

Perbedaan Kadar Vitamin D3 pada Penderita Tuberkulosis Paru Sebelum dan Sesudah Satu Bulan Terapi Obat Anti Tuberkulosis

Differences in Vitamin D3 Levels in Pulmonary Tuberculosis Patients Before and After One Month of Anti-Tuberculosis Drug Therapy

**RACHMAD BAYU KUNCARA
DEWINA ZUMROTIN NAJIAH**

*Poltekkes Kemenkes Semarang
Jl. Wolter Monginsidi No.115, Pedurungan, Semarang
Email: rachmad.bayu.kuncara@gmail.com*

Abstrak

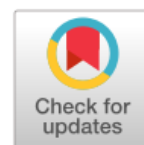
Tuberkulosis paru adalah penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Pasien yang terdiagnosis tuberkulosis paru akan mendapatkan terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) selama enam bulan. Pada dua bulan awal atau disebut fase intensif, pasien akan diberikan kombinasi OAT berupa rifampisin, isoniazid, ethambutol, dan pirazinamid. Beberapa jenis obat anti tuberkulosis berpotensi mempengaruhi metabolisme vitamin D3, baik dengan mengganggu penyerapan, metabolisme maupun mengubah kerja vitamin D3. Proses pengobatan tuberkulosis paru yang berlangsung lama juga berakibat pada penurunan kadar vitamin D3 dalam darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar vitamin D3 pada penderita tuberkulosis paru sebelum dan sesudah satu bulan terapi obat anti tuberkulosis. Jenis penelitian ini adalah deskriptif observasional dengan desain kohort prospektif tanpa pembandingan. Total sampel sebanyak 16 penderita tuberkulosis paru yang baru terdiagnosis di Puskesmas Bangetayu, Kedungmundu, dan Tlogosari Wetan Kota Semarang. Kadar vitamin D3 dalam sampel serum diperiksa dengan metode ELISA. Rerata kadar vitamin D3 sebelum terapi OAT adalah $19,00 \pm 10,45$ ng/mL, kadarnya menurun setelah terapi OAT yaitu $18,51 \pm 4,74$ ng/mL. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian obat anti tuberkulosis mungkin berpengaruh terhadap kadar vitamin.

Kata Kunci: Tuberkulosis Paru ; Obat Anti Tuberkulosis ; Vitamin D3

Abstract

*Pulmonary tuberculosis is an infectious disease caused by infection with the bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. Patients diagnosed with pulmonary tuberculosis will receive Anti-Tuberculosis Drug (OAT) therapy for six months. In the first two months or what is called the intensive phase, the patient will be given a combination of OAT in the form of rifampicin, isoniazid, ethambutol and pyrazinamide. Several types of anti-tuberculosis drugs have the potential to affect vitamin D3 metabolism, either by interfering with absorption, metabolism or changing the action of vitamin D3. The long-term treatment process for pulmonary tuberculosis also results in a decrease in vitamin D3 levels in the blood. This study aims to determine the difference in vitamin D3 levels in pulmonary tuberculosis sufferers before and after one month of anti-tuberculosis drug therapy. This type of research is descriptive observational with a prospective cohort design without comparison. The total sample was 16 newly diagnosed pulmonary tuberculosis sufferers at the Bangetayu, Kedungmundu and Tlogosari Wetan Health Centers, Semarang City. Vitamin D3 levels in serum samples were examined using the ELISA method. The mean vitamin D3 level before OAT therapy was 19.00 ± 10.45 ng/mL, the level decreased after OAT therapy, namely 18.51 ± 4.74 ng/mL. These results indicate that administration of anti-tuberculosis drugs may have an effect on vitamin levels.*

Keyword: Pulmonary tuberculosis ; Anti-Tuberculosis Drugs ; Vitamin



1. Pendahuluan

Tuberkulosis paru adalah penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Parenkim paru menjadi organ tubuh utama yang diserang oleh organisme penyebab tuberkulosis ini. Penularan tuberkulosis paru terjadi ketika seseorang menghirup droplet yang mengandung basil *M. tuberculosis*. Basil kemudian akan berkembang biak dalam alveoli dan merangsang imunitas tubuh untuk memberikan respon inflamasi (Somantri, 2007).

