

INTISARI

Latar Belakang : Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyakit tertua yang menginfeksi manusia. Penyakit ini menjadi salah satu masalah kesehatan di seluruh dunia dan menyebabkan angka kematian yang tinggi. Penyakit ini disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang berbentuk batang, tidak membentuk spora, bersifat anaerob dan tahan asam. Sepertiga penduduk dunia diperkirakan menderita infeksi laten *Mycobacterium tuberculosis* ,95% tersebar di negara berkembang. Diabetes Melitus merupakan sindroma yang ditandai dengan hiperglikemi kronik dan gangguan karbohidrat, lemak, protein yang disebabkan defisiensi insulin absolut/ relatif, gambaran pasien Tuberkulosis (TB) paru dengan Diabetes Melitus (DM) berbeda dengan pasien TB paru tanpa DM, yaitu terdapat peningkatan yang bermakna dari kavitas dan sputum BTA positif. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya hubungan pada foto toraks penderita tuberkulosis paru dengan riwayat diabetes melitus tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol.

Metode : Cross sectional dengan purposive sampling dilakukan terhadap **seluruh** sampel. Terkumpul 52 sampel yang terdiri dari laki-laki 39 orang dan wanita 13 orang yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Pengambilan data menggunakan rekam medis.

Hasil : Hasil pembacaan foto toraks pada 26 sampel tuberkulosis paru dengan **diabetes** melitus terkontrol didapatkan paling banyak lesi minimal sebanyak 21 orang atau 80,8% , sedangkan untuk lesi sedang sebanyak 4 orang atau 15,4% , dan untuk lesi lanjut sebanyak 1 orang atau 3,8%. Hasil pembacaan foto toraks pada 26 sampel tuberkulosis paru dengan diabetes melitus tidak terkontrol didapatkan lesi minimal sebanyak 15 orang atau 57,7% , lesi sedang sebanyak 6 orang atau 23,1% dan untuk lesi lanjut didapatkan sebanyak 5 orang atau 19,2%.

Kesimpulan: Dari penelitian tersebut mendapatkan nilai signifikansi (p) sebesar 0,131 dan kemudian cara membandingkan nilai signifikansi (p) dengan koefisien α (0,05) , bila nilai $p < 0,05$ maka H_0 diterima atau ada hubungan antar variable yang diteliti. Hasil uji Pearson Chi Square pada penelitian ini , nilai $p = 0,131 > 0,05$ yang artinya adalah tidak terdapat hubungan yang bermakna antara gambaran foto toraks pada penderita tuberkulosis paru dengan diabetes mellitus terkontrol dan tidak terkontrol.

Kata kunci : Tuberkulosis paru, diabetes mellitus terkontrol, diabetes mellitus tidak terkontrol, foto thoraks.

ABSTRACT

Background: Tuberculosis (TB) is one of the oldest diseases that infect humans. The disease is becoming one health problem throughout the world and led to a high mortality rate. The disease is caused by *Mycobacterium tuberculosis* rod-shaped, spore-forming, anaerobic and acid resistant. A third of the world's population is estimated to suffer from latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*, 95% spread in developing countries. Diabetes mellitus is a syndrome characterized by hyperglycemia chronic disorder of carbohydrate, fat, protein caused by insulin deficiency absolute / relative, an overview of patients with tuberculosis (TB) lung with Diabetes Mellitus (DM) is different from pulmonary TB patients without DM, that there is a significantly increased of cavity and sputum smear positive. The purpose of this study was to determine the relationship on radiographic pulmonary tuberculosis patients with a history of type 2 diabetes mellitus controlled and uncontrolled.

Methods: Cross sectional with purposive sampling was conducted on all samples. Collected 52 samples comprising 39 men and 13 women were selected based on the criteria of inclusion and exclusion criteria. Retrieving data using medical records.

