

**DIABETES MELLITUS SEBAGAI SALAH SATU FAKTOR RISIKO TERJADINYA
TUBERKULOSIS: LAPORAN KASUS PADA PEREMPUAN 60 TAHUN RIWAYAT
DIABETES MELLITUS DENGAN DIAGNOSA TUBERKULOSIS PARU
KASUS BARU**

Olivia Bunga Putri^{1*}

¹Puskesmas Grogol Kabupaten Sukoharjo

*) Email Korespondensi: oliviabunga91@gmail.com

Abstract: Diabetes Mellitus as One of The Risk Factors for Tuberculosis: Case Report of a 60-year-old Women with A History of Diabetes Mellitus and Newly Diagnosed Case of Pulmonary Tuberculosis. Tuberculosis and diabetes mellitus are global health problems with a high prevalence and cause various morbidity and mortality. Diabetes mellitus is a risk factor for tuberculosis infection, while tuberculosis itself can trigger or worsen hyperglycemic conditions. This article reports a case of an elderly woman aged 60 years who came to a primary health care facility with a persistent cough for 1 month, accompanied by other classic symptoms of tuberculosis such as anorexia, night sweats, and weight loss. The molecular rapid test results for tuberculosis were positive. In addition, the patient was also diagnosed as having diabetes mellitus from the blood sugar examination at the time. Diabetes in tuberculosis patients is associated with treatment failure and the incidence of tuberculosis relapse, so concurrent management of tuberculosis and diabetes is necessary to improve the overall outcome.

Keywords: *diabetes mellitus, risk factors, Tuberculosis*

Abstrak: Diabetes Mellitus Sebagai Salah Satu Faktor Risiko Terjadinya Tuberkulosis: Laporan Kasus Pada Perempuan 60 Tahun Riwayat Diabetes Mellitus Dengan Diagnosis Tuberkulosis Paru Kasus Baru. Tuberkulosis dan diabetes mellitus merupakan masalah kesehatan global dengan prevalensi yang tinggi serta menyebabkan berbagai morbiditas dan mortalitas. Diabetes mellitus merupakan faktor risiko untuk infeksi tuberkulosis, sementara tuberkulosis sendiri dapat mencetuskan atau memperburuk kondisi hiperglikemia. Artikel ini melaporkan sebuah kasus berupa perempuan lansia usia 60 tahun yang datang ke fasilitas layanan kesehatan primer dengan batuk persisten selama 1 bulan, disertai gejala klasik tuberkulosis lainnya seperti anoreksia, keringat malam, dan penurunan berat badan. Hasil tes cepat molekular untuk tuberkulosis memberikan hasil positif. Selain itu, pasien juga didiagnosis memiliki diabetes mellitus dari pemeriksaan gula darah sewaktu. Diabetes pada pasien tuberkulosis terkait dengan kegagalan terapi dan kejadian relaps tuberkulosis, sehingga diperlukan manajemen konkuren tuberkulosis dan diabetes untuk memperbaiki *outcome* secara keseluruhan.

Kata kunci: *diabetes mellitus, faktor risiko, Tuberkulosis*

PENDAHULUAN

Penyakit tuberkulosis (TB) telah menyebabkan lebih banyak kematian dalam 200 tahun terakhir daripada

penyakit infeksius lainnya (Heemskerck et al., 2015). Estimasi insidensi TB pada tahun 2017 adalah sebesar 10 juta kasus dengan kematian 1,57 juta jiwa.

Jumlah kasus TB dan insidensi penyakit paling tinggi pada regio Asia Tenggara dan Afrika. Faktor malnutrisi dan kemiskinan, diperkirakan menjadi pencetus epidemik pada regio ini. Kasus tuberkulosis dengan resistensi rifampisin atau MDR (*multidrug-resistant*) (resisten pada setidaknya isoniazid dan rifampisin) menyusun 5,6% dari semua kasus baru dan lama tuberkulosis (MacNeil et al., 2019). Di Indonesia sendiri, prevalensi TB pada penduduk usia 15 tahun atau lebih adalah 759 per 100.000 penduduk, dengan variasi signifikan prevalensi TB pada berbagai area geografis, paling tinggi di Pulau Sumatera (Noviyani et al., 2021). Dengan estimasi 1.017.378 kasus TB aktif baru pada tahun 2015, TB bukan hanya menjadi masalah kesehatan, tetapi juga menempatkan beban ekonomi yang luar biasa (\pm 6,9 miliar dolar) pada sistem kesehatan di Indonesia (Collins et al., 2017).

