

Vol. 18, No. 3 Juli 2012

ISSN 0854-4263

INDONESIAN JOURNAL OF

Clinical Pathology and Medical Laboratory

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 18	No. 3	Hal. 147-210	Surabaya Juli 2012	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	--------------	-----------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

- Pemeriksaan *Prothrombin Time* dan *Activated Partial Thromboplastin Time* dengan HumacLOT VA Serta Sysmex CA 500
(*Prothrombin Time and Activated Partial Thromboplastin Time Test's Result using HumacLOT VA and Sysmex CA 500*)
Misnah, Agus Alim Abdullah, Mansyur Arif, Burhanuddin Bahar 147–150
- Asosiasi HLA-DRB1* dan HLA-DQB1* dengan IgM-RF Serum pada Arthritis Reumatoid
(*Association HLA-DRB1* and HLA-DQB1* with Serum IgM-RF-on Rheumatoid Arthritis*)
Joewono Soeroso, FM Judajana, H Kalim 151–156
- Platelet Demam Berdarah Dengue
(*Platelets of Dengue Haemorrhagic Fever*)
PR Ayu, U Bahrin, M Arif 157–160
- Nilai Diagnostik **Antigen TB** dengan *Rapid Test Device* (TB Ag) untuk Tuberkulosis Paru
(*The Diagnostic Value of TB Antigen Using Rapid Test Device (TB Ag) for Pulmonary Tuberculosis*)
Sri Kartika Sari, Aryati 161–167
- Bakteri Aerob Patogen dan Uji Kepekaan Antimikroba di Ruang Perawatan Penyakit Dalam
(*Antimicrobial Susceptibility Test of Pathogenic Aerobic Bacteria at the Internal Medicine Ward*)
Fedelia Raya, Nurhayana Sennang, Suci Aprianti 168–171
- Korelasi Fungsi Hati terhadap Derajat Penyakit Demam Berdarah Dengue Anak
(*Correlation of Liver Functions Test, and the Grade of Dengue Hemorrhagic Fever in Children*)
Ani Kartini, Mutmainnah, Ibrahim Abdul Samad 172–175
- Cryptosporidiosis Paru di Penderita TBC
(*Pulmonary Cryptosporidiosis in TBC Patients*)
R. Heru Prasetyo 176–178
- Mycobacterium Tuberculosis dan PCR
(*Mycobacterium Tuberculosis and PCR*)
Yuyun Widaningsih, Ismawati Amin, Nurhayana Sennang, Uleng Bahrin, Mansyur Arif 179–183
- Imunisasi Protein Adhesin 38-kDa Mycobacterium Tuberculosis Lewat Rongga Mulut Terkait Sel T CD8+ di Paru
(*Oral Immunization with 38-kDa Adhesin Protein of Mycobacterium tuberculosis on CD8+ T Cells in Lung*)
Maimun Z Arthamin, Agus A Gani, Nurani Issiyah, Sanarto Santoso 184–190
- Hitung Trombosit di Sindrom Koroner Akut Terkait Low Molecular Weight Heparin (LMWH)
(*Thrombocytes Count in Acute Coronary Syndrome Related to Low Molecular Weight Heparin (LMWH)*)
Cyntia Kornelius, Darwati Muhadi, Mansyur Arif 191–194

TELAAH PUSTAKA

- Perlemakan Hati Akut di Kehamilan
(*Acute Fatty Liver of Pregnancy*)
Meiti Muljanti, Leonita Anniwati, Juli Soemarsono 195–202

LAPORAN KASUS

Cold Agglutinin pada Penderita <i>Community Acquired Pneumonia</i> (<i>Cold Agglutinins in A Community Acquired Pneumonia Patient</i>) Johanis, Juli Soemarsono	203–208
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU	209–210

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS DAN PCR

(*Mycobacterium Tuberculosis* and PCR)

