pada penelitian Riskesdas tahun 2007, prevalensi DM pada penduduk usia 15 tahun keatas di daerah urban sebesar 5,7%, dan pada tahun 2013 di daerah urban rural sebesar 6,9%. *Toleransi Glukosa Terganggu* (TGT) pada tahun 2007 sebesar 10,2% dan pada tahun 2013 sebesar 29,9%. Prevalensi TB berdasarkan kuesioner Riskesdas tahun 2007 (pernah didiagnosis tenaga kesehatan 12 bulan terakhir) sebesar 0,4%, dan pada tahun 2013 tetap 0,4%. Namun hasil prevalensi survei TB 2004 di Indonesia, berdasarkan konfirmasi laboratorium didapatkan TB 104 per 100.000 populasi, sementara hasil Riskesdas 2010 mengestimasi prevalensi sebesar 289 per 100.000 pada penduduk usia 15 tahun keatas (Mihardja et al., 2018).

Diabetes Melitus adalah penyakit kronis yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah (gula darah) melebihi normal yaitu kadar gula darah sewaktu sama atau lebih dari 200 mg/dl, dan kadar gula darah puasa di atas atau sama dengan 126 mg/dl. Diabetes melitus dikenal sebagai silent killer karena sering tidak disadari oleh penyandanginya dan saat diketahui sudah terjadi komplikasi.

Diabetes melitus dapat menyerang hampir semua sistem tubuh manusia, mulai dari kulit sampai jantung yang menimbulkan komplikasi (Hestiana 2017).

Diabetes seringkali dikaitkan dengan inflamasi. Inflamasi sebenarnya merepresentasikan suatu respon protektif yang mengontrol infeksi dan memicu perbaikan jaringan, namun dapat juga berkontribusi pada kerusakan jaringan sekitarnya. Respon inflamasi biasanya berhubungan dengan macam-macam perubahan protein plasma dan sitokin proinflamasi. Respon inflamasi fase akut adalah reaksi sistemik dimana konsentrasi beberapa protein plasma mengalami peningkatan atau penurunan dalam merespon inflamasi. Konsentrasi plasma protein fase akut sebagian besar bergantung pada sintesis protein di hati, dan perubahan dalam produksinya dipengaruhi oleh sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF-*Alfa*. Sitokin ini diproduksi selama proses inflamasi merupakan stimulator dari protein fase akut, dan sebagai penanda peradangan kronis yang umumnya terdeteksi pada penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, osteoarthritis, dan artritis reumatoid (Shita 2015).

Penurunan transporter glukosa sensitif insulin (GLUTs) meningkatkan

siklus asam lemak, mengubah fungsi sel- β , meningkatkan kadar gliserida, dan menurunkan kadar HDL. Mediator proinflamasi yang berasal dari jaringan adiposa, yaitu TNF- α , secara langsung berkontribusi terhadap kerusakan pembuluh darah, resistensi insulin, dan aterosclerosis (Poltak, Syafril, dan Ganie 2019).

Tuberkulosis (TB) dan diabetes melitus (DM) masih menjadi masalah kesehatan global sampai saat ini. Laporan dari World Health Organization (WHO) untuk 2017 menunjukkan bahwa jumlah kematian akibat TBC sebanyak 10,0 juta jiwa. Pada tahun yang sama DM mencatat 415 juta kasus dan 5,0 juta kematian. Prevalensi DM khususnya DM tipe 2 terus meningkat terutama di negara berkembang seperti Indonesia (Maryuni 2019).

Hubungan keduanya terbukti. Diabetes merupakan faktor risiko tuberkulosis dan dapat mempengaruhi keberadaan penyakit dan respon terhadap pengobatan. Selain itu, tuberkulosis dapat menyebabkan intoleransi glukosa dan memperburuk kontrol glikemik pada pasien DM (Rohman 2018).

Terjadinya infeksi paru pada penderita DM merupakan akibat dari kegagalan sistem imun tubuh, dalam hal ini paru mengalami gangguan fungsi epitel saluran pernapasan dan juga motilitas silia. Disfungsi endotel kapiler paru, kekerasan badan sel darah merah, dan perubahan kurva disosiasi oksigen akibat kondisi hiperglikemik berkepanjangan merupakan faktor yang menyebabkan kegagalan mekanisme pertahanan terhadap penyakit menular (Utomo dan Margawati 2016).

Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF-Alpha) memiliki beberapa fungsi dalam proses inflamasi, misalnya dapat berperan dalam meningkatkan trombogenesis, merangsang molekul

adhesi dari sel darah putih untuk menginduksi sel endotel, dan mengatur aktivitas makrofag dan respon imun dalam jaringan dengan merangsang faktor pertumbuhan dan sitokin lainnya, bertindak sebagai pengatur hematopoiesis dan komitogen untuk aktivitas sel T, sel B, sel neutrofil dan makrofag. TNF- α juga memiliki fungsi, termasuk perannya dalam respon ketahanan terhadap invasi bakteri, virus, jamur dan parasit (Susantiningih dan Mustofa 2018).

Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-Alpha) adalah salah satu sitokin pertama yang teridentifikasi terlibat dalam respon peradangan sistemik, namun juga dikaitkan dengan perkembangan resisten insulin, obesitas, dan diabetes. Hal ini diproduksi terutama oleh monosit, limfosit, jaringan adiposa, dan otot dan berperan dalam patogenesis sindrom metabolik terkait obesitas. Aktivitas TNF-Alpha pada resistensi insulin adalah meningkatkan pelepasan asam lemak bebas (FFA) di jaringan adiposa, menghambat sintesis adiponektin yang memiliki efek sensitisasi insulin dalam konsentrasi tinggi di jaringan adiposa, dan menghambat aktivitas fosforilasi. Residu tirosin di substrat pertama reseptor insulin yang penting untuk pengembangan sinyal hormon intraseluler Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-Alpha) mengaktifkan Nuklear Faktor-Kappa β (NF- κ B), mengakibatkan peningkatan ekspresi molekul adhesi pada permukaan sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah, sehingga menimbulkan inflamasi di jaringan adiposa, disfungsi endotel dan akhirnya aterosclerosis (Sunarto, dkk., 2022).

