

Hubungan antara diabetes mellitus tipe 2 dengan risiko peningkatan kejadian tuberkulosis paru

R Tiara¹, A Tri²

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Indonesia

² Dosen Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Indonesia

Koresponden : Tiara Ramadhani, Email : tiaramdhni98@gmail.com

Abstrak. Diabetes Mellitus tipe 2 merupakan kelainan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) dari waktu ke waktu yang disebabkan oleh defek sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya. Penderita diabetes mellitus mengalami penurunan sistem kekebalan tubuh sehingga rentan terinfeksi oleh bakteri, salah satunya adalah *Mycobacterium tuberculosis*. Seseorang dengan diabetes mellitus tipe 2 memiliki dua sampai tiga kali risiko tinggi terkena tuberkulosis dibandingkan dengan seseorang tanpa diabetes mellitus tipe 2. Tuberkulosis dan diabetes mellitus tipe 2 masih menjadi permasalahan utama penderitaan manusia dari segi morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan diabetes mellitus tipe 2 dengan sistem kekebalan tubuh dan kejadian tuberkulosis. Metode penelitian ini menggunakan metode literatur review dan sampel penelitian didapatkan dari hasil pencarian menggunakan e-database / search engine *PubMed* dan *Science Direct*. Hasil pencarian ditemukan 1364 artikel kemudian peneliti melakukan skrining sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 6 artikel yang akan di review. Kesimpulan terdapat hubungan antara diabetes mellitus dengan sistem kekebalan tubuh host. Penderita diabetes mellitus tipe 2 mengalami penurunan sistem kekebalan tubuh sehingga rentan terinfeksi tuberkulosis.

Kata kunci : diabetes mellitus tipe 2, tuberkulosis

1. Pendahuluan

Penyakit menular merupakan penyebab utama penderitaan manusia baik dari segi morbiditas dan mortalitas. Beberapa penyebab penyakit menular diantaranya adalah infeksi virus, bakteri, dan infeksi parasit. Berdasarkan Riskesdas, 2018 insiden penyakit menular di Indonesia masih tergolong tinggi, diantaranya tuberkulosis, hepatitis, dan diare. Salah satu peningkatan kejadian penyakit menular di dunia disebabkan karena menurunnya kepekaan sistem kekebalan tubuh pada *host*. Penurunan sistem kekebalan tubuh dapat ditemui pada perokok, HIV/AIDS, dan diabetes mellitus (Ai, Ruan, Liu, dan Zhang, 2016).

Diabetes mellitus merupakan kelainan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) dari waktu ke waktu yang dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah, jantung, mata, dan ginjal. Diabetes mellitus diklasifikasikan menjadi diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes mellitus tipe 2. Prevalensi diabetes di Amerika Serikat sebesar 26,9 juta atau 8,2 % dari populasi (CDC, 2020). Menurut *International Diabetes Federation* (2019), Indonesia menduduki urutan ke 7 dengan prevalensi kasus diabetes terbanyak di dunia sebanyak 10,7 juta setelah Cina,

India, Amerika, Brazil, Mexico, dan Pakistan. Angka kejadian diabetes mellitus di Propinsi Jawa Tengah mengalami peningkatan dari tahun 2013 sampai 2018, berdasarkan Riskesdas, tahun 2013 sebesar 1,6% dan 91,16% pada tahun 2018.

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh organisme *Mycobacterium tuberculosis* berbentuk basil tahan asam yang pertumbuhannya relatif lambat. Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit infeksi penyebab kematian utama di dunia (Anaam, Alrasheedy, Alsahali, Alfadly, dan Aldhubhani, 2019). Total kasus tuberkulosis yang dilaporkan di Amerika Serikat sebesar 8.920 kasus (2,7 kasus per 100.000 orang) (CDC, 2020). Provinsi Jawa Tengah memiliki prevalensi tuberkulosis sebesar 0,36% (Riskesdas, 2018).

Seseorang dengan diabetes mellitus tipe 2 memiliki risiko tinggi terkena tuberkulosis dibandingkan dengan seseorang tanpa diabetes mellitus tipe 2. Keadaan peningkatan gula darah dan kurangnya kadar insulin secara tidak langsung dapat mempengaruhi fungsi sel kekebalan tubuh terutama makrofag dan limfosit. Fungsi kemotaksis, fagositosis, aktivasi antigen presenting sel terganggu membuat pasien rentan terhadap infeksi (Sola *et al.*, 2016). Penderita diabetes mellitus tipe 2 mengalami gangguan reaktivasi bronkial pada sistem fisiologis paru, berupa perlambatan pembersihan mikroorganisme dari sistem pernapasan dan memungkinkan penyebaran infeksi pada tubuh *host* (Ahmed, *et al.*, 2017).