Tuberkulosis paru masih menjadi salah satu masalah utama kesehatan masyarakat di dunia, meskipun banyak negara yang telah melakukan upaya penanggulangan penyakit ini. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2020, diperkirakan 9,9 juta orang menderita tuberkulosis paru di seluruh dunia. Dibandingkan dengan tahun 2019, persentasenya menurun sebesar 1,9% untuk angka kejadian dan 0,87% untuk jumlah absolut kasus. Pada tahun yang sama, infeksi tuberkulosis paru membunuh 1,3 juta jiwa (WHO, 2021). Meskipun tuberkulosis paru menjadi penyakit global, tetapi umumnya penyakit ini terjadi di negara berkembang khususnya negara dengan kondisi ekonomi yang kurang baik. Indonesia sendiri tercatat sebagai peringkat ketiga dengan penderita tuberkulosis paru tertinggi di dunia setelah India dan China (WHO, 2021). Jumlah kasus tuberkulosis paru yang ditemukan pada tahun 2021 yaitu sebesar 443,235 kasus. Jumlah kasus tertinggi dilaporkan dari provinsi dengan populasi penduduk yang tinggi yaitu Jawa Barat, Jawa Timur, dan Jawa Tengah. Angka notifikasi semua kasus tuberkulosis pada tahun 2021 di Jawa Tengah adalah 110 per 100.000 penduduk, yang mana menurun jika dibandingkan dengan tahun 2020 yaitu 113 per 100.000 penduduk. Penderita semua tipe tuberkulosis pada tahun 2021 di Kota Semarang sejumlah 3.221 kasus. Angka ini mengalami kenaikan dari tahun sebelumnya (Dinas Kesehatan Kota Semarang, 2021; Dinas Kesehatan Provinsi Jateng, 2021; Kemenkes RI, 2021).

Pengobatan tuberkulosis paru adalah cara paling efektif untuk mencegah transmisi kuman tuberkulosis selanjutnya. Komponen terpenting dalam upaya terapi tuberkulosis paru adalah Obat Anti Tuberkulosis (OAT) (Pebriyani & Kurniati, 2021). Pasien yang terdiagnosis tuberkulosis paru akan mendapatkan layanan pengobatan yang dilakukan dalam dua tahap, yakni fase intensif selama 2 bulan dengan kombinasi OAT berupa isoniazid, rifampisin, etambutol, dan pirazinamid. Pengobatan dilanjutkan dengan fase lanjutan selama 4 bulan dengan kombinasi OAT berupa rifampisin dan isoniazid (Kartikasari dkk., 2021).

Sebelum adanya terapi OAT, pemberian nutrisi seperti vitamin D dijadikan sebagai terapi utama dalam mengobati tuberkulosis paru (Sugiarti dkk., 2018). Selain berperan menjaga homeostasis kalsium serta kesehatan tulang, vitamin D juga berperan sebagai imunomodulator untuk terapi pada penyakit infeksi (Kuncara dkk., 2022). Jumlah metabolit vitamin D 25(OH)D (calcidiol) yang cukup dalam serum akan diubah menjadi 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol) (Chesdachai dkk., 2016). Metabolit aktif vitamin D ini berpengaruh terhadap kemampuan fagositosis makrofag dalam menekan pertumbuhan *M. tuberculosis*. Apabila terjadi defisiensi kadar 1,25(OH)₂D₃ serum, maka kemampuan fagositosis makrofag akan berkurang (Ramdan dkk., 2018).

Pasien tuberkulosis paru, terutama pada fase akut seringkali memiliki kadar 25(OH)D yang rendah dibandingkan dengan individu yang sehat (Talat dkk., 2010). Proses imunitas tubuh dalam melawan tuberkulosis paru diprediksi sebagai penyebab dari rendahnya kadar vitamin D₃ pada penderita tuberkulosis (Dini & Bianchi, 2012). Selain itu, beberapa jenis obat anti tuberkulosis berpotensi mempengaruhi metabolisme vitamin D₃, baik dengan mengganggu penyerapan, metabolisme maupun mengubah kerja vitamin D₃ (Chesdachai dkk., 2016). Proses pengobatan tuberkulosis paru yang berlangsung lama juga berakibat pada penurunan kadar vitamin D₃ dalam darah (Harahap, 2022).