METODE

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Penelitian Rumah Sakit Universitas Hasanuddin (RSUH), Makassar. Penelitian dilaksanakan pada bulan April 2024. Desain penelitian ini adalah *cross sectional study*. Sebanyak 24 sampel yang memenuhi kriteria, terdiri dari 12 responden tuberkulosis dengan diabetes melitus dan 12 responden tuberkulosis tanpa diabetes melitus, 7 pria responden tuberkulosis dengan diabetes melitus, 6 pria responden tuberkulosis tanpa diabetes melitus, 5 wanita responden tuberkulosis dengan diabetes melitus dan 6 wanita responden tuberkulosis tanpa diabetes melitus yang rentang umur 20-73 tahun dengan rerata umur 40 tahun. Umur terbanyak yaitu 50 tahun dan 58 tahun serta jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki yaitu 13 responden dibanding wanita hanya 11 responden.

Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF-*Alfa*) pertama kali ditemukan pada tahun 1975, dapat mengakibatkan nekrosis hemoragik tumor. Dengan demikian, TNF-*alpha* dianggap sebagai salah satu sitokin antikanker yang paling menjanjikan. Sejak itu, terdapat dua mekanisme tindakan balasan utama. *Tumor necrosis factor-alpha* (TNF-*Alfa*) dan *Inter Leukin-6* (IL-6) sering digunakan sebagai penanda respon inflamasi akut yang ditandai dengan leukositosis dan peningkatan neutrofil. Rasio neutrofil terhadap *Limfosit Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) dikaitkan dengan kadar IL-6, *Cerebro Vascular Disease* (CVD) dan penyakit ginjal stadium akhir berhubungan dengan prognosis yang buruk pada kanker CVD. Selain itu, NLR merupakan penanda peradangan dalam diagnosis banding tuberkulosis paru dan pneumonia pada komunitas bakteri. Baik untuk penyakit liver, TNF dan IL-6 (Yarla, Polito, dan Peluso 2018).

ANALISA DATA

Hitung nilai rata-rata serapan untuk setiap rangkaian standar, kontrol, dan sampel. Idealnya, cadangan harus berada dalam kisaran 20 % dari rata-rata. Buat kurva standar linier dengan memplot rata-rata serapan masing-masing standar pada garis vertikal terhadap konsentrasi standar TNF α yang bersangkutan pada garis horizontal. Jumlah TNF- α pada setiap sampel ditentukan dengan memeriksa nilai OD terhadap konsentrasi standar TNF- α menggunakan kurva standar (Assay Genie 2021).

HASIL

Penelitian ini dilakukan pada bulan April–Mei di Laboratorium Penelitian Rumah Sakit Universitas Hasanuddin (RSUH) Makassar. Sebanyak 24 sampel yang memenuhi kriteria, terdiri dari 12 responden tuberkulosis dengan diabetes melitus dan 12 responden tuberkulosis 7 pria responden tuberkulosis dengan diabetes melitus, 6 pria responden tuberkulosis tanpa diabetes melitus, 5 wanita responden tuberkulosis dengan diabetes melitus dan 6 wanita responden tuberkulosis tanpa diabetes melitus yang kisaran umur 20 - 73 tahun dan rerata umur 40 tahun.

Berdasarkan tabel 1 dapat diketahui bahwa karakteristik Responden berdasarkan jenis kelamin laki-laki sebanyak 13 (54.2%), sedangkan responden yang berjenis kelamin perempuan sebanyak 11 (45.8%). Karakteristik responden yang terbanyak berdasarkan kelompok umur adalah kelompok umur 36-51 tahun yaitu sebanyak 9 (37.5%), sedangkan kelompok umur responden yang paling sedikit adalah kelompok umur >67 tahun yaitu sebanyak 3 (12.5%).

Berdasarkan tabel 2 dapat diketahui bahwa responden dengan jenis kelamin laki-laki, yang memiliki kadar TNF-*Alfa* normal sebanyak 6 (46.2%) sedangkan

kadar TNF abnormal sebanyak 7 (53.8%). Responden dengan jenis kelamin perempuan, yang memiliki kadar TNF-Alfa normal sebanyak 4 (34.6%) sedangkan yang memiliki kadar TNF-Alfa abnormal sebanyak 7 (63.6).

Berdasarkan tabel 3 dapat diketahui bahwa kelompok umur responden yang memiliki kadar TNF-Alfa normal dengan persentase umur 20–35 tahun yaitu sebanyak 4 (80.0%) dan responden yang memiliki kadar TNF-Alfa abnormal sebanyak 1 (20.0%). Kelompok umur yang memiliki kadar TNF-Alfa abnormal ialah pada kelompok umur >67 tahun yaitu sebesar sebanyak 3 (100.0%) sedangkan responden yang memiliki kadar TNF-Alfa normal sebanyak 0 (0.0%).

Berdasarkan tabel 4 dapat diketahui bahwa responden yang mengalami penyakit TB dengan DM, yang memiliki kadar TNF-Alfa normal sebanyak 3 (25.0%), sedangkan yang memiliki kadar TNF-Alfa abnormal sebanyak 9 (75.0%). Responden dengan status TB tanpa DM yang memiliki kadar TNF-Alfa normal sebanyak 7 (58.3%) sedangkan yang memiliki kadar TNF-Alfa abnormal sebanyak 5 (41.7%).