Pada tahun 2017, sekitar 462 juta individu (6,28% populasi dunia) memiliki diabetes mellitus (DM) tipe 2, dengan prevalensi 6.059 kasus per 100.000 penduduk. Lebih dari 1 juta kematian setiap tahunnya disebabkan oleh diabetes, menjadikan diabetes sebagai penyebab mortalitas tertinggi nomor sembilan di dunia (Khan et al., 2020). Jumlah individu dengan DM diproyeksikan akan mencapai 642 juta jiwa pada tahun 2040. Pertumbuhan epidemik diabetes mellitus merupakan salah satu masalah kesehatan global mayor. Peningkatan epidemik DM ini dapat berkontribusi terhadap peningkatan kasus TB. Berbagai studi telah melaporkan hubungan yang kuat antara DM dan TB aktif (Al-Rifai et al., 2017). Diperkirakan bahwa 15% dari kasus TB global berkaitan dengan DM (WHO, 2021). Berdasarkan kajian sistematis terbaru, DM meningkatkan risiko TB aktif sebesar 3,11 kali lipat dan TB laten sebesar 1,18 kali lipat (Jeon & Murray, 2008; Lee et al., 2017).

Peningkatan prevalensi DM merupakan ancaman potensial untuk kontrol TB. Selain meningkatkan risiko

TB, DM yang tidak terkontrol juga menyebabkan efek yang negatif pada terapi TB (Riza et al., 2014). Laporan kasus ini mendeskripsikan diagnosa TB paru kasus baru pada seorang perempuan lansia berusia 60 tahun dengan diabetes mellitus tipe 2.

METODE

Seorang perempuan usia 60 tahun datang ke Puskesmas dengan keluhan batuk sejak kurang lebih 1 bulan yang lalu. Batuk disertai dahak berwarna kuning kental, darah pada dahak disangkal. Keluhan dirasakan terus menerus dan tidak berkurang saat istirahat. Pasien juga merasakan demam hilang timbul, nafsu makan berkurang, dan berkeringat saat malam hari walaupun tidak beraktivitas. Pasien juga mengalami penurunan berat badan kurang lebih 5kg dalam 1 bulan terakhir. 2 minggu sebelum ke Puskesmas, pasien sudah pernah berobat ke praktek dokter mandiri swasta dengan keluhan serupa dan diberi obat berupa antibiotik dan obat batuk yang harus diminum selama 5 hari namun tidak kunjung sembuh. 1 minggu setelahnya, pasien berobat ke Puskesmas dan dicek laboratorium didapatkan leukositosis, peningkatan gula darah sewaktu 480mg/dl dan TCM (Mtb Detected Low, Riff Resistance Not Detected). 5 hari setelahnya, pasien kontrol kembali ke Puskesmas dan didiagnosa TB Paru Kasus Baru dengan riwayat penyakit penyerta Diabetes Mellitus Tipe 2. Pada saat itu juga, pasien diberikan terapi OAT di puskesmas dan dilakukan rujukan ke Rumah Sakit untuk terapi Diabetes Mellitus pada TB Paru.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Gejala yang paling sering terjadi pada tuberkulosis aktif meliputi demam, anoreksia atau penurunan nafsu makan, penurunan berat badan, keringat malam, anemia, dan batuk persisten (>14 hari), biasanya produktif berupa batuk purulen dan/atau sputum bercampur darah. Kadang-kadang,

pasien mengeluhkan nyeri dada terlokalisir akibat adanya inflamasi pleura. Pada penyakit paru ekstensif, pasien juga dapat mengeluhkan sesak napas. Hemoptisis biasanya merupakan akibat dari kavitas sehingga menyebabkan erosi pada pembuluh darah pulmoner. Pemeriksaan fisik pada infeksi TB tidak spesifik. Pada sebagian besar kasus, auskultasi seringkali tidak menunjukkan adanya suara napas patologikal apapun, atau dapat terdengar ronchi, mengi, dan suara napas bronkial (atau disebut sebagai amforik apabila terkait dengan pergerakan udara dalam kavitas) (Loddenkemper et al., 2016). Manifestasi klinis TB ini sesuai pada pasien dalam kasus, dimana pasien mengeluhkan batuk berdahak yang persisten selama 1 bulan, disertai demam intermiten, anoreksia, keringat malam, serta penurunan berat badan. Pemeriksaan fisik abnormal hanya dijumpai pada auskultasi dimana terdengar ronchi. Adanya manifestasi klinis yang khas dan hasil TCM (Tes Cepat Molekular) positif menjadi dasar pemberian obat anti tuberkulosis pada pasien. Karena pemeriksaan dilakukan pada layanan kesehatan primer (puskesmas), maka tidak dapat dilakukan pencitraan radiologis toraks.