Results: The chest X-ray reading on 26 samples of pulmonary tuberculosis with diabetes mellitus controlled most minimal lesions found as many as 21 people or 80.8%, while the lesions were as many as four people or 15.4%, and for lesions up as much as one person or 3.8%. Reading of chest X-ray results on 26 samples of pulmonary tuberculosis with uncontrolled diabetes mellitus minimal lesions found as many as 15 people or 57.7%, lesions were as many as 6 people or 23.1% and for advanced lesions obtain 5 people or 19.2%.

Conclusions: From these studies get significancy value (p) of 0.131 and then comparing the value significancy (p) with a coefficient (0.05), when the value of $p < 0.05$, H_0 received or there is a relationship between the variables studied. Pearson Chi Square test results in this study, the p -value $0.131 > 0.05$, which means there is no significant correlation between radiographic picture of pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus controlled and uncontrolled.

Keywords: Pulmonary tuberculosis, diabetes mellitus controlled, uncontrolled diabetes mellitus, chest x-ray.

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyakit tertua yang menginfeksi manusia. Penyakit ini menjadi salah satu masalah kesehatan di seluruh dunia dan menyebabkan angka kematian yang tinggi. Penyakit ini disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang berbentuk batang, tidak membentuk spora, bersifat anaerob dan tahan asam. Tuberkulosis pada umumnya terdapat pada organ paru, tetapi dapat juga menyerang organ-organ lain pada sepertiga kasus.²⁵

Penjaringan suspek per provinsi berdasarkan tabel angka tahun 2008-2010 di Yogyakarta dapat dilihat penjaringan suspek tuberkulosis pada tahun 2009 sebanyak 132 jiwa per 100.000 penduduk sedangkan pada tahun 2010 didapat 104 jiwa per 100.000 penduduk. Data ini menunjukkan bahwa angka kejadian penyakit tuberkulosis di Yogyakarta masih tinggi dan masih menjadi masalah masyarakat pada saat ini.⁷

Sepertiga penduduk dunia diperkirakan menderita infeksi laten *Mycobacterium tuberculosis* ,95%

tersebar di negara berkembang. Jumlah kasus Tuberkulosis (TB) yang terjadi di dunia masih terus berkembang tiap tahunnya, meskipun tingkat perkembangannya melambat. *World Health Organization* (WHO) mencatat penurunan tingkat kecepatan sekitar 35% sejak tahun 1990, dengan 139 kasus baru setiap 100.000 penduduk. Penderita TB di Indonesia pada tahun 2010 diperkirakan mencapai 690.000 penderita dengan *prevelance rate* 289 per 100.000 penduduk, dan diperkirakan terdapat 450.000 kasus baru dengan *incident rate* 189 per 100.000 penduduk. Indonesia menjadi negara dengan penderita TB tertinggi ke-3 pada tahun 2007 dan menjadi yang kelima pada tahun 2010.³³

World Health Organization (WHO) menetapkan target bahwa pada tahun 2050 penurunan insiden Tuberkulosis (TB) sampai dengan 1 per 1 juta penduduk. Kecenderungan penurunan kasus TB secara global belum mencapai target ini, untuk itu kita harus memperhatikan upaya tambahan untuk meningkatkan deteksi TB dan kesuksesan terapi

melalui peninjauan khusus terhadap populasi dengan faktor resiko, diantaranya diabetes mellitus.³³

Diabetes Melitus merupakan sindroma yang ditandai dengan hiperglikemi kronik dan gangguan karbohidrat, lemak, protein yang disebabkan defisiensi insulin absolut/relatif. Diabetes melitus juga merupakan penyakit yang bisa menimbulkan banyak komplikasi seperti hipoglikemi, ketoasidosis diabetik, neuropati sampai dengan tuberkulosis paru.¹⁸ Kuman *Mycobacterium tuberculose* sangat senang berkembang biak pada tempat dengan tekanan oksigen tinggi, oleh karena itu gambaran kelainan radiologi pada tuberkulosis (TB) paru tanpa diabetes melitus (DM) lebih sering dijumpai pada bagian atas lapang paru, sedangkan pada pasien TB paru dengan DM terjadi perubahan pada lapang bawah paru dikarenakan meningkatnya ventilasi tetapi perfusi menurun menyebabkan tekanan oksigen menjadi lebih tinggi di bagian bawah lapang paru³⁷. Data menunjukkan bahwa perbaikan kadar glukosa akan menyebabkan terjadinya perbaikan