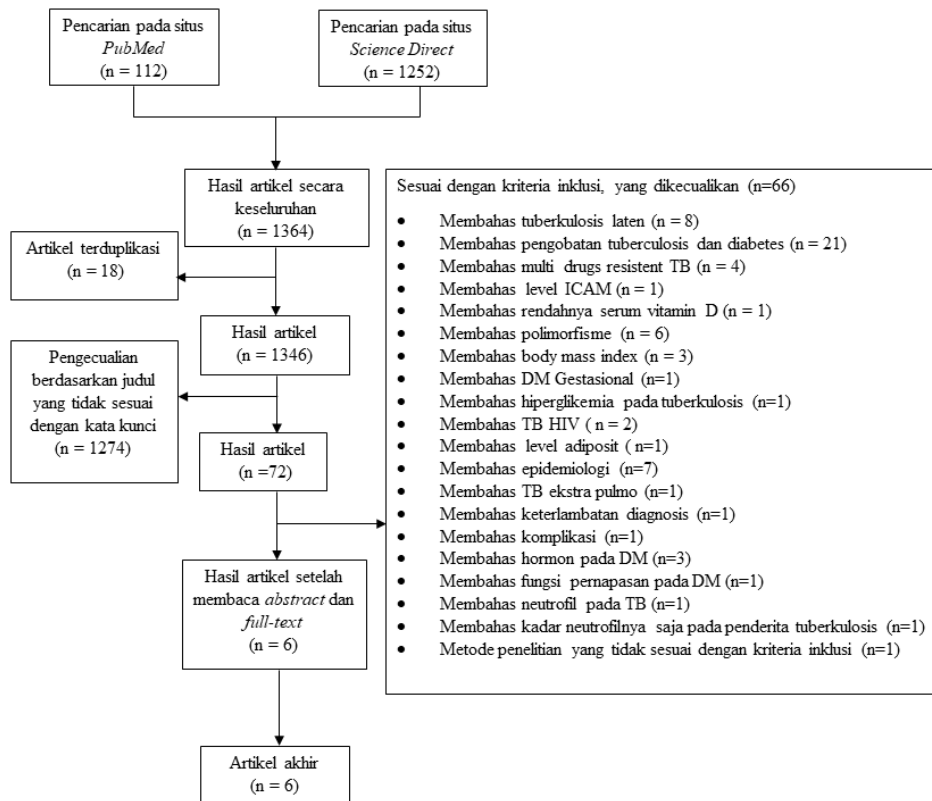
Penelitian yang dilakukan oleh Anam *et al.* (2019) mengenai tingkat dan faktor risiko tuberkulosis di Yemen didapatkan hasil bahwa diabetes mellitus tipe 2 memiliki risiko tinggi terhadap kejadian tuberkulosis berulang sebanyak 25,8% ($p < 0.001$). Penelitian lain yang dilakukan oleh Ahmed *et al.* (2017) mengenai hubungan antara tuberkulosis paru dan diabetes mellitus tipe 2 pada pasien sudah menunjukkan hasil bahwa diabetes mellitus secara signifikan berhubungan dengan faktor peningkatan tuberkulosis ($p = 0.000$).

2. Metode

Desain penelitian ini adalah *Literatur review*. Pencarian literatur dari beberapa *e-database / search engine* yaitu *PubMed* dan *Science Direct* dengan kata kunci ("*association*" OR "*relationship*") AND ("*diabetes mellitus*" OR "*type 2 diabetes mellitus*" OR "*non insulin dependent diabetes mellitus*") AND ("*tuberculosis*" OR "*tuberculoses*" OR "*Mycobacterium tuberculosis infection*").

Dalam penelitian ini penulis menetapkan kriteria definisi operasional diabetes mellitus adalah kelainan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia, dan peningkatan HbA1c >6.5 % dengan mengambil populasi sampel berusia >18 tahun. Penulis menetapkan kriteria definisi operasional tuberkulosis paru adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* didiagnosis melalui pemeriksaan kultur dan ditemukan hasil BTA positif. Pemilihan literatur menggunakan artikel berbahasa Inggris atau bahasa Indonesia dengan desain studi penelitian observasional (*cross sectional*, *case control*, atau *cohort*), artikel review dan membahas tentang sistem kekebalan tubuh pada diabetes mellitus tipe 2 dan tuberkulosis dengan limitasi publikasi artikel dalam kurun waktu 2015-2020. Penulis mengeksklusi artikel yang membahas mengenai diabetes mellitus tipe 1 dan tuberkulosis laten.

