

GAMBARAN MIKROSKOPIK MAKROFAG PENDERITA TUBERKULOSIS DENGAN DIABETES MELITUS TIPE II YANG TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL

Hafiza Rahmi¹, Arlita Leniseptaria Antari², Astika Widy Utomo³,
Helmia Farida², Intarniati Nur Rohmah⁴

¹Mahasiswa Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Ilmu Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Staf Pengajar Ilmu Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

⁴Staf Pengajar Ilmu Forensik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang, Jawa Tengah, Indonesia 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang: Tuberkulosis (TB) paru menyerang 9,4 juta orang dan telah membunuh 1,7 juta penduduk dunia setiap tahunnya. Pengendalian TB diperburuk dengan semakin meningkatnya jumlah penderita diabetes mellitus (DM). Penderita diabetes mempunyai gangguan respons imun tubuh yang salah satunya makrofag, yang akan memperberat infeksi TB. Gangguan respons imun tubuh tersebut dapat dilihat pada gambaran mikroskopik makrofag pada TB dengan DM tipe II terkontrol dan tidak terkontrol. **Tujuan:** Menganalisis gambaran mikroskopik makrofag antara penderita TB dengan DM tipe II yang terkontrol dan tidak terkontrol. **Metode:** Desain penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan desain *cross sectional*. Pengambilan subjek dilakukan dengan cara *consecutive sampling*. Subjek penelitian adalah 24 pasien TB dengan DM tipe II yang datang berobat di BKPM Semarang. **Hasil:** Gambaran Makrofag penderita Tb dengan DM tipe II yang terkontrol, dominan *more activated macrophages* (83.3%) sementara pada penderita Tb dengan DM tipe II tidak terkontrol dominan *less activated macrophages* (91,7%). **Kesimpulan:** Terdapat perbedaan yang signifikan pada gambaran mikroskopik makrofag yang TB dengan DM tipe II yang terkontrol dan tidak terkontrol ($p=0,001$)

Kata kunci: tuberkulosis, diabetes melitus tipe II, makrofag

ABSTRACT

MACROPHAGE APPEARANCE IN TUBERCULOSIS WITH TYPE II DM CONTROLLED AND UNCONTROLLED.

Background: Pulmonary Tuberculosis (TB) attacks 9.4 million people and kills 1.7 million people of the world every year. TB control is aggravated by the increasing the number of diabetes mellitus (DM) sufferers. Diabetes sufferers had trouble on the immune body response which is macrophage that would worsen the TB infection. The immune body response trouble can be seen in the description of macrophage appearance in TB with type II DM controlled and uncontrolled. **Objective:** To analyze the difference of microscopic macrophage between the TB sufferers of type II DM controlled and uncontrolled. **Method:** This was observational descriptive research by cross sectional design. The subject sampling was conducted by consecutive sampling. The subjects were 24 TB patients type II DM who comes to take treatment in Central Pulmonary Health Center Semarang. **Result:** The description of macrophage on TB sufferers with type II DM controlled was dominant *more activated macrophages* (83.3%), while the TB sufferers with type II DM uncontrolled was dominant *less activated macrophages* (91.7%). **Conclusion:** There were significant differences in the description of macrophage appearance TB with type II DM controlled and uncontrolled ($p=0,001$). **Keywords:** tuberculosis, diabetes mellitus type II, macrophage

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) dikenal sebagai pembunuh utama di antara penyakit infeksi bakterial di dunia. Penyakit ini disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*, yang berbentuk batang, bersifat aerob dan tahan asam. TB merupakan masalah utama kesehatan masyarakat dimana Indonesia merupakan negara dengan penderita kedua terbanyak di dunia.¹ Tuberkulosis paru menyerang 9,4 juta orang dan telah membunuh 1,7 juta penduduk dunia setiap tahunnya.^{2,3}