kemampuan fagositosis yang signifikan. Ini biasanya terlihat setelah pemberian antidiabetika oral selama 3 bulan. Tahap lain dalam usaha proteksi terhadap kuman oleh PMN adalah proses adherence. Proses adherence dilaporkan juga menurun pada penderita DM, berbanding lurus dengan peningkatan kadar glukosa serum. Proses imunologi ini pulih dan akan kembali membaik 1 atau 2 bulan setelah kadar glukosa serum menjadi normal. Aktivitas bakterisid dari PMN pada penderita DM menurun.³

BAHAN DAN CARA

Desain penelitian ini menggunakan penelitian analitik retrospektif dengan pendekatan *cross sectional*. *Cross Sectional* adalah penelitian yang dilakukan dengan mengumpulkan data, baik variabel bebas (dependent) maupun variabel tergantung (independent) hanya dalam satu waktu, dan tidak ada tindak lanjut.¹⁹

Dalam populasi ini yang digunakan dalam penelitian ini adalah data rekam medis seluruh pasien di RSUP dr Sardjito Yogyakarta tahun 2013-2014

Pertimbangan memilih sampel dalam melakukan penelitian adalah pasien yang memenuhi kriteria sebagai berikut : Pasien dengan diagnosis tuberkulosis paru dengan riwayat diabetes melitus tipe 2 terkontrol di RSUP dr Sardjito Yogyakarta , Pasien dengan diagnosis tuberkulosis dengan riwayat diabetes melitus tipe 2 tidak terkontrol di RSUP dr Sardjito Yogyakarta ,Usia 20-60 tahun ,Pasien tuberkulosis paru dengan diabetes melitus tipe 2 , Ada sebagian memiliki data HbA1c, Ada

data foto toraks yang positif tuberculosiis.

Untuk mengukur besar sampel digunakan rumus berikut :

$$n = \{ (Z\alpha + Z\beta 0,5 \ln[(1+r)/(1-r)])^2 + 3$$

Keterangan :

n = besar sampel

Z α = Deviat baku alfa → 1,64

Z β = Deviat baku beta → 1,28

r = korelasi minimal yang dianggap bermakna → 0,4

$$n = \{ (1,64+1,28) / 0,5 \ln [(1+0,4)/(1-0,4)] \}^2 + 3$$

n= 50,51 → dibulatkan menjadi minimal 51 sampel

HASIL PENELITIAN

No	Keterangan	TB DM Terkontrol		TB DM tidak terkontrol	
		Jumlah	Persentase (%)	Jumlah	Persentase (%)
1	Jenis kelamin				
	Pria	18	69,2	21	80,8
	Wanita	8	30,8	5	19,2
2	Usia				
	<40	4	15,3	2	7,7
	>40	22	84,7	24	92,3
3	Luas Lesi				
	Minimal	21	80,8	15	57,7
	Sedang	4	15,4	6	23,1
	Lanjut	1	3,8	5	19,2

Berdasarkan jenis kelamin, pada penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah prosentase laki laki lebih tinggi dibandingkan perempuan pada tuberculosis dengan diabetes mellitus terkontrol (laki laki 69,2% dan perempuan 30,2%) maupun tidak terkontrol (laki laki 80,8% dan perempuan 19,2%)

Kategori usia untuk penelitian ini dibagi menjadi 2 yaitu pasien dengan umur dibawah 40 tahun dan diatas 40 tahun. Berdasar usia ,pada penelitian ini menunjukkan bahwa pada umur lebih dari 40 tahun lebih banyak terkena tuberculosis dengan diabetes mellitus terkontrol (<40 tahun sebanyak 15,3% dan >40 tahun sebanyak 84,7%) maupun tidak terkontrol (<40 tahun sebanyak 7,7% dan >40% sebanyak 92,3%).