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan pada bulan April–Mei di Laboratorium Mikrobiologi Penelitian Rumah Sakit Universitas Hasanuddin (RSUH) Makassar. Sebanyak 24 sampel yang memenuhi kriteria, terdiri dari 12 responden tuberkulosis dengan diabetes melitus dan 12 responden tuberkulosis 7 pria responden tuberkulosis dengan diabetes melitus, 6 pria responden tuberkulosis tanpa diabetes melitus, 5 wanita responden tuberkulosis dengan diabetes melitus dan 6 wanita responden tuberkulosis tanpa diabetes melitus yang kisaran umur 20-73 tahun dan rerata umur 40 tahun. Umur terbanyak yaitu 50 tahun

dan 58 tahun serta jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki yaitu 13 responden dibanding wanita hanya 11 responden.

Penelitian tabel 1 berdasarkan jenis kelamin laki-laki sebanyak 13 (54.2%), sedangkan responden yang berjenis kelamin perempuan sebanyak 11 (45.8%). Karakteristik responden yang terbanyak berdasarkan kelompok umur adalah kelompok umur 36-51 tahun yaitu sebanyak 9 (37.5%), sedangkan kelompok umur responden yang paling sedikit adalah kelompok umur >67 tahun yaitu sebanyak 3 (12.5%).

Sejalan dengan penelitian Utomo, dkk., (2016) menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara diabetes melitus tipe 2 dengan tuberkulosis paru. Dimana faktor umur berperan dalam kejadian penyakit tuberkulosis paru. Kejadian tuberkulosis paru BTA positif berusia di atas 45 tahun lebih besar (69,8 %) dari usia antara 15–45 tahun (37,7 %).

Terjadi infeksi paru pada penderita DM diakibatkan karena kegagalan sistem pertahanan tubuh, dalam hal ini paru mengalami gangguan fungsi pada epitel saluran pernapasan dan juga motilitas silia. Gangguan fungsi dari endotel kapiler vaskular paru, kekakuan korpus sel darah merah, perubahan kurva disosiasi oksigen akibat kondisi hiperglikemia yang lama menjadi faktor kegagalan mekanisme pertahanan melawan infeksi (Utomo, dkk., 2016).

Tabel 2 dapat diketahui bahwa responden dengan jenis kelamin laki-laki, yang memiliki kadar TNF-Alfa normal sebanyak 6 (46.2%) sedangkan kadar TNF abnormal sebanyak 7 (53.8%). Responden dengan jenis kelamin perempuan, yang memiliki kadar TNF-Alfa normal sebanyak 4 (34.6%) sedangkan yang memiliki kadar TNF-Alfa abnormal sebanyak 7 (63.6).

Penelitian Zahro, (2021) bahwa jenis kelamin yang paling rentan terjadi

komplikasi TB dengan DM adalah laki-laki. Alasannya karena laki-laki mempunyai gaya hidup yang tidak sehat dibandingkan perempuan seperti merokok, konsumsi alkohol, konsumsi kafein, dan faktor dari pekerjaan lebih lama di luar ruangan serta lebih berisiko terhadap kondisi lingkungan buruk dengan banyak polusi yang dapat menurunkan imunitas tubuh terutama pada penderita DM dengan TB.

Penelitian yang telah dilakukan oleh Effendi, R. (2012). Dimana penderita diabetes melitus terbanyak adalah jenis kelamin wanita dimana wanita lebih berisiko terkena mengidap diabetes karena secara fisik wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar. Sindrom siklus bulanan (*premenstrual syndrome*), pasca-menopause yang membuat distribusi lemak tubuh menjadi mudah terakumulasi akibat proses hormonal tersebut sehingga wanita berisiko menderita diabetes melitus.

Menurut teori, tuberkulosis lebih banyak menyerang laki-laki dibandingkan perempuan. Perbedaan ini tidak hanya disebabkan oleh aktivitas biologis, tetapi juga karena pengaruh faktor risiko dan paparan gaya hidup seperti merokok, pekerjaan, polusi udara dalam ruangan terkait proses memasak, dan paparan industri (Utomo, dkk., 2016).

Respon imunologi manusia yang melemah mendorong berkembangnya penyakit menular, termasuk *Mycobacterium tuberculosis*, baik pada pria maupun wanita. Hiperglikemia menyebabkan penurunan fungsi neutrofil dan monosit sehingga mengakibatkan penurunan aktivitas kemotaksis, fagositik, dan bakterisidal. Kemungkinan penyebab peningkatan kejadian tuberkulosis paru pada pasien diabetes adalah efek dari fungsi sel imun dan mekanisme pertahanan tubuh.

Mekanisme di balik fenomena ini masih belum dipahami, meskipun terdapat hipotesis tentang peran sitokin sebagai molekul penting dalam mekanisme pertahanan manusia terhadap tuberkulosis. Selain itu juga ditentukan oleh berkurangnya aktivitas bakterisida leukosit pada pasien DM, terutama pada pasien dengan kontrol glikemik yang buruk (Mihardja et al. 2016).

Mendorong berkembangnya penyakit menular, termasuk *Mycobacterium tuberculosis*, baik pada pria maupun wanita. Hiperglikemia menyebabkan penurunan fungsi neutrofil dan monosit sehingga mengakibatkan penurunan aktivitas kemotaksis, fagositik, dan bakterisidal. Kemungkinan penyebab peningkatan kejadian tuberkulosis paru pada pasien diabetes adalah efek dari fungsi sel imun dan mekanisme pertahanan tubuh. Mekanisme di balik fenomena ini masih belum dipahami, meskipun terdapat hipotesis tentang peran sitokin sebagai molekul penting dalam mekanisme pertahanan manusia terhadap tuberkulosis. Selain itu juga ditentukan oleh berkurangnya aktivitas bakterisida leukosit pada pasien DM, terutama pada pasien dengan kontrol glikemik yang buruk (Mihardja et al. 2016).