2. Metode

Jenis penelitian ini adalah observasional deskriptif dimana peneliti bekerjasama dengan penanggungjawab program tuberkulosis di Puskesmas sebagai informan untuk mengamati

pengobatan pasien. Desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah kohort prospektif tanpa pembandingan dan bersifat komparatif dimana penelitian ini menekankan perbandingan hasil pemeriksaan kadar vitamin D3 pada penderita tuberkulosis paru sebelum dan sesudah satu bulan terapi OAT.

Sampel penelitian adalah 9 pasien tuberkulosis paru yang baru terdiagnosis di Puskesmas Kedungmundu, 5 pasien dari Puskesmas Tlogosari Wetan, dan 1 responden dari Puskesmas Bangetayu yang ditentukan melalui teknik non probability sampling dengan metode consecutive sampling. Pasien yang baru terdiagnosis tuberkulosis paru akan diambil darahnya sebelum dan sesudah satu bulan terapi obat anti tuberkulosis untuk dilakukan pemeriksaan kadar vitamin D3 dengan metode ELISA di Integrated Biomedical Laboratory (IBL) Universitas Islam Sultan Agung.

3. Hasil dan Pembahasan

Hasil

Penelitian ini mencakup 16 penderita tuberkulosis paru yang baru terdiagnosis dan menjalani pengobatan di Puskesmas Bangetayu, Kedungmundu, dan Tlogosari Wetan, Kota Semarang. Gambaran karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin, usia, dan indeks masa tubuh disajikan pada Table 1.

Table 1. Karakteristik Responden

Karakteristik	Kategori	n	%
Jenis kelamin	Laki-laki	9	56,3
	Perempuan	7	43,8
Usia	Remaja (17-25)	2	12,5
	Dewasa (26-45)	7	43,8
	Lansia (46-65)	6	37,5
	Manula (>65)	1	6,3
IMT (kg/m ²)	Sangat kurus (<17)	1	6,3
	Kurus (17,0-18,4)	3	18,8
	Normal (18,5-25,0)	10	62,5
	Gemuk (25,1-27,0)	1	6,3
	Obesitas (>27)	1	6,3
Jumlah		16	100,0

Table 1 menunjukkan distribusi responden berdasarkan karakteristiknya. Dari tabel tersebut, dapat diketahui bahwa dari 16 subjek penelitian, jumlah responden laki-laki berjumlah 9 orang (56,3%) sedikit lebih banyak dibandingkan perempuan. Usia subjek penelitian terbanyak termasuk dalam kelompok usia dewasa (26-45 tahun) yang berjumlah responden 7 orang (43,8%), dan diikuti kelompok usia lansia 46-65 tahun) 6 orang (37,5%). Mayoritas subjek penelitian termasuk dalam kelompok dengan IMT normal yakni berjumlah 10 responden (62,5%).

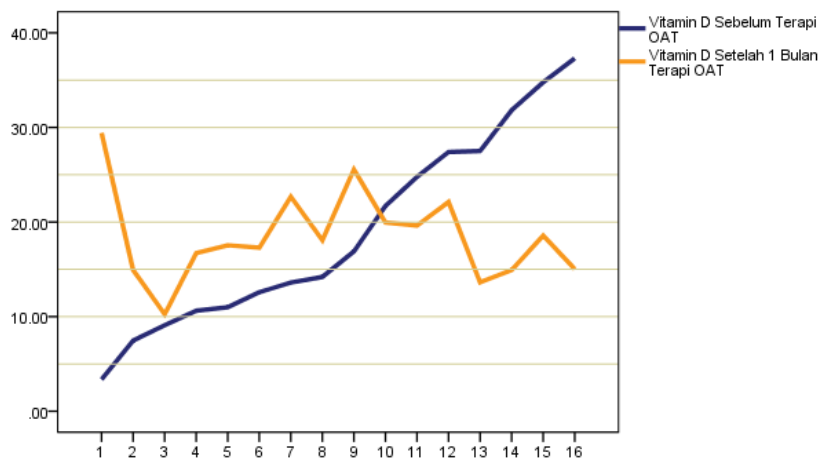
Indikator yang digunakan untuk mengukur kadar vitamin D3 dalam sampel serum adalah 25(OH)D yang diukur dengan metode ELISA. Hasil pemeriksaan kadar vitamin D3 pada penderita Tuberkulosis sebelum dan sesudah satu bulan terapi OAT dapat dilihat pada tabel berikut.