Hasil pembacaan foto toraks pada 26 sampel tuberculosis paru dengan diabetes melitus terkontrol didapatkan paling banyak lesi minimal sebanyak 21 orang atau 80,8% , sedangkan untuk lesi sedang sebanyak 4 orang atau 15,4% , dan untuk lesi lanjut sebanyak 1 orang atau 3,8%.

Hasil pembacaan foto toraks pada 26 sampel tuberculosis paru dengan diabetes melitus tidak terkontrol didapatkan lesi minimal sebanyak 15 orang atau 57,7% , lesi sedang sebanyak 6 orang atau 23,1% dan untuk lesi lanjut didapatkan sebanyak 5 orang atau 19,2%. Walaupun didapatkan hasil penelitian yang tidak berhubungan tetapi hasil penelitian ini memiliki kecenderungan bahwa gula darah yang tidak terkontrol memperburuk hasil radiologi pada pasien tuberculosis paru ditunjukkan dengan jumlah pasien dengan gula darah terkontrol lebih banyak dengan pemeriksaan foto toraks minimal, sedangkan pada pasien tuberculosis dengan gula darah tidak terkontrol lebih banyak pemeriksaan toraks yang sedang dan lanjut jika dibandingkan dengan pasien tuberculosis dengan gula darah terkontrol.

Penelitian ini mencari hubungan Luas lesi foto toraks pada penderita tuberculosis paru dengan diabetes mellitus terkontrol dan tidak terkontrol. Hasil yang didapat menyajikan hasil analisa data dengan

uji Chi Square didapatkan hasil nilai signifikansi (p)=0,131.

PEMBAHASAN

Penelitian ini mendapatkan nilai signifikansi (p) sebesar 0,131 dan kemudian cara membandingkan nilai signifikansi (p) dengan koefisien α (0,05), bila nilai $p < 0,05$ maka H_a diterima atau ada hubungan antar variable yang diteliti. Hasil uji Pearson Chi Square pada penelitian ini, nilai p 0,131 $>$ 0,05 yang artinya adalah tidak terdapat hubungan yang bermakna antara gambaran foto toraks pada penderita tuberculosis paru dengan diabetes mellitus terkontrol dan tidak terkontrol.

Hipotesis awal pada penelitian ini adalah terdapat hubungan antara gambaran foto toraks pada penderita tuberculosis paru dengan diabetes mellitus terkontrol dan tidak terkontrol, namun setelah dilakukan penelitian tidak didapatkan hubungan antara gambaran foto toraks pada penderita tuberculosis paru dengan diabetes mellitus terkontrol dan tidak terkontrol. Hal ini dapat diakibatkan karena berbagai factor yang tidak dapat dihitung dan berbagai keterbatasan dari peneliti seperti

factor imunologi pasien yang berbeda-beda, factor stress pada penderita yang berbeda-beda, dan ada keterbatasan dari peneliti yaitu sampel tidak dapat dikendalikan pengobatannya dikarenakan menggunakan data rekam medis, dan banyaknya standar variasi dalam pengambilan foto toraks.

Tiga kemungkinan hasil pada beberapa orang dari paparan *M. Tuberculose*. Kuman TB ini akan langsung dihilangkan oleh pejamu setelah inhalasi. Frekuensi dan penyebab dari penyembuhan spontan belum diketahui secara pasti. Kemungkinan yang kedua dan merupakan kelompok terbesar adalah bertahannya infeksi melalui keberhasilan pembentukan granuloma, sebuah fungsi dari respon imun alamiah dan adaptif yang kuat oleh pejamu dan menghasilkan infeksi yang laten. Kelompok ini menunjukkan reaktivasi dan infeksi laten dapat terjadi dikarenakan berbagai faktor, contohnya adalah penuaan atau status imunokompromais dari pejamu. Pada sejumlah kecil pejamu yang