Meskipun strategi kontrol kasus TB paru cukup berhasil, *World Health Organization* (WHO) menduga pengendalian TB paru makin dipersulit dengan peningkatan jumlah penderita diabetes melitus (DM). Hubungan antara TB paru dan DM sebenarnya sudah dilaporkan sejak tahun 1000 M.⁴ Saat ini telah diketahui bahwa pada penderita diabetes mempunyai gangguan respons imun tubuh, sehingga dapat memfasilitasi infeksi *M. tuberculosis* dan menimbulkan penyakit TB paru. *International Diabetes Federation* (2012) melaporkan penderita diabetes melitus (DM) berisiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi tuberkulosis dibanding yang tidak DM yaitu sebesar 2,5 kali. Peningkatan reaktivasi TB juga telah dicatat pada penderita DM. Sebaliknya

juga bahwa penyakit tuberkulosis dapat menginduksi terjadinya intoleransi glukosa dan memperburuk kontrol glikemik pada pasien dengan DM.^{5,6}

Restrepo, *et. al.* (2007) serta Dobler, *et. al.* (2012), menunjukkan angka kejadian TB paru disertai DM lebih banyak ditemukan pada penderita dengan usia lebih dari 40 tahun⁷. 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%. Alisjahbana, *et al.* menyatakan bahwa lebih dari 10% penderita TB paru di dunia adalah penduduk Indonesia. Pada penderita DM, ditemukan 60 kasus TB paru di antara 454 penderita.⁷ TB yang aktif juga dapat memperburuk kadar gula darah dan meningkatkan risiko sepsis pada penderita diabetes. demam, kuman TB paru aktif, dan malnutrisi menstimulasi hormon stres seperti epinefrin, glukagon, kortisol, dan hormon pertumbuhan, yang secara sinergis bekerja meningkatkan kadar gula dalam darah hingga lebih dari 200 mg/dL. Kadar IL-1 dan TNF plasma juga meningkat dan

menstimulasi hormon anti-insulin, sehingga memperburuk keadaan infeksi.⁷

Masuknya *M. tuberculosis* ke dalam makrofag dan kemampuannya bertahan hidup di dalamnya merupakan elemen kunci dari patogenesis TB.⁸ Pada infeksi primer terjadi suatu mekanisme yang kompleks, dimana aerosol droplet nuclei yang mengandung *M. tuberculosis*, terhirup dan mengendap di permukaan sel epitel alveolar paru yang mengekspresi molekul adhesin (*Intracellular Adhesion Molecule-1/ICAM-1*), meningkatkan migrasi dan adhesi sel-sel fagosit, terutama makrofag alveolar yang sangat efektif memfagosit semua partikel termasuk *M. tuberculosis*.⁹

Pada penelitian sebelumnya, diketahui bahwa gambaran sel-sel makrofag penderita dan individu sehat berisiko tuberkulosis paru dimana terlihat sel makrofag dengan ukuran yang besar, berbentuk bulat dengan tonjolan-tonjolan dinding sel dan sitoplasma yang besar. Selain itu juga dapat diamati perbedaan gambaran mikroskopis antara sel-sel makrofag yang berasal dari penderita tuberkulosis paru dengan sel-sel makrofag yang berasal dari individu sehat berisiko tuberkulosis paru, dimana sel-sel makrofag penderita tuberkulosis paru mempunyai

inti yang berbentuk bulat. Sedangkan sel makrofag individu sehat berisiko tuberkulosis paru mempunyai inti yang berbentuk iregular dengan beberapa vakuola dan bentukan-bentukan padat di dalam sitoplasma.¹⁰

Beberapa penelitian menunjukkan makrofag alveolar pada penderita TB paru dengan komplikasi DM menjadi kurang teraktivasi. Penurunan kadar respons Th-1, produksi TNF- α , IFN- γ , serta produksi IL-1 β dan IL-6 lebih sering ditemukan pada penderita TB paru disertai DM dibandingkan pada penderita 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 ini akan kembali normal dalam 6 bulan, baik pada pasien TB paru saja maupun pasien TB paru dengan DM terkontrol, tetapi akan terus menurun pada pasien TB paru dengan DM tidak terkontrol. Selain itu, terjadi perubahan vaskuler pulmonal dan tekanan oksigen alveolar yang memperberat kondisi pasien.⁴