Pada kasus, pasien juga memiliki diabetes mellitus tipe 2. Kajian sistematis mengenai skrining bidireksional untuk komorbiditas TB-DM melaporkan tingginya prevalensi DM pada pasien TB, berkisar antara 1,9% - 35%, sementara prevalensi TB pada pasien DM berkisar antara 1,7% - 3,6% (Jeon et al., 2010). Studi pada negara berpenghasilan menengah dan tinggi memaparkan bahwa diabetes meningkatkan risiko infeksi TB. Diabetes tidak terkontrol dapat mengganggu respon imun yang dimediasi oleh sel (*cell-mediated immune response*). Kondisi hiperglikemia memberikan lingkungan yang baik bagi pertumbuhan bakterial serta meningkatkan virulensi berbagai mikroorganisme (Faurholt-Jepsen et al., 2011). Penurunan

imunitas seluler terjadi akibat reduksi jumlah limfosit T serta penurunan jumlah dan fungsi neutrofil. Pasien diabetes menunjukkan reduksi tingkat produksi dan respon sitokin TH 1 (*T-helper 1*), yaitu *tumor necrosis factor* (TNF-alfa dan TNF-beta), interleukin-1, dan interleukin-6 dibandingkan dengan nondiabetes. Kerentanan pasien diabetes terhadap infeksi TB terjadi paling utama akibat dari penurunan jumlah dan fungsi limfosit T, khususnya inhibisi sitokin T1 terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Disfungsi makrofag pada pasien diabetes menyebabkan gangguan produksi ROS (*reactive oxygen species*) serta fungsi fagositik dan kemotaktik. Kemotaksis monosit juga terganggu pada pasien diabetes. Hiperglikemia memperburuk kekuatan *respiratory burst* untuk mengeluarkan patogen (Yorke et al., 2017).

Respon *stress* terhadap infeksi juga berperan dalam menyebabkan disglukemia, sebuah kondisi yang dimediasi oleh efek interleukin-1, interleukin-6, dan TNF-alfa. Hubungan temporal ini telah ditunjukkan pada berbagai studi dimana antara 19% - 42,6% pasien TB aktif diketahui memiliki gangguan toleransi glukosa atau diabetes, dengan reduksi signifikan atau refresi komplisit setelah terapi. TB juga dapat menyebabkan pankreatitis TB dan hipofungsi endokrin pankreas yang dapat menjadi kausa dari diabetes onset baru atau perburukan kontrol diabetes (Yorke et al., 2017). Patogenesis ini menekankan adanya hubungan bidireksional antara TB dan DM, dimana DM bukan hanya menjadi faktor risiko TB, tetapi TB juga dapat mencetuskan atau memperburuk kondisi hiperglikemia.

Tuberkulosis aktif pada pasien diabetes mellitus mungkin menunjukkan tanda dan gejala yang atipikal. Progres TB pada pasien DM mungkin lebih cepat, dengan gejala sistemik dan keluhan pada dada yang lebih sering dan prominen. Hemoptisis dan demam lebih sering dikeluhkan oleh pasien TB

dengan DM dibandingkan dengan TB tanpa DM. Keparahan saat presentasi klinis pertama kali tampaknya terkait dengan derajat hiperglikemia yang tidak terkontrol. Komorbid TB dan DM juga dikaitkan dengan derajat apusan (*smear*) yang lebih tinggi dan positività kultur sputum. Efek DM terhadap pencitraan toraks TB masih inkonsisten. Beberapa studi menunjukkan peningkatan keterlibatan lobus paru bawah dibandingkan dengan pasien non-diabetes. Konsolidasi dan kavitas juga tampaknya lebih sering dijumpai pada pasien TB dengan komorbid DM (Yan et al., 2019; Yorke et al., 2017).