terinfeksi, imunitas adaptif gagal dan terbentuklah infeksi primer.⁶

Meningkatnya insiden TB paru pada pengidap diabetes melitus dapat berupa defek pada fungsi sel-sel imun dan mekanisme pertahanan pejamu. Mekanisme yg menjadi dasar terjadinya hal tersebut belum dapat dipahami hingga sekarang, meskipun telah terdapat beberapa hipotesis mengenai peran sitokin sebagai suatu molekul yang penting dalam mekanisme pertahanan manusia terhadap infeksi TB, Selain itu juga ditemukan juga aktivitas dari bakterisidal leukosit yang berkurang pada pasien DM , terutama pada penderita DM dengan kontrol gula darah yang buruk .¹⁶

Meningkatnya risiko TB pada pasien DM diperkirakan disebabkan oleh defek pada makrofag alveolar atau limfosit T. Wang dkk mengemukakan bahwa adanya peningkatan jumlah makrofag alveolar matur (makrofag alveolar hipodens) pada pasien TB paru aktif, Namun tidak ditemukan adanya perbedaan jumlah limfosit T yang signifikan antara pasien TB dengan DM dan pasien TB non DM.

Proporsi makrofag alveolar matur yang lebih rendah pada pasien TB yang disertai DM ,dianggap yang bertanggung jawab terhadap lebih hebatnya perluasan TB dan jumlah bakteri dalam sputum pasien TB dengan DM.³²

Imunitas alamiah maupun imunitas adaptif berperan dalam mekanisme defensi terhadap *m.tuberculosis*. imunitas alamiah yang diawali oleh ikatan antara *m.tuberculosis* dengan reseptor fagosit dan masuknya *m.tuberculosis* ke dalam makrofag alveolar, sel dendrit, maupun monosit, merupakan kunci terbentuknya imunitas adaptif terhadap *m.tuberculosis*. imunitas adaptif berupa imunitas yang diperantarai oleh sel, akan menimbulkan resistensi terhadap *m.tuberculosis* dan menyebabkan terbentuknya hipersensitifitas terhadap antigen TB. Imunitas ilmiah dan imunitas adaptif tersebut akan menentukan hasil akhir dari paparan terhadap *m.tuberculosis*.^{10,11}

Kondisi hiperglikemia yang kronik pada penderita diabetes dapat mengakibatkan hal fatal pada fungsi kemotaksis, adherence, dan

fagositosis dari neutrofil dan makrofag. Kondisi ini merupakan yang utama terjadinya penurunan system imun tubuh pada penderita diabetes *respiratory burst* juga mengalami disfungsi. *Respiratory burst* merupakan pelepasan *reactive oxygen species* (ROS) secara cepat. Proses ini berlangsung pada saat mikroorganisme sudah di fagositosis oleh sel imun (netrofil ataupun makrofag), yang kemudian di eliminasi dengan radikal bebas, ataupun hydrogen peroksida.⁸

Gangguan pada proses *respiratory burst* didasari oleh tidak terbentuknya radikal bebas yang diperlukan untuk proses eliminasi. Pembentukan radikal bebas tergantung dari ketersediaann dari *nicotimide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) yang dibentuk melalui proses *hexose-monophospate shunt* (HMS). Penderita diabetes terjadi peningkatan glukosa yang memasuki ke dalam sel, yang kemudian akan di metabolisme melalui proses *polyol*. Enzim *aldose reductase* yang terlibat dalam proses *polyo*; juga memerlukan NADPH, karenanya akan terjadi persaingan

penggunaan NADPH yang berakibat turunnya produksi radikal bebas.⁸

Penelitian hasil studi otopsi, ditemukan bahwa sebanyak 50% dari penderita diabetes mellitus terkena tuberculosis paru. Beberapa hal yang dikaitkan adalah kondisi hiperglikemia mendukung pertumbuhan, viabilitas dan propagasi dari basili penyakit, gangguan keseimbangan elektrolit dan asidosis pada jaringan local memperkuat kemungkinan terjadinya infeksi, gangguan proses fagositosis dan imunitas seluler pada diabetes memungkinkan penyebaran penyakit melalui secret bronchial, resistensi yang rendah karena adanya kerusakan pembuluh darah paru, sehingga sel sel imun tidak dapat menjangkau daerah yang mengalami infeksi dengan optimal.⁸