Table 2. Hasil pemeriksaan kadar vitamin D3

Kadar Vitamin D3	Mean	SD	Min	Max
Sebelum terapi OAT	19,00	10,45	3,36	37,30
Sesudah satu bulan terapi OAT	18,51	4,74	10,26	29,43

Table 2 menunjukkan perbedaan rata-rata kadar vitamin D3 sebelum terapi OAT adalah $19,00 \pm 10,45$ ng/mL, kadarnya menurun setelah menjalani terapi OAT selama satu bulan menjadi $18,51 \pm 4,74$ ng/mL.

Gambar 1. Kadar vitamin D3 sebelum dan sesudah terapi OAT



Berdasarkan grafik diatas dapat diketahui bahwa dari 16 responden, 9 responden diantaranya (56,25%) mengalami peningkatan kadar vitamin D3 sedangkan 7 responden lainnya (43,75%) mengalami penurunan kadar vitamin D3. Meskipun mengalami peningkatan kadar vitamin D3, statusnya masih dalam rentang defisiensi ataupun insufisiensi.

Table 3. Status vitamin D3 sebelum dan sesudah terapi OAT

Kadar Vitamin D3 (ng/mL)	Sebelum Terapi OAT		Sesudah Terapi OAT	
	n	%	n	%
Defisiensi (<20)	9	56,3	12	75,0
Insufisiensi (20-30)	4	25,0	4	25,0
Sufisiensi (>30)	3	18,8	0	0,00
Jumlah	16	100,0	16	100,0

Table 3 menunjukkan bahwa terapi OAT selama satu bulan meningkatkan persentase defisiensi vitamin D3 pada responden dari 56,3% menjadi 75%, serta tidak ada responden yang memiliki kecukupan kadar vitamin D3.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata kadar vitamin D3 pada penderita tuberkulosis paru sebelum terapi OAT adalah 19,00 ng/mL dimana kadar ini termasuk dalam keadaan defisiensi vitamin D yaitu <20 ng/mL. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Vaskeh (2019), yang menemukan bahwa prevalensi defisiensi vitamin D3 lebih tinggi pada penderita tuberkulosis paru dibandingkan populasi yang sehat. Selain itu, kadar serum vitamin D3 secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan populasi sehat yaitu

22,66±15,17 banding 73,03±25,6 ng/mL (Nouri-Vaskeh dkk., 2019). Hasil penelitian tersebut tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan Jaimni (2021), bahwa kadar vitamin D3 serum lebih rendah secara signifikan pada 19 penderita tuberkulosis (7,75±27,25 ng/dl) dibandingkan dengan 25 subjek yang sehat (19,75±32,00 ng/dl). Kemudian, dari total 50 penderita tuberkulosis paru, 27 responden (54%) diantaranya mengalami defisiensi vitamin D3. Namun, pada kelompok kontrol yang sehat, hanya 13 responden (26%) yang mengalami defisiensi vitamin D3 (Jaimni dkk., 2021).

Defisiensi vitamin D3 seringkali dihubungkan dengan peningkatan risiko penyakit infeksi seperti tuberkulosis paru. Kadar vitamin D3 yang rendah pada penderita tuberkulosis paru diduga terjadi karena adanya proses imunitas tubuh dalam melawan infeksi tuberkulosis paru. Pada imunitas alamiah, *Mycobacterium tuberculosis* memicu reseptor TLR1/2 pada permukaan makrofag untuk mengekspresikan enzim 1 α -hidroksilase (CYP27B1). Enzim ini mengkatalisis 25(OH)D untuk membentuk metabolit aktif 1,25(OH)₂D₃ (Brighenti dkk., 2018). Metabolit aktif ini akan terikat dengan VDR untuk memodulasi beberapa gen target termasuk peptida antimikroba cathelicidin yang membantu meningkatkan degradasi patogen intraseluler termasuk *M. tuberculosis* dan pematangan lisosom yang mengarah pada autofagolisosoma (Wu & Sun, 2012). Vitamin D3 juga meningkatkan ekspresi beta-defensin2 (hBD2) yang mampu menghalangi pertumbuhan *M. tuberculosis* intraseluler dan makrofag (Brighenti dkk., 2018; Bruns & Stenger, 2014). Selain pada imunitas alamiah, metabolit aktif vitamin D3 juga berperan sebagai immunosupresor pada imunitas adaptif dengan menekan ekspresi INF- γ dan TNF- α sebagai interleukin inflamasi dan meningkatkan ekspresi IL-4 sebagai interleukin anti-inflamasi (Siswanto dkk., 2012)