METODE

Penelitian observasional deskriptif dengan pendekatan *case control*. Penelitian dilaksanakan di laboratorium mikrobiologi

FK Undip pada bulan agustus 2017. Kriteria inklusi penelitian ini adalah penderita tuberkulosis paru baru yang dinyatakan BTA positif, pasien penderita DM tipe 2 yang terkontrol dan tidak terkontrol. Terkontrol apabila mengikuti terapi OHO dengan dosis yang tepat dan rutin selama 3 bulan atau kadar HbA1c <8,4%. Tidak terkontrol apabila mengikuti terapi obat hipoglikemik oral dengan dosis yang tidak tepat dan tidak rutin atau kadar HbA1c >8,4%,3. Pasien bersedia menjadi sampel penelitian. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien HIV positif dan menderita penyakit kronik yang lain

Sampel diambil dengan cara *consecutive sampling*. Berdasarkan rumus besar sampel didapatkan minimal 24 sampel . Pengambilan data dilakukan dengan menggunakan kuesioner dan pengambilan darah tepi pasien TB-DM. Dilanjutkan dengan membuat apusan darah tepi dan pewarnaan giemsa. Kemudian dilakukan pembacaan preparat dan menilai hasil gambaran mikroskopik makrofag dengan menggunakan mikroskop.

Variabel bebas penelitian ini adalah penderita TB-DM sedangkan variabel terikat gambaran mikroskopik makrofag pada penderita TB-DM.

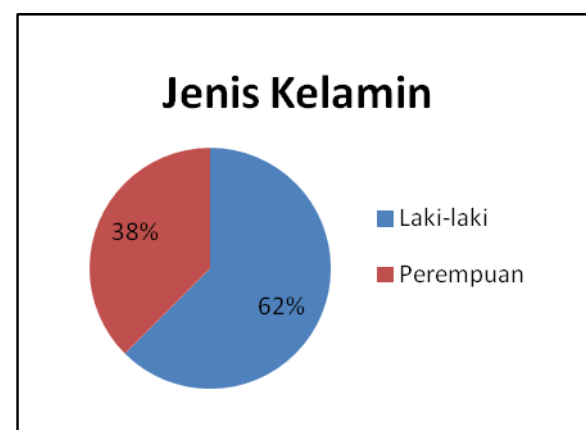
Uji statistik yang dilakukan adalah uji beda dengan analisa data yang digunakan meliputi analisa deskriptif dan uji hipotesis menggunakan uji chi square (uji x^2) dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

HASIL

Penelitian ini dilakukan selama satu bulan yaitu Agustus 2017, telah berhasil dikumpulkan 12 pasien TB-DM tipe II terkontrol dan 12 pasien TB-DM tipe II tidak terkontrol yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk diteliti.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin

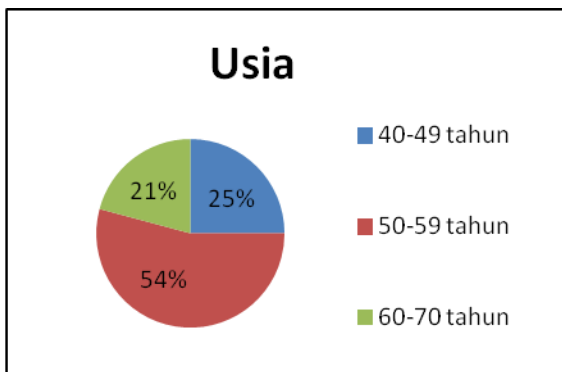
Jenis Kelamin	Jumlah	Persentase
Laki-laki	15	62,5
Perempuan	9	37,5
Total	24	100,0



Gambar 1. Karakteristik dasar subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin

Tabel 2. Karakteristik dasar subjek penelitian berdasarkan usia

Usia	Jumlah	Persentase
40-49 tahun	6	25,0
50-59 tahun	13	54,2
60-70 tahun	5	20,8
Total	24	100,0



Gambar 2. Karakteristik dasar subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin

Tabel 3. Karakteristik dasar subjek penelitian berdasarkan status glukosa darah

Status TB-DM	Rata-rata	CI 95%	
		Min	Maks
Terkontrol	265,5, ±101,43	2014,05	332,94
Tidak terkontrol	340,75 ± 63,64	300,31	381,18

*terkontrol : apabila menggunakan terapi rutin OHO dan lebih dari 3 bulan

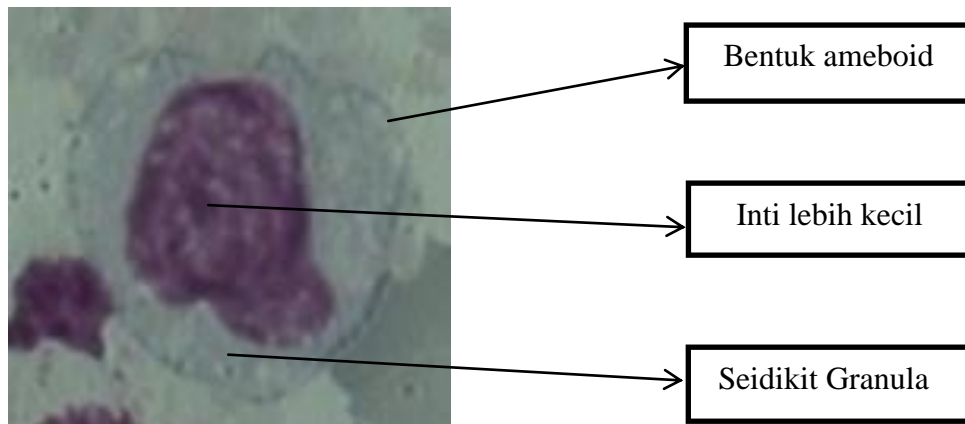
*tidak terkontrol : apabila menggunakan terapi tidak rutin OHO atau kurang dari 3 bulan

Karakteristik kelompok pasien TB-DM terbanyak laki-laki yaitu 15 (62,5%). Pasien terbanyak berumur 50-59 tahun.

Dengan usia termuda 40 tahun dan tertua 70 tahun. Pada kelompok TB-DM terkontrol terdapat rata-rata kadar glukosa darah 268,5 dengan nilai standai deviasi 101,4 sedangkan rerata TB-DM tidak terkontrol 340,75 dengan standar deviasi 63,64

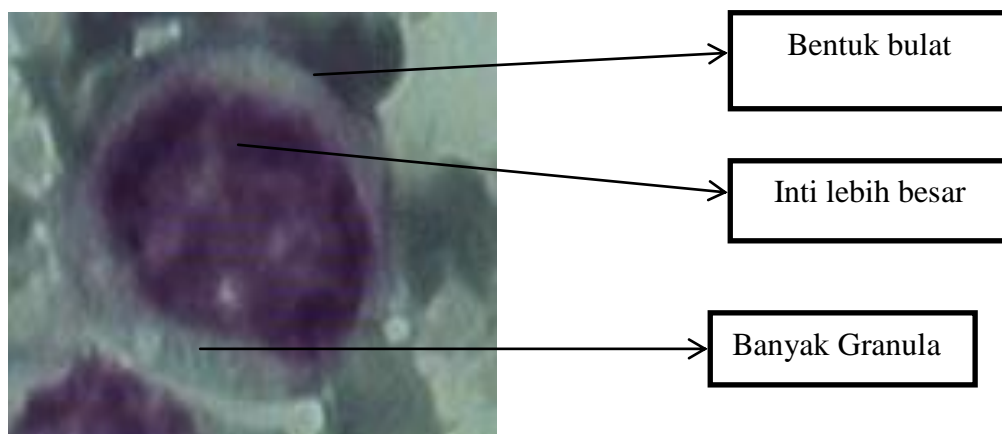
Gambaran mikroskopik makrofag penderita TB-DM tipe II terkontrol didapat dari darah tepi . Dari 24 sampel penelitian pasien TB-DM terkontrol terdapat 10 gambaran makrofag dengan ciri bentuk : ameboid, inti:kecil, sitoplasma: sedikit granula yang dikategorikan sebagai *more activated macrophages* dan 2 gambaran makrofag dengan ciri bentuk : bulat, inti: besar, sitoplasma: banyak granula yang dikategorikan sebagai *less activated macrophages*. Sedangkan pada pasien TB-DM tidak terkontrol terdapat 11 gambaran makrofag dengan ciri bentuk : bulat, Inti: besar, sitoplasma: banyak granula yang termasuk *less activated macrophages* dan 1 gambaran makrofag dengan ciri bentuk : ameboid, inti:kecil, sitoplasma: sedikit granula yang termasuk kedalam *more activated macrophages*.