Diabetes berhubungan dengan gangguan imunitas seluler, sel T, limfosit dan neutrofil. Berkurangnya respon terhadap produksi sitokin T-helper1 (Th1), TNF-alpha, IL-1beta, IL-6 pada penderita TB dan DM dibandingkan dengan non-DM. Sitokin T-helper1 (Th1) sangat penting untuk mengendalikan dan menghambat *Mycobacterium tuberculosis*. Penurunan jumlah dan fungsi limfosit T menyebabkan diabetes berkembang menjadi tuberkulosis. Fungsi makrofag juga terganggu pada penderita diabetes karena produksi spesies oksigen reaktif dan gangguan fungsi fagositik dan kemostatik

(Mihardja et al. 2016).

TNF-alpha adalah sitokin terpenting dalam respon inflamasi akut terhadap bakteri gram negatif dan mikroba lainnya. Sumber utama TNF-Alfa adalah fagosit mononuklear dan sel T yang diaktifkan antigen, sel NK, dan makrofag. Lipopolisakarida merupakan stimulator protein makrofag untuk mensekresi TNF. Interferon-gamma (IFN- γ) yang diproduksi oleh sel T dan sel NK juga merangsang makrofag, termasuk peningkatan sintesis TNF (Supit, Pangemanan, dan Marunduh 2015).

Tabel 3 kelompok umur responden yang memiliki kadar TNF-Alfa normal dengan persentase umur 20-35 tahun yaitu sebanyak 4 (80.0%) dan responden yang memiliki kadar TNF-Alfa abnormal sebanyak 1 (20.0%). Sedangkan kelompok umur yang memiliki kadar TNF-Alfa abnormal ialah pada kelompok umur >67 tahun yaitu sebesar sebanyak 3 (100.0%) dan responden yang memiliki kadar TNF-Alfa normal sebanyak 0 (0.0%).

Penelitian yang dilakukan Supit et al., (2015) sejalan dengan penelitian ini. Yang menyatakan bahwa meningkatnya TNF-Alfa dapat disebabkan oleh faktor umur. terjadi peningkatan kadar TNF-Alfa pada proses penuaan. Hal ini disebabkan karena terjadi peningkatan sinyal apoptosis dan menurunnya sinyal kelangsungan hidup.

Sistem kekebalan dipengaruhi oleh tinggi dan rendahnya kadar TNF-alpha. Ketika sistem kekebalan tubuh melemah, maka tubuh akan lebih mudah terserang penyakit. Hal ini disebabkan lemahnya kemampuan imun tubuh dalam melawan infeksi sehingga menyebabkan produksi TNF-Alfa berlebihan dan peningkatan kadar TNF-Alfa. Faktor usia mempengaruhi kuat atau lemahnya sistem kekebalan tubuh. Seiring bertambahnya usia, respons imun

melambat, membuat mereka lebih rentan terhadap penyakit dan menyebabkan peningkatan kadar TNF-alpha. Pada penelitian ini, usia sampel masih muda sehingga masih memiliki respon imun yang baik dan kadar TNF-alpha yang normal (Supit et al. 2015).

Hasil penelitian tabel 4 menunjukkan bahwa responden yang mengalami penyakit TB dengan DM, yang memiliki kadar TNF-Alfa normal sebanyak 3 responden dengan persentase (25.0%), responden yang memiliki kadar TNF-Alfa abnormal sebanyak 9 responden dengan persentase (75.0 %). Sedangkan responden dengan status TB tanpa DM yang memiliki kadar TNF-Alfa normal sebanyak 7 responden dengan persentase (58.3%), responden yang memiliki kadar TNF-Alfa abnormal sebanyak 5 responden dengan persentase (41.7%).

Hal ini sejalan dengan penelitian Ahmad et al (2013) Tingkat TNF-alpha yang lebih tinggi pada penderita diabetes disebabkan oleh peningkatan kadar glukosa intraseluler, yang menyebabkan keadaan hiperglikemik. Peningkatan kadar glukosa menyebabkan kerusakan jaringan, dimulai dengan kerusakan pembuluh darah (*endothelial dysfunction*). Kondisi tersebut menyebabkan peningkatan metabolisme dimana mitokondria memproduksi terlalu banyak superoksida (O₂) dan stres oksidatif meningkat, terjadi kerusakan DNA dan aktivasi enzim PARP. Aktivasi PARP menghambat *gliseraldehida fosfat dehidrogenase* (GAPDH), suatu enzim yang terlibat dalam proses glikolisis, dan menyebabkan proses tersebut terhenti. Gangguan ini menimbulkan efek samping yang menyebabkan kerusakan makro dan mikrovaskuler.

Penelitian yang dilakukan Azzahra, (2017) sejalan dengan penelitian ini, yang menyatakan bahwa adanya mekanisme yang mendasari terjadinya

tuberkulosis paru dengan riwayat diabetes melitus. Hal ini juga mengakibatkan diabetes, dimana berkurangnya produksi IL-1 juga dapat mengganggu produksi neutrofil, sehingga menyebabkan berkurangnya kemampuan membunuh melalui oksidasi. Ketika produksi TNF-alpha berkurang, produksi IL-2 juga berkurang, menyebabkan berkurangnya proliferasi dan diferensiasi sel T yang terlibat dalam pembunuhan bakteri.