Hal lain selain gangguan system imun, diketahui bahwa terjadi penurunan fungsi dari *clonotypic immunity*. Paparan terhadap antigen secara kronik merupakan salah satu penyebab utama terjadinya *immunosenescence*, karena berdampak pada pengurangan dari jumlah *naïve T cells*. Jumlah *naïve T*

cells akan bergeser menjadi sel memori (sebagian besar merupakan antibody terhadap virus) seiring dengan bertambahnya umur, walaupun *naïve T cells* masih diproduksi oleh kelenjar timus tetapi jumlahnya berkurang seiring dengan bertambahnya usia. Berkurangnya *naïve T cells* akan mengakibatkan terbatasnya pengeluaran antigen, sehingga daya tahan tubuh juga ikut menurun.⁸

Pada penelitian ini pasien dibagi menjadi 2 kelompok umur, yaitu dibawah 40 tahun dan diatas 40 tahun, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang sangat jauh antara sampel dibawah 40 tahun dan di atas 40 tahun, untuk sampel dibawah 40 tahun pada penderita tuberculosis paru dengan diabetes mellitus terkontrol ataupun tidak terkontrol terdapat 6 penderita, dan untuk sampel diatas 40 tahun hanya terdapat 2 orang.

Hasil analisis data terhadap 52 sampel penderita tuberculosis paru dengan diabetes mellitus terkontrol dan tidak terkontrol berdasarkan luas lesi menggunakan uji pearson Chi

Square didapatkan nilai signifikansi (p) sebesar 0,131.

Pengambilan kesimpulan pada hubungan luas lesi dengan uji Pearson Chi Square dengan cara membandingkan nilai signifikansi (p) dengan koefisien α (0,05), bila nilai $p < 0,05$ maka H_a diterima atau ada hubungan antar variable yang diteliti. Hasil uji pearson Chi Square pada penelitian ini, nilai p 0,131 $>$ 0,05. Kesimpulan yang dapat diambil adalah tidak terdapat hubungan gambaran foto toraks pada penderita tuberculosis paru dengan diabetes mellitus terkontrol dan tidak terkontrol.

Hasil tersebut menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara gambaran foto toraks pada penderita tuberculosis paru dengan diabetes mellitus terkontrol dan tidak terkontrol.

Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian berjudul “Profil Penderita TB paru dengan Diabetes Mellitus dihubungkan dengan Kadar Gula Darah Puasa” oleh Ely Juli Suryani/ 2007 yang menunjukkan tidak adanya hubungan yang bermakna antara kadar gula darah

dengan gambaran foto toraks denganp sebesar 0,492.

Hasil dari penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara luas lesi radiologi pada tuberkulosis paru dengan diabetes melitus terkontrol dan tidak terkontrol, hasil yangdidapat mungkin dipengaruhi oleh peneliti tidak dapat membedakan tingkat imunitas seseorang yang berbeda beda . Berat ringannya tuberkulosis paru bergantung pada faktor host, virulensi kuman dan lingkungan, menurut WHO (1997), pencetus terjadinya infeksi yang berat dikarenakan lemahnya ketahanan tubuh, disamping itu berbagai macam stress fisik dan psikis dapat menyebabkan penderita lebih rentan terkena infeksi tuberkulosis. Stress mengakibatkan hormon stress kortisol meningkat, peningkatan kortisol menghambat kerja IL-1 yang berguna untuk mengaktifkan limfosit sehingga melemahkan makrofag yang akan memudahkan kuman untuk mengadakan pembiakan.¹⁰

KESIMPULAN

Selama penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa

tidak terdapat hubungan antara gambaran foto toraks berdasarkan derajat lesi pada pasien tuberkulosis paru dengan diabetes melitus terkontrol dan tidak terkontrol dengan $p>0,05$ yaitu dengan nilai 0,131 .