Yuyun Widaningsih, Ismawati Amin, Nurhayana Sennang, Ulung Bahrin, Mansyur Arif

ABSTRACT

TB's coinfection in HIV and AIDS is on the increase together with the high mortality rate. The disseminated TB infection (in blood) of HIV and AIDS patients in Africa (2005) is about 10–25%. The aim of this study was to identify *M.tb* disseminated infection in HIV and AIDS patients. In this study was done in six HIV and AIDS patients suffering from suspected TB co infection. The sputum was tested using Fast Acid Bacilli and culture (using LJ and MGIT media) and DST. The identification of *M.tb* in blood used PCR with IS6110 primer (123 bp). The study was done at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Labuang Baji Hospital, NEHCRI and at the Biomolecular Laboratory of the Medical Faculty, Hasanuddin University. From the six patients, four of them had CD4<50 sel/ μ L, two patients had FAB positive, three patients had positive LJ culture on day 41–47, three patients had positive MGIT culture on day 9–47 and four patients had positive PCR. In this study there was one case of negative FAB but LJ, MGIT and PCR were positive. There were two cases with positive FAB, culture and PCR, one case with negative FAB and culture but positive PCR. The *M.tb* disseminated infection was 66.7% in six HIV and AIDS patients.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, polymerase chain reaction, mycobacteria growth indicator tube, Lowenstein Jensen

ABSTRAK

Kasus HIV dan AIDS infeksi ikutan (koinfeksi) TB semakin meningkat seiring dengan angka kematian yang tinggi. Infeksi TB meluas/disseminata (dalam darah) di pasien HIV dan AIDS, Afrika (2008) sekitar 10–25%. Tujuan kajian ini ialah untuk mengenali keberadaan infeksi *M.tb* disseminata di pasien HIV dan AIDS. Pengkajian dilakukan terhadap 44 pasien HIV dan AIDS dengan dugaan koinfeksi TB. Dahaknya diperiksa dengan uji BTA dan kultur media Lowenstein Jensen (LJ) dan tabung penunjuk pertumbuhan *Mycobacteria*/*Mycobacteria* Growth Indicator Tube (MGIT) serta uji kerentanan obat/Drugs Susceptibility Test (DST). Pengenalan *Mycobacterium tuberculosis* dalam darah dengan PCR menggunakan primer IS6110 (123 bp). Penelitian dilakukan di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSUD Labuang Baji, NEHCRI dan Laboratorium Biomolekuler FK UNHAS. Dari enam pasien, empat orang terdapat CD4<50 sel/ μ L, BTA (+) dua orang, kultur LJ (+) tiga orang pada hari ke-41–47, kultur MGIT (+) tiga orang pada hari ke-9–47 dan PCR (+) empat orang. Di kajian ini terdapat satu kasus BTA (–) tetapi LG & MGIT & PCR (+). Di samping itu dua kasus yang diperiksa BTA, kultur dan PCR-nya semua (–); dua kasus yang diperiksa BTA, kultur dan PCRnya semua (+); satu kasus yang diperiksa BTA dan kultur (–) tetapi PCRnya (+). Infeksi *M.tb* dalam darah terdapat 79,5% dari 44 pasien HIV dan AIDS. Meskipun kuman *M.tb* lebih banyak ditemukan di dahak dibandingkan dengan darah, tetapi hal ini menunjukkan bahwa infeksi *M.tb* sudah menyebar ke peredaran darah (melalui jalan darah/hematogen) dan bersifat disseminata. Hal ini harus diwaspadai karena ini dapat memperparah keadaan penderita sebab penyebaran kuman sudah bersifat sistemik dan dapat menambah parah gejala klinis yang ada.

Kata kunci: *Mycobacterium tuberculosis*, polymerase chain reaction, mycobacteria growth indicator tube, Lowenstein Jensen

PENDAHULUAN

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) adalah gejala atau kumpulan gejala yang disebabkan oleh *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), jenis virus tertentu dari golongan retrovirus. Virus tersebut menyerang sistem kekebalan tubuh dan mengakibatkan kekebalan tubuh turun atau hilang, sehingga yang bersangkutan mudah terjangkit penyakit infeksi.

Penderita HIV dan AIDS sering mengalami infeksi oportunistik atau yang biasa disebut koinfeksi HIV. Beberapa penyakit koinfeksi tersering antara lain tuberkulosis (TB), malaria, tifoid, kandidiasis dan lain-

lain. Hal ini disebabkan oleh penurunan daya tahan tubuh penderita HIV dan AIDS.

Koinfeksi HIV-TB merupakan interaksi dua arah (bidireksional), yaitu infeksi HIV meningkatkan bahaya terinfeksi TB primer atau reaktivasi TB menetap dan bahaya tersebut meningkatkan kecepatan infeksi HIV.