TNF-alpha adalah zat anti inflamasi penting yang disekresikan oleh berbagai jenis sel seperti makrofag, monosit, neutrofil, dan sel T. Peningkatan TNF-alpha telah banyak diamati pada jaringan adiposa, yang merupakan faktor penting dalam patogenesis resistensi insulin terkait obesitas pada diabetes mellitus. Akumulasi sel inflamasi yang berhubungan dengan infeksi paru akibat tuberkulosis juga meningkatkan produksi sitokin TNF-Alfa yang turut menentukan proses pembentukan granuloma pada pasien (Lydia 2019). Menurut Wijaya, penyebab terjadinya tuberkulosis paru pada pasien DM adalah pasien DM mengalami perubahan patologis, seperti penebalan epitel alveolar dan membran basal kapiler paru akibat komplikasi mikroangiopati, retinopati, dan nefropati. Gangguan neuropati otonom berupa hipoventilasi sentral dan *sleep apnea*. Perubahan lain yang terjadi adalah penurunan elastisitas paru-paru, penurunan kapasitas difusi karbon monoksida, dan peningkatan produksi karbon dioksida endogen. Sel efektor yang sering memicu infeksi *Mycobacterium tuberculosis* adalah fagosit yaitu makrofag alveolar, prekursor monosit, dan limfosit sel T. Makrofag alveolar bekerja sama dengan limfosit sel T berperan penting dalam eliminasi infeksi tuberkulosis. Kemotaksis, fagositosis, dan presentasi antigen fagosit terhadap *Mycobacterium*

tuberculosis mungkin terganggu pada penderita diabetes. Kemotaksis monosit tidak terjadi pada pasien DM. Hal ini tidak dapat diperbaiki dengan terapi insulin (Azzahra 2017). Beberapa penelitian juga menunjukkan makrofag alveolar pada penderita TB paru dengan komplikasi DM menjadi kurang teraktivasi. Nilai TNF-Alfa, IL-6 dan IL-8 ditemukan meningkat pada pasien diabetes dibandingkan dengan kontrol non diabetes. Kemotaksis yang lebih rendah juga diamati pada *polimorfonuklear* (PMN) dari pasien diabetes. Hal ini dapat menyebabkan infeksi TBC menyebar dan menyebabkan lesi membesar (Utomo dan Margawati 2016).

Adanya kondisi seperti stres akut merupakan penyebab penting berkembangnya *gamma-glutamyl transpeptidase* (GTG). Demam, tidak aktif dalam waktu lama, dan malnutrisi dapat merangsang hormon stres seperti epinefrin, glukagon, kortisol, dan hormon pertumbuhan, yang bekerja secara sinergis untuk meningkatkan kadar glukosa darah di atas 200 mg%. Pada penyakit yang parah, kadar IL-1 dan TNF-alpha dalam plasma juga meningkat, yang dapat merangsang sekresi hormon anti-insulin. Usia, penyakit penyerta, dan alkohol juga dapat mempengaruhi respon penderita. Kadar *adrenokortikotropik*, kortisol, dan *triiodothyromine* (T3) serum ditemukan menurun pada pasien TBC, sehingga mengganggu kemampuan tubuh untuk merespons stres (Lydia 2019).

Fungsi endokrin pankreas mungkin terganggu pada TB berat, dan kejadian pankreatitis kronis serta klasifikasi terbukti lebih tinggi pada kasus DM terkait TB, sehingga menyebabkan keadaan defisiensi insulin absolut. Sekelompok protein pengangkut asam lemak yang terdapat pada basil tuberkel dapat menyebabkan gangguan regulasi

homeostasis energi pada penyakit tuberkulosis. Gen protein transpor asam lemak mikobakteri yang diekspresikan dalam hepatosit mamalia dapat meningkatkan penyerapan asam lemak rantai panjang. Asam lemak rantai panjang merupakan sumber energi penting bagi sebagian besar organisme dan bertindak sebagai hormon darah yang mengatur semua fungsi penting, seperti metabolisme glukosa di hati. Penderita TBC mengalami gangguan metabolisme lemak (Lydia 2019).

Niazi, dkk (2012) menyatakan bahwa kadar sel Th1, sitokin, TNF α , IL-1, dan IL-6 mengalami penurunan pada penderita diabetes dibandingkan dengan mereka yang tidak. Penurunan ini menyebabkan gangguan pengendalian dan penekanan bakteri MTB, terutama melalui penurunan jumlah sel T-limfosit dan gangguan fungsi makrofag, yang menyebabkan stres oksidatif reaktif, serta gangguan fungsi fagositik dan kemotaktik.

TNF-alpha adalah adipositokin yang terlibat dalam respons inflamasi sistemik fase akut dan disekresi terutama oleh makrofag, tetapi juga oleh banyak sel lain, termasuk adiposit. Pada DM tipe 2, TNF-Alfa dapat menghambat transduksi insulin sehingga mempengaruhi metabolisme glukosa. TNF-Alfa mungkin berperan dalam inisiasi dan perkembangan diabetes tipe 2 yang berhubungan dengan infeksi MTB. TNF-Alfa memainkan dua peran yang berlawanan dalam infeksi MTB, karena sitokin yang dihasilkan dapat membantu dan mencegah diabetes secara bersamaan. resistensi terhadap MTB. TNF-Alfa memiliki efek anti mikobakteri, merangsang pembentukan granuloma pada pasien tuberkulosis. TNF-Alfa dapat mempertahankan keadaan tenang infeksi MTB pada manusia, karena penghambatan TNF-Alfa dapat mengganggu kemampuan

membatasi pertumbuhan basil. TNF-alpha juga telah terbukti mengerahkan aktivitas anti-mikobakteri yang kuat secara langsung pada fagosit mononuklear manusia (Lydia 2019).