SARAN

Penelitian berikutnya sebaiknya dilakukan penelitian yang berkaitan dengan factor stress dan tingkat imunitas sehingga dapat dilihat tingkat kekebalan seseorang, Kemudian penelitian berikutnya dilakukan dengan metode prospektif sehingga dapat mendapatkan data yang lebih valid dan dapat dikontrol pengobatan dan factor lainnya, Selanjutnya penelitian berikutnya sebaiknya menggunakan pemeriksaan CT scan dikarenakan tingkat spesifitas dan sensitifitas yang lebih tinggi sehingga hasil yang didapatkan lebih akurat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alsagaff, H., Mukti, A.(2002). Dasar-dasar ilmu penyakit paru. Surabaya : Airlangga University Press.
2. Amin, Zulkifli., Bahor, Asril. (2009). Tuberkulosis Paru. In

- Aru,W,S., Bambang,S., Idrus, A.,Marcelus,S,K. (eds) *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam.* (2230-31)
3. Asman, Manaf. (2008). Genetical Abnormality and Glucotoxicity in Diabetes Mellitus: The Background of Tissue Damage and Infection, Sub Bagian Metabolik Endokrinologi Bagian I Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.
 4. Bacako, F., Kacmaz, O., Cok, G., Sayner, A., Ate, M. (2001) Pulmonary Tuberculosis in Patients with Diabetes Mellitus.*Respiration.*68:595-600.
 5. Bennet, PH. (1994) Definition , Diagnosis, and Classification of Diabetes Melitus and Impaired Glucose Tolerance. In : Kahn CR , Weir GC, eds. In Joslin's Diabetes Melitus. Philadelphia. 193-200.
 6. Bhatt, K., Salgame, P. (2007) Host innate immune response to Mycobacterium tuberculosis.J Clin Immunology.27(4):347-62.
 7. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2010). *Laporan Subdit Tuberkulosis Depkes RI, 2000-2010* . jakarta.
 8. Eka Putra,Bayushi. (2010) Pengaruh Usia terhadap Prevalensi Tuberkulosis Paru pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit DR. Cipto Mangunkusumo pada Tahun 2010. FK UI.
 9. Ezung, T., Taruni, DNG., Singh, NT., Singh, THB. (2002). Pulmonary tuberculosis and Diabetes Mellitus. A study JIMA. 100:1-2.
 10. Gusti, Arlina. (2003). Kecepatan Tuberkulosis Paru pada Pasangan Suami-Istri Penderita Tuberkulosis paru yang Berobat di Bagian Paru RSUP.H. Adam Malik
 11. Guptan., Amrit., Ashok Shah.(2000). Tuberculosis & Diabetes mellitus: An Appraisal. Indian Journal of Tuberculosis.
 12. Icksan, A. G., & Luhur, R. (2008). *Radiologi Toraks Tuberculosis Paru.* (A. Pradana, Ed.) Jakarta, Indonesia: CV. Sagung Seto.