Hasil gambaran dilihat pada apusan darah dengan menggunakan mikroskop pembesaran 1000x, (pembacaan 20 makrofag). Berikut hasil gambar mikroskopik makrofag:



Gambar 3. Gambaran mirkoskopik makrofag pada TB–DM tipe II yang terkontrol

Sedangkan gambaran mikroskopik makrofag penderita TB-DM tipe II terkontrol terlihat pada gambar dibawah ini,



Gambar 4. Gambaran mirkoskopik makrofag pada TB–DM tipe II yang tidak terkontrol

Perbedaan gambaran mikroskopik makrofag pada TB-DM tipe II terkontrol dan Tidak terkontrol

Tabel. 4 Jumlah gambaran mikroskopik makrofag TB-DM tipe II

Status TB-DM	Persentase A		Pesentase B			
	Rata-Rata (SD)	CI 95%		Rata-Rata (SD)	CI 95%	
		Min	Max		min	max
Terkontrol	68,75, ±19,9	56,1	81,39	31,25, ±19,9	18,6	43,89
Tidak terkontrol	23,33, ±20,26	10,45	36,20	76,67, ±20,26	63,79	89,54

TB-DM	Gambar makrofag		Total
	A: dominan <i>more activated macrophages</i>	B : dominan <i>Less activated macrophages</i>	
	Terkontrol	10 (83,3%)	
Tidak terkontrol	1(8,3)	11 (91,7%)	12

p=0,001

TB-DM terkontrol dan tidak terkontrol memiliki skala numerik dan gambaran mikroskopik makrofag juga memiliki skala numerik sehingga dilakukan uji *chi-square test* dimana didapat hasil *p*=0,001 yang menunjukkan perbedaan bermakna.

PEMBAHASAN

Gambaran mikroskopik makrofag penderita TB-DM tipe II terkontrol dominan ameboid, inti lebih kecil dan sitoplasma yang sedikit granuler. Hal ini dapat dikategorikan sebagai *more activated macrophages*. Berdasarkan hasil tersebut gambaran makrofag TB-DM tipe II

terkontrol yang memiliki bentuk ameboid memperlihatkan terjadinya peningkatan kecepatan migrasi dalam memfasgositosis partikel asing seperti mikroba, makromolekul atau jaringan yang rusak¹¹ Inti lebih kecil pada *more activated macrophages* dikarenakan produksi reseptor *Toll Like Reseptor* (TLR) yang memiliki fungsi spesifik untuk berinteraksi dengan komponen *M. tuberculosis*. Reseptor TLR berperan pada imunitas yang mengikat antigen mikroba sehingga akan menimbulkan proses transkripsi oleh faktor transkripsi protein. Hal ini akan memperbanyak produksi sitokin dan interleukin 12 yang bertindak sebagai

mediator untuk meningkatkan respon imun¹². Granula yang sedikit pada sitoplasma memperlihatkan bahwa granula lisosomal yang lebih aktif dalam proses fagositosis.¹³