Pencarian abstrak artikel dengan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses*). Setelah mendapatkan artikel sesuai dengan kriteria inklusi yang diinginkan peneliti meringkas atau menganalisis data hasil studi secara kualitatif atau naratif.



Gambar 1. Flowchart PRISMA.

3. Hasil dan pembahasan

Penelitian ini dilakukan berdasarkan hasil penelusuran artikel melalui *PubMed* dan *Science Direct* sesuai dengan kata kunci. Ditemukan 112 artikel dari *PubMed* dan 1252 artikel dari *Science Direct*, dengan total artikel adalah 1364 artikel. Enam studi tersisa setelah penyaringan teks lengkap menggunakan kriteria kelayakan, yang merupakan studi dari Ahmed Mona, Omer Ibtihal, Osman Sannaaa MA, Abakur-Ahmad, 2017; Kumar *et al.*, 2017; Kumar Nathella dan Babu, 2017; Wang *et al.*, 2018; Rao *et al.*, 2019; Sharma, 2019.

Tabel 1. Karakteristik dan Hasil Penelitian.

Penelitian (tahun)	Judul	Metode penelitian	Kriteria inklusi	Hasil
Ahmed Mona, 2017	Association between Pulmonary Tuberculosis and Type 2 Diabetes in Sudanese Patients	Case control	Spesimen sputum dahak diambil dari peserta dengan rata – rata usia antara 20 sampai 49 tahun.	Dari 120 spesimen sputum, didapatkan hasil yang signifikan secara statistik (p=0.000) kejadian tuberkulosis pada seseorang dengan diabetes mellitus tipe 2 (n=12) dan seseorang tanpa diabetes mellitus tipe 2 (n=8).
Sharma, 2019	Diabetes and respiratory system including tuberculosis	Review artikel	Penelitian membahas tentang sistem kekebalan tubuh pada diabetes mellitus	Terdapat peningkatan 3 kali lipat risiko tuberkulosis dengan diabetes mellitus tipe 2 dan lebih tinggi pada diabetes mellitus dengan hiperglikemia

	challenges		dan tuberculosis.	tidak terkontrol.
Rao <i>et al.</i> , 2019	Impact of diabetes on mechanisms of immunity against <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Review artikel	Penelitian membahas tentang sistem kekebalan tubuh pada diabetes mellitus dan tuberculosis.	Pada pasien komorbid TB-DM, ditemukan penurunan fungsi makrofag, monosit dan neutrofil, namun terjadi peningkatan kadar sitokin Th1, Th17, Th2 dan ekspresi CCR2.
Wang <i>et al.</i> , 2018	T Cell Profile was Altered in Pulmonary Tuberculosis Patients with Type 2 Diabetes	Cross sectional	Peneliti mengambil 46 sampel dengan rata – rata usia antara 32 hingga 58 tahun.	Peningkatan sel Th2, Th17, frekuensi sel T CD8+ secara bermakna, namun peningkatan kadar Th1 tidak terlalu memberi dampak yang signifikan.
Kumar <i>et al.</i> , 2017	Heightened circulating levels of antimicrobial peptides in tuberculosis —Diabetes comorbidity and reversal upon treatment	Cross sectional	Penelitian mengambil 170 sampel. Diagnosis tuberculosis paru aktif didasarkan atas kultur positif <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Diabetes mellitus didiagnosis berdasarkan tes toleransi glukosa darah atau kadar HbA1c, sesuai dengan kriteria yang ditetapkan oleh WHO.	Peningkatan kadar AMP menunjukkan hubungan positif dengan kadar HbA1c dan glukosa darah puasa.
Kumar Nathella dan Babu, 2017	Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis	Review artikel	Penelitian membahas tentang sistem kekebalan tubuh pada diabetes mellitus dan tuberculosis, dengan mereview 13 studi metanalisis, 4 studi prospektif, 16 studi retrospektif, dan 17 studi <i>case control</i> .	Pada diabetes mellitus tipe 2 menunjukkan penurunan fungsi makrofag, sel dendritik, neutrofil, serta terjadi peningkatan ekspresi CCR2, sel NK, sitokin sel Th1, Th17, Th2, dan kadar AMP.