13. Irene, MS., Amanda, IA., Andrew, WN., David, RM., Susan, EM., Carole, AC., *et al.* (2000). Association of glycemia with macrovascular and microvascular complication fo type 2 diabetes. (UKPDS 35). 321:405.
14. Jagirdar, J., Zagzag D.(2004). Phatology and insight into pathogenesis of tuberculosis. In: Rom, WN., Garay, SM.,eds. Tuberculosis, Philadelphia: Lippincort William Wilkins. 323-41.
15. James, NMD.(2011). Managing Diabetes with blood glucose control.
16. Jeon, CY., Murray, MB.(2008). Diabetes melitus increases the risk of active tuberculosis: a systemic review of 13 observational studies. PloS Med.
17. Leitch, AG. (2000). Pulmonary tuberculosis clinical features. In : Seaton, A., Seaton, D., Leitch, G., eds. Crofton and Doughlas's Respiratory Disease I. London : Blackwell Science Ltd.507-27
18. Mansjoer, A., Triyanti, K., Savitri, R., Wardhani, W., Setiowulan, W. (2001). Kapita Selekta Kedokteran Edisi Ketiga Jilid Pertama. Hal.580.
19. Notoatmodjo, Soekidjo.(2010). Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: PT Rineka Cipta.
20. Nursalam. (2013). Pendidikan dalam Keperawatan. Jakarta: Salemba MedikaPerhimpunan Dokter Paru Indonesia.(2006). Tuberkulosis: Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta:Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
21. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.(2006).Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2006. Jakarta: PB PERKENI.
22. Purnomo,Hery Djagat. (2002). Gangguan Muskulo skeletal pada Penderita Diabetes Melitus di RSUP Dr.Kariadi Semarang. Masters Thesis,Program Pendidikan Pasca sarjana Universitas Diponegoro.
23. Rahmat,Kriyantono. (2006). Teknik Praktis Riset

- Komunikasi. Jakarta: PT Kencana Group.
24. Rasad, S.(2000). Tuberkulosis Paru. In : Rasad S, Kartoleksono S, Ekayuda I, eds. Radiologi Diagnostik. FK-UI. Jakarta.126-39
 25. Raviglione, MC., O'Brien, RJ.(2008). Tuberculosis. in: Fauci, AS., Braunwald, E., Kasper, DL., Hauser, SL.,Longo, DL., Jameson, JL., *et al.* Penyunting. Harrison's Principles of Internal Medicine. Edisi ke-17. USA: The McGraw-Hill Companies,Inc.h.1006-20
 26. Soeroso, L.(2004). Variasi Pemeriksaan Radiologi pada Pasien Tuberkulosis dengan Diabetes. Buku makalah seminar TB 2004. Medan : Percetakan FK-USU. 69-74.
 27. Stalenhoef, JE., Alisjahbana, B.,Nelwan, EJ.,Van, der Ven-Jongekrijg., Otenhoff, THM.,Van der Meer, JWM.,*et al.*(2008). The role of interferon gamma in the increased tuberculosis risk in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 97-103
 28. Sugiyono.(2011). Metode Penelitian Kuantitatif, kualitatif dan R&D. Bandung: Alfabeta
 29. Tanjung, A. (1998). Masalah Tuberkulosis Paru di Bagian Penyakit Dalam RS Pirngadi Medan. *Medika*,48(10): 804-10.
 30. Tuberkulosis. (2006). Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. PDPI. Jakarta.
 31. Ulrichs, T., Kauf, M.(2004). Cell mediated immune response. In: Rom WN, Garay SM, eds. Tuberculosis, Philadelphia: Lippincort Williams Wilkins.251-60.
 32. Wang, CS YC., *et al.* (2009). Impact of type diabetes on Manifestations and Treatment Outcome of Pulmonary Tuberculosis, *Epidemiology Infect.* 137:203-10
 33. World Health Organization.(2011). Global Tuberculosis Control. WHO report.
 34. World Health Organization.(2011). Non communicable disease report.

35. Yamashiro, S., Kawakami, K., Uezu, K., Kinjo, T., Miyagi, K., Nakamura, K., *et al.*(2005).Lower expression of Th1-related cytokines and inducible nitric oxide synthase in mice with streptozotocin-induced diabetes mellitus infected with mycobacterium tuberculosis. Clin Exp Immunol. 139:57-64.
36. Zubaidah, T., Aditama, TY., Priyanti, ZS., Bernida, I.(2003). Diagnosis Tuberkulosis. In : Abdullah, A., Patau, MJ., Susilo, HT.,editor. Naskah lengkap pertemuan ilmiah khusus X. FK Universitas Hassanudin/ Perjan RS dr Wahidin Sudirohusodo Makassar. 139-44