Tuberkulosis paru menyusun 70-80% kasus tuberkulosis secara keseluruhan. Adanya defek pada sistem imun, misalnya pada kasus TB dengan HIV-AIDS, memfasilitasi penyebaran hematogen *Mtb*, yang merupakan predisposisi TB ekstrapulmonal. Hal ini berbeda pada pasien TB-DM, dimana pasien lebih sering datang dengan TB pulmoner dibandingkan dengan TB ekstrapulmoner. Adanya hiper-reaktivitas respon imun yang dimediasi sel terhadap *Mtb* pada pasien DM mungkin suboptimal untuk mencegah pertumbuhan *Mtb* di dalam paru-paru, tetapi cukup efektif untuk mencegah diseminasi dan reaktivasi *Mtb* di tempat lain. *Mtb* menginduksi imunitas yang diperantarai sel yang mengarah pada pembentukan granuloma paru (tuberkel). Granuloma awalnya membatasi pertumbuhan *Mtb*, tetapi pada inang di mana *Mtb* terus bereplikasi, struktur ini mengalami kaseasi sentral disertai ruptur dan tumpahnya ribuan basil viabel ke saluran napas. TB kavitas ini dikaitkan dengan positività hasil apusan sputum. Pasien TB-DM lebih mungkin mengalami TB kavitas dibandingkan dengan DM tanpa TB yang disertai dengan jumlah basil *Mtb* yang lebih tinggi dalam sputum (Restrepo, 2016).

Diabetes terkait dengan risiko kegagalan terapi tuberkulosis atau relaps, kegagalan konversi kultur sputum pada bulan ke-2 dan bulan ke-6

terapi, dan kematian pada pasien tuberkulosis, terutama pasien tuberkulosis pulmoner. Beberapa mekanisme yang dapat menjelaskan dampak negatif DM terhadap *outcome* terapi TB antara lain perubahan respon imunologis, peningkatan resistensi insulin akibat obat anti tuberkulosis (terutama Rifampisin), dan defek pada imunitas akibat penyakit diabetes itu sendiri. Kajian sistematis dan meta-analisis terbaru oleh Gautam et al. mengenai dampak DM terhadap terapi TB pada populasi Asia Selatan menunjukkan bahwa pasien TB-DM mengalami peningkatan risiko mortalitas sebanyak 1,74 kali dan risiko kegagalan terapi TB 1,65 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien TB tanpa komorbid DM (Gautam et al., 2021). Temuan ini juga serupa dengan kajian sistematis sebelumnya oleh Baker et al (Baker et al., 2011) dan studi prospektif oleh Jiménez-Corona et al (Jiménez-Corona et al., 2013) dimana pasien TB-DM memiliki peningkatan risiko kegagalan terapi, kematian, dan relaps. Pasien DM empat kali lebih mungkin untuk mengalami relaps TB dibandingkan pasien tanpa DM. Pasien dapat mengalami relaps melalui salah satu dari 2 jalur berikut: pasien sudah sembuh tetapi mengalami rekurensi dari infeksi sebelumnya, atau pasien mengalami re-infeksi dengan *strain* TB yang baru. Peningkatan risiko rekurensi ini konsisten dengan bukti-bukti yang menunjukkan bahwa pasien DM mengalami peningkatan risiko untuk penyakit TB. Selain itu, paparan TB pada fasilitas kesehatan, mungkin berkontribusi terhadap risiko re-infeksi pada pasien DM akibat kunjungan berulang ke fasilitas pelayanan kesehatan untuk manajemen diabetes (Baker et al., 2011).

Skruing rutin diabetes mellitus pada semua pasien dewasa dengan tuberkulosis aktif direkomendasikan untuk sebagian besar negara dan kondisi. Apabila sumber daya tidak adekuat, maka perlu dilakukan skruing yang ditargetkan untuk sub-grup

tertentu dan tidak untuk semua pasien TB. Secara umum, sub-grup pasien TB berikut perlu dilakukan skrining DM: pasien berusia 40 tahun ke atas, pasien *overweight* atau obesitas, pasien dengan riwayat keluarga DM, pasien dengan kebiasaan konsumsi alkohol berlebihan, dan pasien yang sebelumnya memiliki DM gestasional atau pre-DM. Pendekatan skrining harus distandarisasi dan sebaiknya dilakukan pada saat diagnosis TB pertama kali. Langkah pertama adalah menanyakan kepada pasien TB apakah sudah memiliki DM, dan pada pasien yang tidak memiliki DM, skrining dilakukan menggunakan glukosa darah. Pertama, dilakukan uji Glukosa Darah Sewaktu (RBG / *Random Blood Glucose*) dan setiap pasien yang glukosa plasmanya $\geq 6,1$ mmol/l (≥ 110 mg/dl) berisiko terkena DM dan harus menjalani tes kedua. Tes kedua adalah tes Glukosa Darah Puasa (FBG / *Fasting Blood Glucose*) atau tes HbA1c. DM dapat didiagnosis jika HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/l) atau glukosa darah puasa ≥ 7 mmol/l (≥ 126 mg/dl). Kedua tes abnormal ini harus dikonfirmasi ketika pengobatan TB selesai untuk menghindari pelabelan seumur hidup yang tidak perlu pada pasien sebagai penderita DM. Pasien TB dengan DM yang sudah diketahui sebelumnya juga harus menjalani tes FBG atau HbA1c tunggal untuk menilai kontrol glikemik (Yan et al., 2019). Pada pasien dalam kasus, skrining gula darah sewaktu dilakukan pada awal presentasi bersamaan dengan uji laboratoris lain, sehingga mampu mendeteksi adanya kondisi hiperglikemia / DM yang menyertai penyakit tuberkulosis dan memulai terapi TB-DM.