Tuberkulosis merupakan suatu penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (Churchyard *et al.*, 2017, Singer-Leshinsky, 2016, dan Dunn, Starke dan Revell, 2016). Faktor yang dapat meningkatkan risiko tuberkulosis yaitu malnutrisi yang dapat merusak sistem kekebalan, dan kondisi lain yang kurang umum seperti HIV, diabetes mellitus, gagal ginjal kronis yang disertai hemodialisis (Glaziou, Floyd dan Raviglione, 2018).

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolik kompleks yang dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit mikrovaskuler dan makrovaskuler oleh karena defek sekresi insulin, menurunnya

sensitivitas atau aksi insulin, atau keduanya dengan gambaran klinis utama adalah hiperglikemia kronis. Latar belakang genetik, gaya hidup berkontribusi pada peningkatan pandemik diabetes mellitus tipe 2. Perbedaan jenis kelamin antara laki-laki dan perempuan juga berpengaruh terhadap pandemik diabetes mellitus tipe 2. Hal tersebut didasarkan atas nutrisi, gaya hidup, dan obesitas. Obesitas adalah faktor risiko utama pada diabetes mellitus tipe 2 (Martinez, Sherling dan Holley, 2019). Diabetes mellitus dikaitkan dengan kerentanan terhadap semua infeksi (Kumar *et al.*, 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Ugarte-Gill (2019) prevalensi diabetes mellitus tipe 2 telah meningkat di daerah-daerah yang juga memiliki kejadian tuberkulosis yang tinggi atau merupakan daerah endemik tuberkulosis.

Kadar glukosa darah yang tinggi pada penderita diabetes mellitus dianggap sebagai faktor penting dalam kerentanan terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* karena dapat mempengaruhi sistem kekebalan tubuh bawaan dan sistem kekebalan tubuh adaptif. Dalam kondisi fisiologi, sistem kekebalan tubuh yang baik akan melawan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* sehingga tidak menimbulkan penyakit. Mekanisme aktivasi monosit dan makrofag setelah pengenalan patogen terjadi begitu cepat. Makrofag bersama sel dendritik akan memfagositosis lalu membawa ke kelenjar getah bening regional untuk aktivasi sel T naif dan mengawali respon imunitas seluler (Torres, Herrera, Fabian-San-Miguel, dan Gonzalez, 2019). Makrofag menghasilkan enzim proteolitik dan sitokin yang selanjutnya akan mendegradasi bakteri, melepaskan interleukin-12 (IL-12), dan menarik sel T yang memicu respon imun yang dimediasi sel. Limfosit T CD4⁺ melepaskan interferon gamma (IFN- γ) mengakibatkan fagositosis lebih lanjut. Interferon gamma (IFN- γ) memandu untuk pelepasan tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α), pembentukan granuloma, dan membatasi replikasi bakteri. Pasien dengan sistem kekebalan yang buruk pada infeksi awal dapat menyebabkan tuberkulosis primer aktif karena pembentukan granuloma yang kurang optimal (Singer-Leshinsky, 2016).

Hasil penelitian yang dijelaskan oleh Ahmed Mona, Omer Ibtihal, Osman Sannaaa MA, Abakur-Ahmad, 2017 dan Sharma, 2019 bahwa diabetes mellitus tipe 2 meningkatkan risiko kejadian tuberkulosis 3 kali lipat, hal ini meningkat signifikan secara statistik. Pasien dengan diabetes yang tidak terkontrol berisiko lebih tinggi berkembang tuberkulosis dibandingkan dengan mereka yang memiliki kontrol glikemik yang baik. Dampak dari diabetes mellitus tipe 2 merusak fungsi makrofag, limfosit, monosit yang mempengaruhi fungsi kemosistaksis, fagositosis, presentasi antigen, dan aktivasi sel. Diabetes juga mempengaruhi pengobatan tuberkulosis dengan kegagalan pengobatan, peningkatan risiko perkembangan tuberkulosis yang resisten terhadap berbagai obat, dan kerentanan terhadap infeksi ulang. Lebih lanjut, aktivitas bakterisidal dan farmakokinetik dari obat antituberkulosis juga dapat berubah karena kondisi diabetes mellitus. Dilaporkan bahwa konsentrasi obat rifampisin, ketika diresepkan untuk pasien diabetes dengan tuberkulosis secara bersamaan, sekitar 50% lebih rendah dibandingkan mereka yang tidak. Selain itu, kadar rifampisin serum yang lebih rendah dikaitkan dengan peningkatan kadar glukosa darah yang semakin memburuk, oleh karena itu apakah peningkatan dosis rifampisin diperlukan dalam kasus ini memerlukan penelitian lebih lanjut.