Gambaran mikroskopis makrofag tersebut menunjukkan bahwa makrofag penderita TB-DM terkontrol dapat melakukan aktivitas fagositosis dengan baik. Pasien TB-DM terkontrol memiliki sistem pertahanan imun yang baik untuk melawan infeksi. Hasil penelitian Mihardja dkk (2012) menyatakan kontrol glukosa darah dan kontrol HbA1 C sangat diperlukan, karena dengan terkontrolnya glukosa darah membuat sistem imun memiliki pertahanan yang baik dan obat TB dapat bekerja optimal.¹⁴

Makrofag pada penderita TB-DM tipe II tidak terkontrol terdapat gambaran yang dominan bentuk yang bulat, inti lebih besar dan sitoplasma yang banyak granuler. Hal ini dapat dikategorikan sebagai *less activated macrophages*. Gambaran mikroskopis makrofag yang bulat memperlihatkan bahwa makrofag tidak bermigrasi aktif dalam fagositosis partikel asing. Sedangkan inti memberikan gambaran yang lebih besar dikarenakan proses reseptor tidak baik sehingga tidak terjadi proses transkripsi protein yang menyebabkan penurunan produksi sitokin

dan interleukin dalam proses sistem imun. Bentuk sitoplasma yang memiliki banyak granula membuktikan bahwa tidak terjadi proses fagositosis didalam sitoplasma^{12,139}.

Hasil tersebut memperlihatkan bahwa TB-DM tipe II tidak terkontrol terjadi gangguan pada pertahanan sistem imun sehingga akan terjadi defek sisitem imun makrofag yang mengakibatkan penurunan fungsi fagositosis. Hal ini berhubungan langsung dengan hiperglikemia dan insulinopenia seluler, terhadap fungsi sel pertahanan tubuh (makrofag dan sel limfosit), yang akan berdampak pada penurunan imunitas berupa gangguan respon selular pertahanan tubuh terhadap kuman *M. tuberculosis* akan menurun⁵¹. Efek hiperglikemia memudahkan pasien DM terkena infeksi, hal ini disebabkan karena hiperglikemia mengganggu fungsi sel neutrofil dan monosit (makrofag) dalam pertahanan tubuh^{12,13}. Akibatnya terjadi penurunan fungsi fagosit/ membunuh kuman dalam merespons serangan infeksi kuman *M.tuberculosis*^{15,16,17}

Beberapa penelitian juga menunjukkan makrofag alveolar pada penderita TB paru dengan komplikasi DM menjadi kurang teraktivasi. Nilai istirahat pada TNF - K , IL - 6 dan IL - 8 ditemukan meningkat pada pasien diabetes

dibandingkan dengan kontrol non diabetes. Kemotaksis yang lebih rendah juga ditemukan pada sel PMN pasien diabetes. Hal tersebut dapat mengakibatkan infeksi tuberkulosis menyebar dan dapat mengakibatkan lesi menjadi bertambah luas¹⁸¹⁹

Penelitian yang di lakukan di Hongkong terhadap terhadap 4680 pasien DM usia tua di dapatkan hasil bahwa pasien dengan nilai HbA1c >7 memiliki resiko 7 kali untuk mendapatkan Tb aktif dibandingkan kelompok pasien dengan HbA1c yang artinya kontrol gula darah yang buruk menjadi faktor risiko timbulnya TB pada pasien DM²⁰. Selain itu, penelitan oleh Elorriaga dkk (2014) menunjukkan bahwa peningkatan hiperglikemia menyebabkan keadaan *immunocompromised* yang memudahkan perkembangan tuberkulosis menjadi fase aktif.²¹