Seseorang yang telah terdiagnosis tuberkulosis paru akan mendapatkan terapi obat anti tuberkulosis yang berlangsung selama enam bulan. Pengobatan terbagi dalam fase intensif dan lanjutan. Pada fase intensif pasien diberikan kombinasi OAT berupa rifampisin, pirazinamid, isoniazid, dan etambutol yang diminum setiap hari dalam dua bulan. Penelitian ini menunjukkan bahwa rerata kadar vitamin D3 menurun setelah satu bulan pemberian obat anti tuberkulosis (OAT) dari 19,00±10,45 ng/mL menjadi 18,51±4,74 ng/mL. Selain itu, nilai tertinggi pada responden setelah satu bulan terapi OAT adalah 29,43 ng/mL, hal ini menunjukkan presentase responden yang memiliki kondisi defisiensi atau kadar vitamin D3 yang >30 ng/mL berkurang.

Penelitian oleh Habibzadeh dkk. (2013) melakukan *pilot study* terhadap delapan pasien dewasa yang terdiagnosis positif tuberkulosis paru. Kadar vitamin D3 diukur setiap bulan hingga akhir 6 bulan fase lanjutan, dan hasilnya menunjukkan penurunan kadar vitamin D3 secara signifikan setelah tiga bulan menjalani terapi obat anti tuberkulosis. Penelitian yang dilakukan oleh Yaqoob dkk. (2021) menunjukkan kadar vitamin D3 pada 25 penderita tuberkulosis menurun secara signifikan pada 2 bulan setelah pemberian OAT, dari 12,67±6,45 menjadi 8,93±4,73. Hasil penelitian ini didukung oleh Naik dkk. (2017), rerata kadar vitamin D3 dari 40 pasien mengalami penurunan yang signifikan yaitu 20,74 ng/mL saat diagnosis, dan berkurang menjadi 17,49 ng/mL setelah 6 bulan terapi OAT.

Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Nonglait (2017), penelitiannya menunjukkan peningkatan rerata kadar vitamin D3 yang signifikan pada 0, 2 dan 6 bulan berturut-turut yakni 9,14±6,94; 15,33±6,42; dan 23,17±6,86 ng/mL. Penelitian ini sejalan dengan Tostmann dkk. (2010), median konsentrasi serum 25(OH)D pada 81 penderita tuberkulosis paru di Tanzania meningkat dari 91 nmol/L pada awal terapi menjadi 101 nmol/L setelah 2 bulan terapi OAT. Penelitian yang dilakukan oleh Huang dkk. (2017) menyimpulkan bahwa pemberian OAT tidak dapat dijadikan sebagai penyebab terjadinya defisiensi vitamin D3, karena kadar vitamin D3 tidak dipengaruhi secara signifikan oleh OAT. Sebaliknya, defisiensi vitamin D3 dianggap sebagai akibat dari infeksi tuberkulosis paru karena peningkatan ekspresi CYP27B1 yang mengubah 25(OH)D menjadi metabolit aktif 1,25(OH)₂D₃ meningkat. Maknanya, kadar 1,25(OH)₂D₃ meningkat dengan keadaan defisiensi 25(OH)D (Huang dkk., 2017).

Penurunan kadar vitamin D3 dapat disebabkan oleh kurangnya produksi vitamin D3 di kulit, kurangnya asupan makanan, inaktivasi vitamin D3 yang dipercepat, gangguan aktivasi

25(OH)D dan resistensi 1,25(OH)₂D. Inaktivasi vitamin D dapat diakibatkan oleh penggunaan obat-obatan yang mempengaruhi sitokrom P450 hepatic seperti barbiturat, fenitoin, dan rifampisin (Habibzadeh dkk., 2013). Rifampisin yang terdapat di hepatosit, diperkirakan berikatan dengan Pregnan X Reseptor (PXR) dan meningkatkan ekspresi CYP3A4 yang juga dapat meningkatkan klirens 1,25(OH)₂D₃ dan 25(OH)D. CYP3A4 merupakan enzim sitokrom P450 hepatic yang terlibat dalam metabolisme obat dan katabolisme vitamin D melalui jalur yang sama dengan CYP24A (enzim yang mengkatalisasi hidroksilasi vitamin D₃) (Naik dkk., 2017).