Penyakit TB adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*). Bakteri ini terutama menyerang paru, sehingga disebut Tuberkulosis Paru (TB paru) dan juga dapat menyerang organ tubuh yang lain seperti tulang, usus, kelenjar getah bening (limfe), kulit, sehingga dapat disebut

tuberkulosis luar paru (TB ekstra paru). *Mycobacterium tuberculosis* berbentuk batang, bersifat tahan asam pada pewarnaan, sehingga disebut sebagai Basil Tahan Asam (BTA). Di dalam jaringan tubuh, bakteri ini dapat tidak bekerja (*dormant*) atau tidak aktif selama beberapa bulan hingga beberapa tahun. Penyakit TB perlu mendapat perhatian untuk segera ditanggulangi karena tingkat penularan yang sangat tinggi.

Menurut data WHO pada tahun 1993, diperkirakan 95% penderita TB berada di negara berkembang dan sekitar 40% dari kasus TB berada di kawasan Asia Tenggara yang menyebabkan kematian sekitar 2 juta jiwa setiap tahun. Laporan WHO pada tahun 2006 masih menempatkan Indonesia sebagai negara yang mempunyai penderita TB terbesar nomor tiga di dunia setelah India dan Cina dengan jumlah kasus baru sekitar 539.000 atau sekitar 10% dari jumlah keseluruhan pasien TB di dunia dengan jumlah kematian sekitar 101.000 pertahun. Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) pada tahun 2006, masih menempatkan TB sebagai penyebab kematian ketiga terbesar setelah penyakit kardiovaskuler dan penyakit saluran pernapasan. Penyakit TB merupakan penyakit nomor satu terbesar dalam kelompok penyakit infeksi. Sekitar 75% penderita TB tergolong dalam usia berpenghasilan yakni 15–50 tahun. Di samping merugikan secara ekonomis, TB juga memberikan dampak buruk secara hidup bermasyarakat bahkan dikucilkan. Banyaknya kasus TB paru dengan HIV berjumlah 0,6%.

Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*) merupakan masalah kesehatan yang sungguh perlu diperhatikan terutama di negara berkembang termasuk Indonesia. Hal ini seiring dengan peningkatan angka kejadian HIV dan AIDS koinfeksi tuberkulosis yang disertai angka kematian yang tinggi.^{1–3}

Infeksi TB diseminata (dalam darah) di pasien HIV dan AIDS, Afrika (2008) sekitar 10–25%. Data di Rumah Sakit Penyakit Infeksi Sulianti Saroso pada tahun 2007 menunjukkan bahwa orang yang mengidap HIV dan AIDS (ODHA) yang menderita TB sebanyak 43%. Walaupun saat ini belum ada data nasional yang menunjukkan jumlah orang yang terkena dampak HIV dan AIDS koinfeksi TB-HIV, tetapi diperkirakan lebih dari 50% kematian ODHA di Indonesia diakibatkan oleh TB.^{1,2} Berdasarkan data dari Asia Tenggara, angka kematian pasien TB yang terinfeksi HIV maupun sebaliknya sekitar 25–50% selama enam bulan pengobatan TB. Kurang lebih separuh kematian ini terjadi dalam dua bulan pertama pengobatan TB, berarti penanganan tersebut untuk menyelamatkan jiwa mereka yang mengidap dimulainya terlambat. Oleh karena itu diagnosis lebih dini mutlak diperlukan

dalam hal ini (laporan Dr. Kevin Cain dari Center Disease Control AS di Union World Conference on Lung Health ke-39 Cape Town).^{3–5}

Dalam upaya penanggulangan masalah koinfeksi TB-HIV dilakukan berbagai penelitian untuk mencari jenis uji yang dapat membantu diagnosis secara cepat dan tepat. Salah satu jenis uji tersebut adalah dengan menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR). Salah satu kajian terapan PCR untuk mendiagnosis TB dilakukan oleh Eisenach dkk¹¹ (1990) menggunakan sasaran penguatan/amplifikasi 123× bp (IS6110). Hasil yang diperoleh adalah PCR dapat membedakan dengan jelas antara mikobakterium tuberkulosis dan non tuberkulosis. Brisson-Noel dkk¹² (1991) menemukan bahwa 12,3% sampel PCR positif, tetapi BTA negatif. Forbes dan Hicks menemukan 19 dari 734 pasien dengan PCR positif, sedangkan BTA dan kulturnya negatif.^{5–7}