Hiperglikemia melemahkan sistem kekebalan seluler. Peran T-helper (Th) dalam mengendalikan dan mencegah pertumbuhan infeksi yang ada berkurang, begitu pula produksi mediator inflamasi seperti TNF α , IL-1 β dan IL-6. Terdapat pula gangguan pada kemotaksis, fagositosis, dan antigen anti tuberkulosis fagosit, namun kemotaksis monosit tidak terdapat pada pasien DM. Efek ini tidak dapat dihilangkan dengan terapi insulin (Chindy 2017). Diabetes dikaitkan dengan penurunan imunitas seluler, limfosit T dan neutrofil. Penurunan respon sitokin T-helper1 (Th1), produksi TNF-alpha, dan produksi IL-1 b dan IL-6 diamati pada TB-DM dibandingkan dengan non-DM. Sitokin Th1 sangat penting untuk pengendalian dan pencegahan *Mycobacterium tuberculosis*. Penurunan jumlah dan fungsi limfosit T menyebabkan diabetes berkembang menjadi tuberkulosis. Fungsi makrofag juga terganggu pada penderita diabetes karena spesies oksigen reaktif dan gangguan fungsi fagosit dan hemostatik (Mihardja et al. 2016).

Infeksi basil tuberkulosis menyebabkan gangguan kronis pada populasi sitokin, makrofag, monosit, dan limfosit T. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa aktivasi makrofag alveolar berkurang pada pasien tuberkulosis paru. Penurunan respon Th-1, produksi TNF-alpha, IFN- γ , dan produksi IL-1 β dan IL-6 juga diamati pada pasien TB paru dengan DM dibandingkan dengan pasien TB tanpa DM. Penurunan produksi IFN- γ lebih signifikan pada pasien TB paru dengan DM tidak terkontrol dibandingkan pada pasien TB paru dengan DM terkontrol. Produksi IFN- γ menjadi normal setelah 6

bulan baik pada pasien TB paru saja maupun pada pasien TB paru dengan DM terkontrol, namun semakin berkurang pada pasien TB paru dengan DM tidak terkontrol. Selain itu, terjadi perubahan tekanan oksigen di pembuluh darah dan alveoli paru-paru sehingga memperburuk kondisi pasien (Chindy 2017).

Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa terdapat 5% keberadaan jamur *Rhizopus* sp. pada penderita onikomikosis, yaitu *Tinea unguium*, pada orang yang bekerja di tempat penitipan hewan peliharaan (hewan kesayangan). Selain itu, struktur *Rhizopus* sp. terlihat begitu unik dengan pertumbuhan koloni berwarna putih seperti kapas yang mirip dengan wol, dan terdapat garis-garis radial atau alur radial. Pengamatan mikroskopis menunjukkan adanya *rhizoid* yang unik dengan pangkal sporangiospora dan hifa bersepta (Fahmi et al. 2021). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa pada penderita onikomikosis pada kuku kaki seorang pemulung, terdapat sekitar 3,85% *Rhizopus* sp. dan yang paling tinggi adalah koloni *Aspergillus* sp. sebesar 48,72% serta 16,66% adalah *Mucor* sp. (Mulyati & Zakiyah 2020).

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian diatas maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Responden penyakit TB dengan DM memiliki kadar TNF-Alfa normal sebanyak 3 (25.0%), sedangkan yang memiliki kadar TNF-Alfa abnormal sebanyak 9 (75.0). Responden dengan status TB tanpa DM yang memiliki kadar TNF-Alfa normal sebanyak 7 (58.3%) sedangkan yang memiliki kadar TNF-Alfa abnormal sebanyak 5 (41.7%).
2. Responden penyakit TB dengan DM yang mengalami peningkatan Kadar TNF-Alfa sebanyak 9 responden dengan persentase (75.0%), sedangkan

responden TB tanpa DM yang mengalami peningkatan Kadar TNF-Alfa sebanyak 4 responden dengan persentase (41.0%).

SARAN

Penelitian ini diharapkan nantinya dapat menjadi subangsi keperpustakaan ilmiah khususnya dalam bidang Kimia Klinik dan Molekuler sehingga dapat dikembangkan pada pemeriksaan yang lebih spesifik untuk mendapatkan hasil yang lebih baik dan akurat serta diharapkan jumlah sampel penelitiannya bisa ditambah agar bisa dilihat jelas hasilnya.

DAFTAR PUSTAKA

- AssayGenie. 2021. "Human TNF-Alpha Pharmagenia ELISA Kit." KIT.
- Azzahra, A. Rafika. 2017. "Hubungan Diabetes Melitus Terhadap Kejadian Tuberkulosis Paru Di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar Tahun 2014 –2015."
- Chindy, Sri Veronica. 2017. "Prevalensi Tuberkulosis Pada Pasien Diabetes Melitus Di Rsup Haji Adam Malik Medan." 39–41.
- Hestiana, Dita Wahyu. 2017. "Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Dalam Pengelolaan Diet Pada Pasien Rawat Jalan Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Kota Semarang." *Journal of Laboratory Medicine* 42(3):73–79. doi: 10.1515/labmed-2018-0016.
- Lydia, Wika. 2019. Perbedaan kadar tumor necrosis factor alpha (tnf- α) dan indeks massa tubuh (imt) pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan tuberkulosis paru sebelum dan setelah fase intensif pengobatan tb. Vol. 1.
- Maryuni, Sri. 2019. "PENDERITA DIABETES MELITUS (Studi Kasus Di RSUP Dr . Kariadi)." *Skripsi : Jurusan Ilmu Kesehatan*