Gangguan 25(OH)D berkaitan dengan penyakit hati atau konsumsi isoniazid. Isoniazid menyebabkan penurunan 25(OH)D yang menyebabkan aktivitas vitamin D terganggu. Pirazinamid, isoniazid, dan rifampisin diketahui memiliki efek hepatotoksitas. Ketika dikonsumsi dalam kombinasi maka risiko terjadinya hepatotoksitas akan meningkat, hal ini dapat mengganggu metabolisme vitamin D₃. Rifampisin, isoniazid dan etambutol juga dikaitkan dengan terjadinya penyakit ginjal akut yang dapat mempengaruhi metabolisme Vitamin D₃. Meskipun demikian, studi lain menyimpulkan bahwa efek gabungan isoniazid dan rifampisin tidak menyebabkan gangguan metabolisme vitamin D yang signifikan secara klinis pada pasien yang menjalani pengobatan OAT selama sembilan bulan (Naik dkk., 2017).

Defisiensi vitamin D₃ juga dapat disebabkan karena kurangnya asupan vitamin D dan paparan sinar UVB dari sinar matahari. Rendahnya paparan sinar matahari dapat terjadi karena kurangnya aktivitas diluar ruangan, kebiasaan menghindari sinar matahari, kebiasaan berpakaian panjang atau menggunakan bahan pakaian yang sulit menyerap sinar matahari serta pemakaian tabir surya. Kurangnya nutrisi kaya vitamin D seperti ikan berlemak, susu, dan produk difortifikasi; serta kebiasaan mengurangi bahan makanan tinggi lemak juga dapat menyebabkan defisiensi vitamin D (Rimahardika dkk., 2017).

4. Simpulan dan Saran

Simpulan

Hasil analisis menunjukkan rerata kadar vitamin D₃ pada pasien tuberkulosis paru sebelum terapi OAT adalah 19,00±10,45 ng/mL, setelah satu bulan terapi OAT rerata kadar vitamin D₃ turun menjadi 18,51±4,74 ng/mL. Satu bulan terapi OAT meningkatkan prevalensi defisiensi vitamin D₃ pada pasien tuberkulosis paru.

Saran

Sampel penelitian ini tidak cukup besar dikarenakan terdapat drop out saat pelaksanaan penelitian, oleh karena itu diperlukan jumlah sampel yang lebih besar untuk penelitian selanjutnya.

5. Daftar Pustaka

- Brighenti, S., Bergman, P., & Martineau, A. R. (2018). Vitamin D and Tuberculosis: where next? *Journal of Internal Medicine*, 284(2), 145–162. <https://doi.org/10.1111/JOIM.12777>
- Bruns, H., & Stenger, S. (2014). New Insights Into the Interaction of Mycobacterium Tuberculosis and Human Macrophages. *Future microbiology*, 9(3), 327–341. <https://doi.org/10.2217/FMB.13.164>
- Chesdachai, S., dkk. (2016). The Effects of First-Line Anti-Tuberculosis Drugs on the Actions of Vitamin D in Human Macrophages. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 6, 23–29. <https://doi.org/10.1016/J.JCTE.2016.08.005>
- Dinas Kesehatan Kota Semarang. (2021). *Profil Kesehatan Kota semarang 2021*. www.dinkes.semarangkota.go.id
- Dinas Kesehatan Provinsi Jateng. (2021). *Profil Kesehatan Jateng 2021*.