Berdasarkan hal tersebut di atas, peneliti berkeinginan untuk mengkaji keberadaan *M.tuberculosis* di sampel darah pasien HIV dan AIDS yang diduga koinfeksi TB, yang diharapkan dapat membantu para peklinik menetapkan diagnosis secara cepat dan teliti. Dengan demikian kegiatan tersebut akan meningkatkan angka harapan hidup sekaligus menurunkan angka kematian para pasien HIV dan AIDS termasuk yang mengidap koinfeksi TB.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian potong silang dengan sampel penelitian yaitu 44 sampel dahak dan 44 sampel darah penderita HIV dan AIDS dengan gejala infeksi tuberkulosis dilakukan mulai Oktober 2010 sampai Desember 2010 di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit Labuang Baji Makassar pada. Di semua sampel dahak telah diuji apusan BTA dan kultur, sedangkan uji PCR dilakukan di sampel dahak dan darah di Laboratorium Biomolekuler FK UNHAS dan Laboratorium NECHRI.

Dahak diperiksa dengan uji BTA (*Ziehl Neelsen*) dan kultur yaitu media padat *Lowenstein Jensen* (LJ) serta cair *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT). Pengenalan *M.tuberculosis* dalam darah dengan PCR menggunakan primer IS6110 (KDE 1; 5'-CCTGC-GAGCGTAGGCGTCGG dan KDE 2; 5'-CTCGTCCAG-GCCGCTTCGG CGCCGCTTCGC) yang menghasilkan 123 pasangan basa (bp), *buffer*, dNTPs, *Taq polymerase*, model pembentuk DNA (*DNA template*), *DNA extract M. chelonae*, *agarose gel*, *Tris borate-EDTA*, *buffer*, *ethidium bromide*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel terdiri dari 35 laki-laki (79,5%) dan 9 perempuan (20,5%), mereka berumur antara 20–57 tahun dengan rerata usia 29 tahun. Kelompok umur yang terbanyak dari 44 sampel penelitian adalah umur 27–36 tahun (63,64%) dan yang terendah di kelompok umur ≥47 tahun (2,27%). Ciri subjek penelitian dapat dilihat di tabel 1.

Tabel 1. Ciri subjek penelitian berdasarkan umur dan jenis kelamin

Ciri	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	35	79,5
Perempuan	9	20,5
Umur (tahun)		
17–26	12	27,27
27–36	28	63,64
37–46	3	6,82
≥ 47	1	2,27

Hasil hapusan BTA ditemukan 11 sampel BTA positif (25%) dan 33 sampel BTA negatif (75%). Hasil biakan di media *Lowenstein Jensen* ditemukan tumbuhan kelompok sel (koloni) sebanyak 14 (31,8%), sedangkan yang tidak ditemukan tumbuh yakni sebanyak 30 (68, 2%). Pada pemeriksaan PCR baik sampel dahak maupun darah, jumlah kuman *Mycobacterium tuberculosis* positif lebih banyak ditemukan, dibandingkan dengan pemeriksaan BTA maupun kultur yaitu 40 (90,9%), 35 (79,5%) dan hasil negatif pada pemeriksaan PCR dahak maupun darah adalah 6 (13,6%) dan 11 (25%).

Tabel 2. Hasil uji hapusan BTA, kultur media *Lowenstein Jensen*, PCR dahak dan PCR darah

Uji	Positif		Negatif	
	n	%	n	%
BTA	11	25,0	33	75,0
Kultur	14	31,8	30	68,2
PCR dahak M. Tb	40	90,9	4	9,1
PCR darah M. tb	35	79,5	9	20,5

Analisis uji hapusan BTA, kultur terhadap uji PCR darah. Sampel dahak untuk uji BTA dan sampel darah untuk uji PCR yang positif *Mycobacterium tuberculosis*

sebanyak 8 (18,18%). Untuk uji BTA mempunyai hasil negatif, tetapi positif untuk uji PCR sebanyak 27 (61,36%), sedangkan yang negatif untuk uji kultur tetapi positif untuk uji PCR sebanyak 25 (56,81%).

Hasil telitian menunjukkan bahwa penderita laki-laki yang mengidap infeksi HIV lebih banyak daripada perempuan yaitu sebanyak 35 orang (79,5%) dari 44 penderita. Hal itu dapat terjadi selain akibat hubungan heteroseksual juga dapat disebabkan melalui homoseksual. Di samping itu di kalangan laki-laki lebih banyak juga diakibatkan karena yang bersangkutan adalah pengguna narkoba dengan jarum suntik.