Kontrol glikemik yang optimal dapat memperbaiki *outcome* terapi tuberkulosis dan mencegah berbagai morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan diabetes (Riza et al., 2014). Penatalaksanaan TB pada pasien DM umumnya tidak berbeda dengan pasien TB tanpa DM, tidak terdapat bukti yang mendukung perlunya regimen baru

ataupun penambahan masa pengobatan. Akan tetapi, apabila kadar glukosa darah tidak terkontrol, maka lama pengobatan dapat dilanjutkan sampai 9 bulan. Penggunaan rifampisin juga perlu diperhatikan karena dapat mengurangi efektivitas obat antidiabetik golongan sulfonilurea sehingga diperlukan pemantauan kadar glukosa darah lebih ketat atau diganti dengan anti diabetik lain seperti insulin yang dapat meregulasi glukosa darah dengan baik tanpa mempengaruhi efektivitas obat anti tuberkulosis. Karena pasien DM sering mengalami komplikasi pada mata, maka etambutol harus diberikan secara hati-hati (Perkeni, 2021).

Pada dua minggu pertama terapi tuberkulosis, pasien yang infeksius direkomendasikan untuk diterapi di klinik tuberkulosis dan membatasi atau menunda kunjungan ke klinik diabetes mellitus untuk mencegah transmisi Mtb. Penilaian risiko kardiovaskular perlu dipertimbangkan pada pasien TB-DM melalui konseling dan pemberian obat anti hipertensi, obat penurun lipid, atau anti platelet dengan tujuan mengurangi morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Aspirin dan statin harus diberikan pada pasien yang sudah memiliki riwayat penyakit kardiovaskular sebelumnya. Pasien juga harus diedukasi untuk menerapkan gaya hidup sehat (Yan et al., 2019).

KESIMPULAN

Diabetes mellitus dan tuberkulosis memiliki hubungan bidireksional, dimana diabetes mellitus meningkatkan risiko terjadinya infeksi tuberkulosis dan tuberkulosis juga mencetuskan atau memperburuk kondisi hiperglikemia. Selain meningkatkan risiko infeksi, DM juga dikaitkan dengan peningkatan kegagalan terapi dan relaps TB, serta peningkatan mortalitas. Oleh karena itu, skrining DM pada pasien yang terdiagnosis TB perlu dilakukan karena kontrol glikemik yang baik dapat meningkatkan *outcome* secara keseluruhan ketika TB dan DM diterapi secara konkuren.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Rifai, R. H., Pearson, F., Critchley, J. A., & Abu-Raddad, L. J. (2017). Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, *12*(11), e0187967. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187967>
- Baker, M. A., Harries, A. D., Jeon, C. Y., Hart, J. E., Kapur, A., Lönnroth, K., Ottmani, S.-E., Goonesekera, S. D., & Murray, M. B. (2011). The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Medicine*, *9*(1), 81. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-81>
- Collins, D., Hafidz, F., & Mustikawati, D. (2017). The economic burden of tuberculosis in Indonesia. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, *21*(9), 1041–1048. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0898>
- Faurholt-Jepsen, D., Range, N., PrayGod, G., Jeremiah, K., Faurholt-Jepsen, M., Aabye, M. G., Changalucha, J., Christensen, D. L., Phipper, C. B., Krarup, H., Witte, D. R., Andersen, A. B., & Friis, H. (2011). Diabetes Is a Risk Factor for Pulmonary Tuberculosis: A Case-Control Study from Mwanza, Tanzania. *PLOS ONE*, *6*(8), e24215. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024215>
- Gautam, S., Shrestha, N., Mahato, S., Nguyen, T. P. A., Mishra, S. R., & Berg-Beckhoff, G. (2021). Diabetes among tuberculosis patients and its impact on tuberculosis treatment in South Asia: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, *11*, 2113. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81057-2>
- Heemskerk, D., Caws, M., Marais, B., & Farrar, J. (2015). Epidemiology. In *Tuberculosis in Adults and Children*. Springer. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344405/>
- Jeon, C. Y., Harries, A. D., Baker, M. A., Hart, J. E., Kapur, A., Lönnroth, K., Ottmani, S.-E., Goonesekera, S., & Murray, M. B. (2010). Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: A systematic review. *Tropical Medicine & International Health: TM & IH*, *15*(11), 1300–1314. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02632.x>
- Jeon, C. Y., & Murray, M. B. (2008). Diabetes Mellitus Increases the Risk of Active Tuberculosis: A Systematic Review of 13 Observational Studies. *PLoS Medicine*, *5*(7), e152. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050152>
- Jiménez-Corona, M. E., Cruz-Hervert, L. P., García-García, L., Ferreyra-Reyes, L., Delgado-Sánchez, G., Bobadilla-del-Valle, M., Canizales-Quintero, S., Ferreira-Guerrero, E., Báez-Saldaña, R., Téllez-Vázquez, N., Montero-Campos, R., Mongua-Rodríguez, N., Martínez-Gamboa, R. A., Sifuentes-Osornio, J., & Ponce-de-León, A. (2013). Association of diabetes and tuberculosis: Impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*, *68*(3), 214–220. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201756>
- Khan, M. A. B., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H., & Al Kaabi, J. (2020). Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *Journal of Epidemiology and Global Health*, *10*(1), 107–111.