- Dini, C., & Bianchi, A. (2012). The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 48(3), 319–327. https://doi.org/10.4415/ANN_12_03_13
- Habibzadeh, S., dkk. (2013). Serum Parathormone Levels as a Sign for Vitamin D Deficiency During Anti-Tuberculosis Therapy, a Pilot Study. *Archives of Clinical Infectious Diseases* 2013 8:3, 8(3), 18271. <https://doi.org/10.5812/ARCHCID.18271>
- Harahap, F. H. (2022). The Association Between Tuberculosis Risk Factors and Vitamin D Serum Level on Tuberculosis Patients. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9(3), 1–8. <https://doi.org/10.53366/jimki.v9i3.415>
- Huang, S. J., dkk. (2017). Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy*, 11, 91–102. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S79870>
- Jaimni, V., dkk. (2021). Association of Vitamin D Deficiency and Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. *Pulmonary Medicine*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5285841>
- Kartikasari, W., dkk. (2021). The Correlation Between Acid Fast Bacilli of the Intensive and Continuation Phase in Pulmonary Tuberculosis Patients' Category 1. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 7(1), 2579–4558. <http://journal.ummgl.ac.id/index.php/pharmacy>
- Kemendes RI. (2021). *PROFIL KESEHATAN INDONESIA 2021*.
- Kuncara, R. B., dkk. (2022). The Effect of Various Sun Time Under Exposure to Ultraviolet Light of the Sun on Interleukin 10 Cytokine. *Jurnal Biosains Pascasarjana*, 24(1), 29–33. <https://doi.org/10.20473/JBP.V24I1.2022.29-33>
- Naik, A. L., dkk. (2017). Effect of DOTS Treatment on Vitamin D Levels in Pulmonary Tuberculosis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 11(4), BC18. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24501.9759>
- Nonglait, P., dkk. (2017). Biochemical abnormalities and Vitamin D levels in sputum positive pulmonary tuberculosis. *International Journal of Biomedical and Advance Research*, 8(06), 255–258. <https://doi.org/doi.org/10.7349/ijbar>
- Nouri-Vaskeh, M., dkk. (2019). Vitamin D Deficiency among Patients with Tuberculosis: a Cross-Sectional Study in Iranian-Azari Population. *Tanaffos*, 18(1), 11–17.
- Pebriyani, U., & Kurniati, M. (2021). *Tuberculosis*. Gracias Logis Kreatif.
- Ramdan, A., Dias Ismiarto, Y., Yulianto, F. K., & Albana, R. (2018). *Kadar Vitamin D [25(OH)D] Serum Pasien Tuberkulosis Tulang Belakang dan Tuberkulosis Paru di Bandung, Indonesia: Studi Epidemiologi* (Vol. 45, Nomor 6).
- Rimahardika, R., Subagio, H. W., & Wijayanti, H. S. (2017). Asupan Vitamin D dan Paparan Sinar Matahari Pada Orang yang Bekerja di Dalam Ruangan dan di Luar Ruangan. *Journal of Nutrition College*, 6(4), 333–342. <https://doi.org/10.14710/JNC.V6I4.18785>
- Siswanto, dkk. (2012). Vitamin D as Supportive Treatment Improve The Sputum Conversion and Radiographic Finding in Tuberculosis Patients. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, XXV(3), 128–132.
- Somantri, I. (2007). *Asuhan Keperawatan pada Pasien dengan Gangguan Sistem Pernapasan*. Salemba Medika.
- Sugiarti, S., Ricky, M., Ramadhian, M. R., & Carolia, N. (2018). Vitamin D sebagai Suplemen dalam Terapi Tuberkulosis Paru. *Jurnal Majority*, 7(2), 198–202. <https://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/1876>
- Talat, N., dkk. (2010). Vitamin D deficiency and tuberculosis progression. *Emerging Infectious Diseases*, 16(5), 853–855. <https://doi.org/10.3201/eid1605.091693>
- Tostmann, A., dkk. (2010). Serum 25-hydroxy-vitamin D3 concentrations increase during tuberculosis treatment in Tanzania. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 14(9), 1147–1152.
- WHO. (2021). *GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2021*. <http://apps.who.int/bookorders>.

- Wu, S., & Sun, J. (2012). Vitamin D, Vitamin D Receptor, and Macroautophagy in Inflammation and Infection. *NIH Public Access*, 11(59), 325–335. <http://www.vitamincouncil.org>
- Yaqoob, H. A., dkk. (2021). Vitamin D deficiency and Tuberculosis in Basrah: The Effect of Anti-tuberculosis Drugs. *The Medical Journal of Basrah University*, 39(1), 61–72. <https://doi.org/10.33762/MJBU.2021.128899.1047>