Menurut Kumar *et al.*, 2017; Kumar Nathella dan Babu, 2017; Wang *et al.*, 2018; Rao *et al.*, 2019 makrofag pasien diabetes mellitus tipe 2 menunjukkan aktivitas fagositik yang rendah diikuti penurunan fungsinya untuk presentasi antigen. Berkurangnya jumlah sel dendritik dan penundaan aktivasi sel T naif oleh sel dendritik memungkinkan terjadinya keterlambatan mekanisme sistem kekebalan tubuh yang dimediasi sel T. Peran neutrofil yang bertugas sebagai fagositosis dini patogen mengalami kemunduran. Selain itu, ekspresi reseptor kemokin tipe C-C 2 (CCR2) lebih tinggi pada pasien tuberkulosis dengan diabetes mellitus yang dapat menahan monosit diabetik ke tempat infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Hal tersebut akan mempengaruhi kapasitas migrasi monosit ke paru-paru. Sel natural killer (NK) merupakan limfosit sirkulasi granula besar, yang direkrut ke tempat infeksi bakteri untuk mengenali dan menghancurkan sel inang yang terinfeksi. Sel natural killer (NK) dianggap memainkan peran penting dalam pertahanan tubuh melawan infeksi mikrobakteri. Sel NK darah tepi pada pasien tuberkulosis dengan atau tanpa diabetes mellitus meningkat secara signifikan dibandingkan dengan pasien diabetes tanpa tuberkulosis. Peptida antimikroba (AMP) adalah komponen penting dari sistem kekebalan tubuh bawaan terhadap patogen dan diekspresikan terutama

oleh sel fagositik, di mana mereka mengerahkan aktivitas untuk melawan patogen yang tertelan sel fagosit. Penderita tuberkulosis dengan komorbid diabetes mellitus dikaitkan dengan peningkatan kadar AMP yang nyata menunjukkan hubungan positif dengan kadar HbA1c dan glukosa darah puasa. Glukosa darah yang tinggi menimbulkan pergeseran kondisi tubuh pada awalnya antiinflamasi menjadi kondisi proinflamasi. Keadaan ini akan menginduksi jumlah sel T helper tipe 1 (Th1), sel T helper tipe 17 (Th17), sel T helper tipe 2 (Th2) meningkat. Sel T helper yang meningkat diikuti dengan peningkatan produksi sitokin dalam sirkulasi seperti sitokin dari Th1 (TNF- α , dan IFN- γ dan IL-2), sitokin dari Th2 (IL-5) dan sitokin dari Th17 (IL-17). Sel T CD8⁺ yang berperan sebagai efek proteksi dalam respon imun antituberkulosis meningkat. Walaupun terjadi peningkatan kadar sel T helper 1 (Th1), sel T helper tipe 17 (Th17), sel T helper tipe 2 (Th2) tubuh tetap tidak adekuat melawan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* karena buruknya aktivitas sel imun bawaan yang merupakan benteng pertahanan pertama dapat melemahkan tubuh dalam mencegah infeksi.

4. Simpulan dan saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa diabetes mellitus tipe 2 dapat memengaruhi sistem kekebalan tubuh *host*. Terjadi penurunan pertahanan sistem kekebalan tubuh penderita diabetes mellitus tipe 2. Buruknya sistem kekebalan tubuh penderita diabetes mellitus tipe 2 membuat tubuh rentan terserang komplikasi infeksi sekunder yaitu tuberkulosis paru. Diharapkan pada penelitian selanjutnya membahas mengenai pengobatan, efek pengobatan terhadap sistem kekebalan tubuh *host*, dan efek pengobatan terhadap kejadian tuberkulosis paru dengan komorbiditas diabetes mellitus tipe 2. Perlu dikaji lebih lanjut lagi mekanisme interaksi sel dan sitokin dalam hubungan diabetes mellitus tipe 2 dengan tuberkulosis paru.