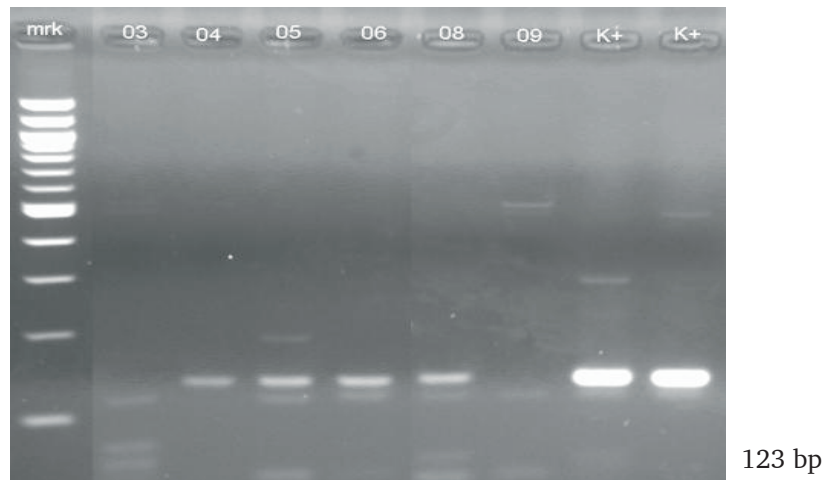
Dahak dan darah penderita HIV dan AIDS pada penelitian ini diuji dengan menggunakan uji hapusan BTA, kultur dan PCR. *Mycobacterium tuberculosis* paling banyak ditemukan di uji PCR dengan sampel dahak yakni 40 sampel (90,9%), kemudian diikuti oleh uji PCR dengan darah yaitu 35 sampel (79,5%), uji kultur yaitu 14 sampel (31,8%) dan terakhir adalah uji apusan BTA yaitu 11 sampel l (25%).

Hasil telitian menunjukkan bahwa M.tb terlihat terkenal paling sedikit di uji hapusan BTA yaitu 25%, hal ini karena kepekaan uji hapusan BTA lebih rendah dibandingkan dengan uji kultur dan PCR. Kerendahan penemuan kuman M.tb dengan uji BTA dapat disebabkan oleh beberapa kelemahan, di antaranya: (1) daya lacak rendah, memberikan hasil positif bila jumlahnya 5000–10.000 kuman/mL dahak; (2) tidak dapat membedakan kuman yang hidup dan mati. Hal ini disebabkan penderita yang sudah sembuh dengan pengobatan selama 6 bulan didapatkan sekitar 50% BTA masih positif (*death bacilli*). Walaupun uji BTA mempunyai kelemahan tetapi uji BTA juga mempunyai kelebihan, yaitu lebih sederhana dan murah.

Setelah dahak diperiksa dengan uji PCR, maka didapatkan M.tb sebanyak 40 (90,9%) sedangkan dengan uji kultur hanya 14 (31,8%). Hal ini disebabkan karena uji PCR mempunyai kelebihan, yaitu berdaya lacak tinggi. Secara teoretis, cukup satu atau bahkan hanya DNA dari M. tb terdapat di dalam spesimen, sudah dapat memberikan hasil positif. Adapun dengan uji kultur diperlukan minimal 25 basil per mL dahak. Meskipun demikian medium kultur masih merupakan baku emas untuk menemukan kuman M.tb walaupun memerlukan waktu sampai delapan (8) minggu.

Tabel 3. Hasil uji hapusan BTA, kultur terhadap uji PCR darah

Uji		PCR		Jumlah keseluruhan
		Positif (n=35)	Negatif (n=9)	
Hapusan BTA	Positif	8 (18,18%)	3 (6,81%)	11 (25%)
	Negatif	27 (61,36%)	6 (13,64%)	33 (75%)
Kultur	Positif	10 (22,72%)	4 (9,09%)	14 (31,81%)
	Negatif	25 (56,81%)	5 (11,36%)	30 (68,19%)



Gambar 1. Hasil PCR dengan jalur sasaran (*target band*) 123 bp.