- Masyarakat, fakultas Ilmu Keolahragaan Universitas Negeri Semarang.
- Mihardja, Laurentia, Dina Bisara Lolong, dan Lannywati Ghani. 2016. "Prevalensi Diabetes Melitus Pada Tuberkulosis Dan Masalah Terapi." *Jurnal Ekologi Kesehatan* 14(4):350–58. doi: 10.22435/jek.v14i4.4714.350-358.
- Poltak, Poltak, Santi Syafril, dan Ratna Akbari Ganie. 2019. "Hubungan kadar TNF- α dengan HOMA-IR pada pasien diabetes mellitus tipe-2 di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik, Medan, Indonesia." *Intisari Sains Medis* 10(3):580–83. doi: 10.15562/ism.v10i3.467.
- Rohman, Hendra. 2018. "Kasus Tuberkulosis Dengan Riwayat Diabetes Mellitus Di Wilayah Prevalensi Tinggi Diabetes Mellitus." *Jurnal Manajemen Informasi Kesehatan Indonesia* 6(2):149. doi: 10.33560/.v6i2.201.
- Shita, Amandia Dewi Permana. 2015. "Perubahan Level TNF- α dan IL-1 pada Kondisi Diabetes Mellitus." *Prosiding Dentistry Scientific Meeting II, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas JEMBER* (1):1–7.
- Sunarto, Nurahmi, Sitti Rafiah, Husain Umar, Liong Boy Kurniawan, Uleng Bahrun. 2022. "Analisis Hubungan Indeks Obesitas Dengan Kadar Tumor Necrosis Factor-Alfa Pada Subjek Dewasa Non Diabetes Melitus." *Forestry Socio and Economic Research Journal Jurnal Penelitian Sosial dan Ekonomi Kehutanan* 16(2):81–149.
- Supit, Ivander A., Damajanty H. C. Pangemanan, dan Sylvia R. Marunduh. 2015. "Profil Tumor Necrosis Factor (Tnf-A) Berdasarkan Indeks Massa Tubuh (Imt) Pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Unsrat Angkatan 2014." *Jurnal e-Biomedik* 3(2). doi: 10.35790/ebm.3.2.2015.8621.
- Susantiningih, Tiwuk, dan Syazili Mustofa. 2018. "Eksresi IL-6 dan TNF- α Pada Obesitas IL-6 and TNF- α Expression in Obesity." *JK Unila* 2(2):174–80.
- Utomo, R., dan A. Margawati. 2016. "Hubungan Antara Status Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Status Tuberkulosis Paru Lesi Luas." *Jurnal Kedokteran Diponegoro* 5(4):1535–44.
- Yarla, Nagendra S., Angela Polito, dan Ilaria Peluso. 2018. "Effects of Olive Oil on TNF- and IL-6 in Humans : Implication Endocrine , Metabolic & Immune Disorders Drug Ta r gets." 63–74. doi: 10.2174/1871530317666171120150329.
- Zahro, Fatimah. 2021. Hubungan Diabetes Melitus Dengan Kejadian Tuberkulosis (Studi Case Control Di Rsd Kotapinang). oils against aspergillus flavus in peanuts. *Journal of Fungi*, 6(4), pp.1–19. doi: 10.3390/jof6040383.
- Álvarez-Mosquera, I. et al., 2018. Diagnosis of Superficial Mycoses by a Rapid and Effective PCR Method from Samples of Scales, Nails and Hair. *Mycopathologia*, 183(5), pp.777–783. doi: 10.1007/s11046-018-0290-5.
- Andrés, T.S. & Alexandro, B., 2020. Candida Onychomycosis: an Old Problem in Modern Times. *Current Fungal Infection Reports*, 14(3), pp.209–216. doi: 10.1007/s12281-020-00394-3.
- Fahmi, N.F., Anggraini, D.A. & Abror, Y.K., 2021. Pola Infeksi Jamur Kuku (Onikomikosis) Jari Tangan Dan Kaki Pada Pekerja Tempat Penitipan Hewan Pada Media Potato Dextrose Agar (Pda). *Jurnal Ilmu Kesehatan Bhakti Husada: Health*