Daftar pustaka

- [1] Ahmed Mona, Omer Ibtihal, Osman Sannaaa MA, dan Abakur-Ahmad E 2017. Association between Pulmonary Tuberculosis and Type 2 Diabetes in Sudanese Patients Mona. *International Journal of Mycobacteriology*. 6(1):97–101.
- [2] Ai JW, Ruan QL, Liu QH, dan Zhang WH. 2016. Updates on The Risk Factors for Latent Tuberculosis Reactivation and Their Managements. *Emerging Microbes & Infections*. 10th ed. doi:10.1038.
- [3] Anaam MS, Alrasheedy AA, Alsahali S, Alfadly SO, dan Aldhubhani AH. 2019. Rate and Risk Factors of Recurrent Tuberculosis in Yemen: a 5-Year Prospective Study. *Infectious Diseases*. 0:1–9.
- [4] CDC. 2020. Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets — Worldwide, 2018. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Repor*. 69(11):281–85.
- [5] CDC. 2020. National Diabetes Statistics Report. National Diabetes Statistics Report. Vol 2.
- [6] Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustomjee R, Gandhi N, Mathema B, dan Cardenas V. 2017. What We Know about Tuberculosis Transmission: An Overview. *Journal of Infectious Diseases*. Suppl 6:S629–S35.
- [7] Don J, Cnor BR, dan Faan CNEN. 2016. The Purpose, Process, and Methods of Writing a Literature Review. *Association of Registered Nurses*. 103(3):265–69.
- [8] Glaziou P, Floyd K, dan Raviglione MC. 2018. Global Epidemiology of Tuberculosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 39(3):271–85.
- [9] International Diabetes Federation. 2019. *IDF Diabetes Atlas Regional Factsheet 9th Edition*. 1–14.
- [10] Kumar Nathella P, dan Babu S. 2017. Influence of Diabetes Mellitus on Immunity to Human Tuberculosis. *Immunology*. 152(1):13–24.
- [11] Kumar Nathella P, Moideen K, Bhootra Y, Nancy A, Viswanathan V, Shruthi BS, dan Babu S. 2018. Elevated Circulating Levels of Monocyte Activation Markers among Tuberculosis Patients with Diabetes Comorbidity. *Immunology*. 156(3):249–58.

- [12] Kumar Nathella Pavan, Moideen K, Viswanathan V, Sivakumar S, Menon PA, Kornfeld H, dan Babu S. 2017. Heightened Circulating Levels of Antimicrobial Peptides in Tuberculosis — Diabetes Comorbidity and Reversal Upon Treatment. *PLoS Medicine*. 1–14. doi:10.1371.
- [13] Martinez LC, Sherling D, dan Holley A. 2019. The Screening and Prevention of Diabetes Mellitus. *Primary Care - Clinics in Office Practice*. 46(1):1–12.
- [14] Rao S, Rahim M, Iqbal K, Haroon F, dan Hasan Z. 2019. Impact of Diabetes on Mechanisms of Immunity Against Mycobacterium Tuberculosis. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 69(1):94–98.
- [15] Riskesdas. 2013. Laporan Provinsi Jawa Tengah Riskesdas 2013. 1–380.
- [16] Riskesdas. 2018. Laporan Provinsi Jawa Tengah Riskesdas 2018. Kementerian Kesehatan RI.
- [17] Sharma JK. 2019. Diabetes and Respiratory System Including Tuberculosis - Challenges. *Indian Journal of Tuberculosis*. 66(4):533–38.
- [18] Singer-Leshinsky S. 2016. Pulmonary Tuberculosis: Improving Diagnosis and Management. *Journal of the American Academy of Physician Assistant*. 29(2):20–25.
- [19] Sola E, Rivera C, Mangual M, Martinez J, Rivera K, dan Fernandez R. 2016. Diabetes Mellitus: An Important Risk Factor for Reactivation of Tuberculosis. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports*. 1–4. doi:10.1530.
- [20] Torres M, Herrera M.T, Fabian Sanmiguel G, dan Gonzalez Y. 2019. The Intracellular Growth of *M. tuberculosis* is More Associated with High Glucose Levels than with Impaired Responses of Monocytes from T2D Patients. *Journal of Immunology Research*. doi:10.1155.
- [21] Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, Ronacher K, Malherbe ST, Cioboata R, Llontop JC, dan Van Crevel R. 2019. Diabetes Mellitus among Pulmonary Tuberculosis Patients from Four TB-Endemic Countries. The TANDEM Study.
- [22] Wang X, Ma A, Han X, Chen L, Liang H, Litifu A, dan Xue F. 2018. T Cell Profile was Altered in Pulmonary Tuberculosis Patients with Type 2 Diabetes. *Medical Science Monitor*. 24:636–42.