- <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>
- Lee, M.-R., Huang, Y.-P., Kuo, Y.-T., Luo, C.-H., Shih, Y.-J., Shu, C.-C., Wang, J.-Y., Ko, J.-C., Yu, C.-J., & Lin, H.-H. (2017). Diabetes Mellitus and Latent Tuberculosis Infection: A Systemic Review and Metaanalysis. *Clinical Infectious Diseases*, 64(6), 719–727.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciw836>
- Loddenkemper, R., Lipman, M., & Zumla, A. (2016). Clinical Aspects of Adult Tuberculosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(1), a017848.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017848>
- MacNeil, A., Glaziou, P., Sismanidis, C., Maloney, S., & Floyd, K. (2019). Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Achieving Global Targets—2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68(11), 263–266.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6811a3>
- Noviyani, A., Nopsoyon, T., & Pongpirul, K. (2021). Variation of tuberculosis prevalence across diagnostic approaches and geographical areas of Indonesia. *PLOS ONE*, 16(10), e0258809.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258809>
- Perkeni. (2021). *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. PB Perkeni.
- Restrepo, B. I. (2016). Diabetes and tuberculosis. *Microbiology Spectrum*, 4(6), 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0023-2016.
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0023-2016>
- Riza, A. L., Pearson, F., Ugarte-Gil, C., Alisjahbana, B., van de Vijver, S., Panduru, N. M., Hill, P. C., Ruslami, R., Moore, D., Aarnoutse, R., Critchley, J. A., & van Crevel, R. (2014). Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 2(9), 8587(14)70110-X.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70110-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70110-X)
- Riza, A. L., Pearson, F., Ugarte-Gil, C., Alisjahbana, B., van de Vijver, S., Panduru, N. M., Hill, P. C., Ruslami, R., Moore, D., Aarnoutse, R., Critchley, J. A., & van Crevel, R. (2014). Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(9), 740–753.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70110-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70110-X)
- WHO. (2021). *The Dual Epidemic of TB and Diabetes*. Tuberculosis & Diabetes.
https://www.who.int/tb/publications/diabetes_tb.pdf
- Yan, L., Harries, A. D., Kumar, A., & Critchley, J. A. (2019). *Management of Diabetes Mellitus-Tuberculosis—A Guide to the Essential Practice | The Union*. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.
<https://theunion.org/technical-publications/management-of-diabetes-mellitus-tuberculosis-a-guide-to-the-essential-practice>
- Yorke, E., Atiase, Y., Akpalu, J., Sarfo-Kantanka, O., Boima, V., & Dey, I. D. (2017). The Bidirectional Relationship between Tuberculosis and Diabetes. *Tuberculosis Research and Treatment*, 2017, 1702578.
<https://doi.org/10.1155/2017/1702578>