- Sciences Journal*, 12(2), pp.107–123. doi: 10.34305/jikbh.v12i2.324.
- Fishchuk, O.S., 2021. Micromorphology and anatomy of the flower of *Zephyranthes candida* (Amaryllidaceae). *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 12(2), pp.192–198. doi: 10.15421/022127.
- Gawaz, A. & Weisel, G., 2018. Mixed infections are a critical factor in the treatment of superficial mycoses. *Mycoses*, 61(10), pp.731–735. doi: 10.1111/myc.12794.
- Gregoriou, S. et al., 2020. Epidemiology of Onychomycosis in an Academic Nail Unit in South Greece during a Three-Year Period. *Skin Appendage Disorders*, 6(2), pp.102–107. doi: 10.1159/000504812.
- Husen, F. et al., 2022. Soybean Selection Against *Cercospora* Leaf Blight Disease Caused By *Cercospora kikuchii* Based on Anatomical Resistance. *Biosaintifika: Journal of Biology & Biology Education*, 14(1), pp.90–102.
- Husen, F. & Ratnaningtyas, N.I., 2022. Inhibitory Test of Gentamicin Antibiotics Against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* Bacteria Using Disc Method. *Biotropika: Journal of Tropical Biology*, 10(2), pp.126–131. doi: 10.21776/ub.biotropika.2022.010.02.06.
- Khatimah, K., Mone, I. & Fa'al Santri, N., 2018. Identifikasi Jamur *Candida* Sp Pada Kuku Jari Tangan Dan Kuku Kaki Petani Dusun Panaikang Desa Bontolohe Kecamatan Rilau Ale Kabupaten Bulukumba. *Jurnal Media Laboran*, 8(1), pp.39–43. Available at: file:///C:/Users/USER/AppData/Local/Temp/387-Article Text-900-1-10-20190714-1.pdf.
- Khoiroh, Z. & Griana, T.P., 2019. Potensi Daun Kesambi (*Schleicera Oleosa*) Sebagai Kandidat Agent Anti Jamur Untuk Penyakit Onikomikosis (Infeksi Jamur Pada Kuku). *Journal of Islamic Medicine*, 3(2), pp.36–41. doi: 10.18860/jim.v3i2.15487.
- Lu'luatus Sholikah, S. et al., 2022. Aktivitas Biofungisida Ekstrak Daun Sangket (*Basilicum polystachyon* (L.) Moench) terhadap Pertumbuhan *Aspergillus flavus*. *LenteraBio*, 11(3), pp.594–602. Available at: <https://journal.unesa.ac.id/index.php/lenterabio/index594>.
- Luis, J.M. et al., 2020. Characterization of morphological changes within stromata during sexual reproduction in *Aspergillus flavus*. *Mycologia*, 112(5), pp.908–920. doi: 10.1080/00275514.2020.1800361.
- Mahajan, V.K. & Handa, S., 2020. *Atlas of Dermatology, Dermatopathology and Venereology* 1st Editio., Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-319-45134-3.
- Majawati, E.S., Kurniawati, J. & Sari, M.P., 2019. Prevalence of Onychomycosis in Fish Traders in Kopro Market West Jakarta. *Indonesian Journal of Biotechnology and Biodiversity*, 3(2), pp.55–62.
- Monod, M. & Méhul, B., 2019. Recent findings in onychomycosis and their application for appropriate treatment. *Journal of Fungi*, 5(1), pp.1–10. doi: 10.3390/jof5010020.
- Mulyati, M. & Zakiyah, Z., 2020. Identifikasi Jamur Penyebab Onikomikosis Pada Kuku Kaki Pemulung Di Daerah Tempat Pembuangan Akhir Bantargebang Bekasi. *Anakes: Jurnal Ilmiah Analisis Kesehatan*, 6(1), pp.1–10. doi: 10.37012/anakes.v6i1.350.
- Natasia, N., Jannah, S.N. & Rukmi, M.I., 2020. Potensi Antifungi Bakteri Asam Laktat dari Saluran

Pencernaan Ayam Kampung terhadap Kapang *Aspergillus flavus*. *Bioma: Berkala Ilmiah Biologi*, 22(1), pp.91–102. doi: 10.14710/bioma.22.1.91-102.

Nurfadila, A. et al., 2021. Gambaran Keberadaan *Tinea unguium* pada Kuku Kaki Petani Padi di Kelurahan Selincih Kecamatan Kalidoni Kota Palembang. *Jurnal Fatmawati Laboratory & Medical Science*, 1(1), pp.21–24.

Rocha, L.F. et al., 2018. Scientific Electronic Archives Epidemiological profile of cutaneous superficial mycoses in South ., *Scientific Electronic Archives*, 11(1), pp.133–137.

Ross, I.L., Weldhagen, G.F. & Kidd, S.E., 2020. Detection and identification of dermatophyte fungi in clinical samples using a commercial multiplex tandem PCR assay. *Pathology*, 52(4), pp.473–477. doi: 10.1016/j.pathol.2020.03.002.

Sharma, B. & Nonzom, S., 2021. Superficial mycoses, a matter of concern: Global and Indian scenario-an updated analysis. *Mycoses*, 64(8), pp.890–908. doi: 10.1111/myc.13264.

Sofyan, A. & Sabir, M., 2021. Onychomycosis with *Tinea pedis*: Case report. *Jurnal Medical profession (MedPro)*, 3(3), pp.270–279.

Tabel 1
Distribusi Responden Berdasarkan Karakteristik Jenis Kelamin dan Kelompok Umur TB dengan DM serta TB tanpa DM

Karakteristik	Jumlah n=24	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki laki	13	54.2
Perempuan	11	45.8
Kelompok Umur (Tahun)		
20 – 35	5	20.8
36 – 51	9	37.5
52 – 67	7	29.2
>67	3	12.5

Tabel 2
Analisis Jenis kelamin Terhadap kadar TNF-Alpha Responden TB dengan DM serta TB tanpa DM

Jenis Kelamin	Kadar TNF				Jumlah	
	Normal		Abnormal		N	%
	N	%	N	%		
Laki – Laki	6	46.2	7	53.8	13	100.0
Perempuan	4	34.6	7	63.6	11	100.0
Total	10	41.7	14	58.3	24	100.0

Tabel 3
 Analisis Kelompok Umur Terhadap Kadar TNF-Alfa Responden TB
 dengan DM serta TB tanpa DM

Kelompok Umur (Tahun)	Kadar TNF-Alfa				Jumlah	
	Normal		Abnormal		N	%
	N	%	N	%		
20 – 35	4	80.0	1	20.0	5	100.0
36 – 51	2	22.2	7	77.8	9	100.0
52 – 67	4	36.4	3	63.6	7	100.0
>67	0	0.0	3	100.0	3	100.0
Total	10	41.7	14	58.3	24	100.0

Tabel 4
 Analisis Status Penyakit Terhadap Kadar TNF-Alfa Responden TB
 dengan DM serta TB tanpa DM

Status Penyakit	Kadar TNF				Jumlah	
	Normal		Abnormal		N	%
	N	%	N	%		
DM dan TB	3	25.0	9	75.0	12	100.0
Non DM dan TB	7	58.3	5	41.7	12	100.0
Total	10	41.7	14	58.3	24	100.0