Kegagalan sistem imun merupakan penyebab meningkatnya faktor risiko aktivasi TB laten. DM memiliki potensi untuk bermanifestasi dalam bentuk klinis yang lebih berat. Respons imun seluler menjadi terganggu pada pasien DM padahal respon imun ini merupakan respon imun yang paling penting untuk membatasi infeksi TB. Aweis dkk (2000) menunjukkan terdapatnya penurunan

jumlah limfosit pada pasien TB dengan DM dibandingkan pasien TB tanpa DM. Di sisi lain terdapat peningkatan kadar TNF- α dan IFN- γ pada pasien TB dan DM. Hal ini menunjukkan bahwa respon imunitas selular menurun dan membutuhkan rangsangan yang lebih tinggi untuk optimalisasi respons imun.²²

Penelitian yang dilakukan oleh Nadliroh dkk (2013) menunjukkan bahwa DM yang tidak terkontrol (hiperglikemi kronik dengan HbA1c yang tinggi) berhubungan dengan imunitas yang turun, dan secara klinis kerusakan jaringan tubuh.²²

Jaringan tubuh penderita diabetes akan mengalami proses kerusakan bila terpapar suasana hiperglikemia secara berkesinambungan atau kronis. Derajat hiperglikemi memiliki pengaruh yang berbeda pada fungsi *microbicidal* dari makrofag, bahkan dengan paparan yang singkat pada level gula darah 200 mg% *respiratory burst* pada sel tersebut menurun secara signifikan. Hal ini membuktikan pengamatan pada diabetes yang tidak terkontrol, dengan tingkat *glycated haemoglobin* yang tinggi, Infek TB menjadi suka dikendalikan dan ini berhubungan dengan tingginya kematian.⁴

Pada penderita DM tipe II mengalami defek makrofag, apabila

terkena tuberkulosis makrofag akan melakukan fungsi fagositosis terhadap mikroba. Pada gula darah terkontrol fungsi fagositosis makrofag baik sedang gula darah tidak terkontrol terjadi penurunan fungsi fagositosis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penderita TB-DM tipe II terkontrol memiliki gambaran mikroskopik makrofag yang teraktifasi sedangkan penderita TB-DM tipe II memiliki gambaran mikroskopik makrofag yang kurang teraktifasi. Oleh karena itu, pemeriksaan gambaran mikroskopik makrofag kemungkinan bisa menjadi acuan dalam menentukan TB-DM terkontrol dan tidak terkontrol.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah untuk menentukan subjek penelitian sebagai diabetes melitus terkontrol dan tidak terkontrol menggunakan kuesioner yang belum divalidasi, dimana harus menggunakan acuan nilai HbA1c. Selain itu penelitian ini juga hanya dilakukan pada satu tempat.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Terdapat perbedaan yang signifikan pada gambaran mikroskopik makrofag TB dengan DM tipe II yang terkontrol dan tidak terkontrol.

Saran

Penelitian selanjutnya diharapkan melakukan pengambilan sampel dengan jumlah subjek penelitian yang lebih banyak untuk menguji kemungkinan gambaran mikroskopik makrofag dalam menentukan status TB-DM terkontrol dan tidak terkontrol..

DAFTAR PUSTAKA

1. PDPI. Pedoman Penatalaksanaan TB (Konsensus TB). Perhimpunan Dr Paru Indones [Internet]. 2011;1–55. Tersedia Pada: <Http://Klikpdpi.Com/Konsensus/Xsip/Tb.Pdf>
2. Federation. ID. Diabetes Tuberc [Internet] [Internet]. 2013; Tersedia Pada: <Http://Www.Idf.Org/Diabetesatlas/5e/Diabetes-And-Tuberculosis>.
3. Organization WH. Glob Tuberc Control. 2010;
4. Guptan A SA. Tuberc Diabetes An Apprais Ind J Tub. 2000;47(3):2–7.
5. Asimov I, Alaerts G, Van Erps J, Pieters S, Dumarey M, Van Niderkassel A. M, Et Al. Differential Spontaneous Folding Of Mycolic Acids From Mycobacterium Tuberculosis. J Biol Chem [Internet]. 2009;1(1):795–801. Tersedia Pada:

- [Http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Ijantimicag.2013.08.021](http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Ijantimicag.2013.08.021)<http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Chemphyslip.2013.12.004><http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Tube.2012.12.004><http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Tube.2012.02.006><http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Ab.2011.10.046>
6. Dooley KE CR. . Tuberc Diabetes Mellit Converg Two Epidemics Lancet Infect Dis. 2009;9(12):7:37–46.
 7. Wijaya I. Dep Penyakit Dalam, Fak Kedokt Univ Pelita Harapan, RS Siloam Karawaci, Tangerang, Indones CDK-229. 2015;42 No.
 8. Desjardin L., Kaufman TM., Potts B., Kutzbach B. HY And SL. . Mycobacterium Tuberc Hum Macrophages Exhib Enhanc Cell Adhes With Increased Expr LFA-1 ICAM-1 Reduc Expr And/Or Funct Complement Recept Fcγ_{II} Mannose Recept Microbiol. 2002;148:: 3161–3171.
 9. Lucy Et Al. Mycobacterium Tuberc Hum Macrophages Exhib Enhanc Cell Adhes With Increased Expr LFA-1 ICAM-1 Reduc Expr And/Or Funct Complement Recept Fcγ_{II} Mannose Recept Microbiol 148. 2002;148:3161–3171.
 10. Sulistyanto J, Sulchan M. Copyright © 2005 By Medical Faculty Of Diponegoro University. 2010;2:77–88. Tersedia Pada: [Http://Eprints.Undip.Ac.Id/22191/Rogers PJ, Dernoncourt C. Regular caffeine consumption: a balance of adverse and beneficial effects for mood and psychomotor performance. Pharmacology, biochemistry, and behavior 1998;59:1039-45.](http://Eprints.Undip.Ac.Id/22191/Rogers PJ, Dernoncourt C. Regular caffeine consumption: a balance of adverse and beneficial effects for mood and psychomotor performance. Pharmacology, biochemistry, and behavior 1998;59:1039-45.)
 11. Territo Et All, How The Immun System Wokrs, Ed 3 Oxford : Blackwell Publishing.2008
 12. Cruse JM, Lewis RE. Atlas Immunology. London: Crc Press,2006
 13. Langermans Et All, Basic Immunologi, Sounders Company,2011
 14. Laurentia Mihardja,Prevalensi Diabetes Melitus Pada Tuberkulosis Dan Masalah Terapi.2015
 15. Ljubic S, Balachandran A, Paulic-Renar I, Barada A, Metelko Z. Pulmonary Infections Indiabetes Mellitus. Diabetologia Croatica 2004; 33(4):115-22. 23.
 16. Morris JT, Seaworth BJ, Mcallister CK. Pulmonary Tuberculosis In Diabetics. Chest 1992;102:539-41.
 17. Nijland HMJ, Ruslami R, Adhiarta GN, Kariadi SHKS, Alisjhabana B,

- Aarnoutse RE, Et Al. Pharmacokinetics Of Antituberculosis Drugs In Pulmonary Tuberculosis Patients With Type 2 Diabetes. Antimicrobial Agents And Chemotherapy 2010;54(3):1068-74.
18. Wulandari DR, Sugiri YJ. Diabetes Melitus Dan Permasalahannya Pada Infeksi Tuberkulosis. J Respir Indon. 2013;33(2):126-34
19. Baghaei P, Marjani M, Javanmard P, Tabarsi P, Masjedi MR. Diabetes Mellitus And Tuberculosis Fact And Controversies. Journal Of Doabetes & Metabolic Disorder. 2013;12:58-66.
20. Niazi AK, Kalra S. Diabetes And Tuberculosis: A Review Of The Role Of Optimal Gycemic Control. Journal Of Diabetes & Metabolic Disorder. 2012;11:28-32.
21. Elorriaga, García et. all, Type 2 Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Tuberculosis.2014
22. Zahrotun Nadliroh, Prevalensi Terjadinya Tuberkulosis Pada Pasien Diabetes Mellitus Di Rsup Dr. Kariadi Semarang,2013