Keterangan:

03,04,05,06,08 dan 09 : hasil *band* sampel
K+ : kontrol positif

Tabel 3 menunjukkan bahwa *M.tb* dengan uji hapusan BTA ada tiga (3) yang positif dan di kultur ada empat (4) yang positif, sedangkan dengan uji PCR darah hasilnya negatif. Hal ini menunjukkan bahwa di sebagian sampel kuman hanya terfokus ke daerah paru dan belum menyebar ke organ tubuh lain yang dilewati aliran darah. Walaupun dalam hal ini belum diketahui bahwa penderita HIV dan AIDS kemungkinan besar penularan ke organ tubuh lain cukup besar mengingat sistem kekebalan tubuh sudah sangat menurun dengan rerata $CD4 < 200$ sel/uL. Daya tahan tubuh yang menurun akibat terinfeksi virus HIV ditambah dengan status gizi yang buruk, kadang-kadang tidak mampu menghentikan perkembangan bakteri akibatnya dalam beberapa bulan yang bersangkutan akan menderita HIV koinfeksi TB.

Kepekaan uji PCR sampel dahak 90,9% yang tinggi dibandingkan dengan sampel darah (79,5%) disebabkan fokus awal infeksi tuberkulosis biasanya di saluran pernapasan terutama daerah paru-paru. Kuman yang tersebar ke bagian tubuh lain bergantung keadaan tubuh, lingkungan dan pengobatannya. Keandalan uji PCR juga bergantung sasaran DNA atau primer yang dipakai dan hal ini tergantung pada stabilitas genetiknya.

Meskipun kuman *M.tb* lebih banyak ditemukan di dahak dibandingkan dengan darah, tetapi hal ini menunjukkan bahwa temuan *M.tuberculosis* dalam darah menunjukkan infeksi *M.tb* sudah menyebar ke peredaran darah (hematogen) dengan kata lain bersifat diseminata. Keadaan ini harus diwaspadai, karena ini dapat memperparah keadaan penderita akibat penyebaran kuman sudah bersifat sistemik dan dapat menambah parah gejala klinis yang ada.

SIMPULAN DAN SARAN

Dalam telitian ini ditemukan ada infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dalam darah penderita HIV dan AIDS. Di samping itu, didasari telitian ini juga dapat ditegaskan bahwa hasil dahak BTA dan kultur yang negatif tidak sertamerta menyingkirkan diagnosis TB, sehingga uji PCR sebaiknya dijadikan sarana pemeriksaan lanjut yang rutin dilakukan, terutama di pelayanan kesehatan yang sudah maju.

Disarankan pula penelitian sebaiknya dilakukan dengan jumlah sampel yang lebih besar, agar didapatkan hasil kenalian yang lebih cermat yang dapat mewakili lingkup penderita telitian yang ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Parwati T, Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit dalam Jilid 1. Edisi ketiga., Jakarta, Penerbit Balai Pustaka FKUI, 2003; 272-77.
2. Iseman DE. Tuberculosis. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicine. 23rd Ed., Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007; 345.
3. Sudoyo A.W. Tuberkulosis Paru Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi 4., Jilid III. Jakarta, Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran, 2007; 988-993.
4. Rini K, suryanto E, Uji Tuberkulosis, Jurnal Tuberkulosis Indonesia, 2006; 3(2): 1.
5. Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis. Cetakan ke 8, 2002; 8-10.
6. Garay, s. Tuberculosis and the Human Immunodeficiency Virus Infection in Tuberculosis, New York, Little Brown & Company, 1996; 443.
7. Sharma SK, HIV-TB co-infection; Epidemiology, diagnosis & management. Indian J Med, 2005; 121 (April): 539-549. Diakses 29 April 2010.
8. Smart T. Angka TB yang Tinggi setelah mulai ART. Diakses tanggal 20 Juni 2008 dari <http://spiritia.or.id>

9. Schluger N. The Polymerase Chain Reaction in the Diagnosis of Tuberculosis in Tuberculosis, New York, Little Brown & Company, 1996; 237–238.
10. WHO, World Health Organisation. International Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision, version for 2007. r. Diakses tanggal 20 Oktober 2009 dari <http://www.euphix.org>
11. Eisenach KD, Stifford MD, Bates JH, Crawford JT. Detectin of Mycobacterium tuberculosis in Sputum sample using a polymerase chain reaction. Am Rev Respir Dis. 1991; 144(5): 1160–3.
12. Brisson-Noel A, Gicquel B, Lecossier D. Rapid diagnosis of tuberculosis by amplification of mycobacterial DNA in clinical sample. Lancet. 1998; 2(8671): 1069–71.