

Vitamin D as Supportive Treatment Improve The Sputum Conversion and Radiographic Finding in Tuberculosis Patients

Pengobatan Suportif Vitamin D Mempercepat Konversi Sputum dan Perbaikan Gambaran Radiologis Penderita Tuberkulosis

Siswanto*, Sumarno**, Yani Jane***, Oeryana Agustin Widayanti***, Nunuk Sri Muktiati***
*Laboratorium Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang
**Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
***Laboratorium Ilmu Penyakit Paru Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya /RSSA Malang

ABSTRACT

Pulmonary Tuberculosis remains as a major health problem in South East Asia as well as Indonesia. The failure of tuberculosis treatment is mostly due to drop-out and multiple drugs resistant. Previous study showed that Vitamin D increase the intracellular cathelicidin which has potency to kill the Mycobacterium tuberculosis. This research was aimed to identify the effect of Vitamin D as supportive treatment on the improvement of sputum conversion, radiographic finding and TNF- α serum concentration. A Double-blind randomized control trial was used in two random allocated patient group with standard tuberculosis treatment. The first group was treated with Vitamin D (800 iu/day) while the other was not. Subjects were evaluated using three parameters i.e. sputum conversion, radiographic finding and TNF- α serum concentration. Compared to the group without vitamin D supplementation, group with vitamin D has higher proportion of sputum conversion in the first month (67% vs. 34%, $p=0,04$) and second month (95% vs. 77%, $p=0,18$). Improvement in radiographic findings in the group with vitamin D is also higher in the first month (67% vs. 18%, $p=0,02$) and second month (76% vs. 45%, $p=0,06$). There is a significant difference in the level of 25-dihydroxyvitamin D between two groups ($p=0,00$). However, there is no significant difference in the level of TNF- α between two groups ($p=0,76$) after two months. Vitamin D has supportive effects in pulmonary tuberculosis patients by improving healing process as indicated by faster improvement in sputum conversion and radiographic findings but it did not improve the decrease of TNF- α .

Key words : pulmonary tuberculosis, sputum conversion, vitamin D, radiographic finding, TNF- α

PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting di dunia, WHO melaporkan sepertiga penduduk dunia telah terinfeksi kuman tuberkulosis dan menurut regional WHO jumlah terbesar kasus tuberkulosis terjadi di Asia Tenggara yaitu 33% dari seluruh tuberkulosis dunia (1). Penderita dengan BTA (Bakteri Tahan Asam) positif dalam sputumnya dapat menularkan sekurang kurangnya kepada 10 sampai 15 orang lain setiap tahunnya. Situasi diatas menyebabkan terjadinya 8 sampai 12 juta penderita baru tuberkulosis dan 3 juta kematian pada tahun 2005 termasuk mereka yang terkena infeksi HIV (2).

Indonesia merupakan negara ketiga di dunia dengan jumlah penderita tuberkulosis setelah India dan Cina dengan persentase sebanyak 10% dari total penderita tuberkulosis di dunia (2). Dalam kurun waktu 5 tahun terakhir dengan berbagai program pemberantasan tuberkulosis yang dilakukan hanya mampu menurunkan angka kesakitan penyakit tuberkulosis sebesar 15 per 100.000 penduduk sehingga dari 122 per 100.000 menjadi 107 per 100.000 penduduk. Dari laporan WHO tahun 2005 dinyatakan bahwa estimasi insiden tuberkulosis di Indonesia dengan dasar hasil pemeriksaan sputum adalah 128 per 100.000 pada tahun 2003 dengan perkiraan prevalens sebesar 295 per 100.000 (3).

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. XXV, No. 3, Desember 2009; Korespondensi: Siswanto, Laboratorium Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Jln. Veteran, Malang. Tel. +628123302661, Email: siswanto_k@yahoo.com

Pada saat ini pengobatan penderita tuberkulosis diberikan dengan pengobatan kombinasi yang terdiri dari INH, rifampycin, ethambutol dan pyrazinamid dengan lama pengobatan 6 bulan. Meskipun waktu pengobatan sudah diperpendek menjadi 6 bulan tetapi pada kenyataannya angka putus berobat masih tinggi, data penelitian menunjukkan angka putus berobat di Rumah Sakit Saiful Anwar sebesar 68% (4). Manajemen tuberkulosis menjadi semakin kompleks dengan terjadinya MDR (*Multi Drug Resistent*) terhadap pengobatan yang ada saat ini. Data MDR di Asia tenggara menunjukkan angka MDR pada penderita dengan BTA positif sebesar 2,2% dan sebesar 14,9% setelah mendapatkan pengobatan (5). Oleh karena itu perlu dikembangkan terobosan pengobatan yang bisa meningkatkan kesembuhan dan mempercepat kesembuhan.

Salah satu pilihan yang perlu dipertimbangkan untuk memecahkan permasalahan pengobatan tuberkulosis adalah pemberian Vitamin D sebagai pengobatan suportif yang menyertai pengobatan standar jangka pendek yang ada pada saat ini. Vitamin D berfungsi sebagai imunomodulator, yaitu terlibat pada aktivasi makrofag. Penelitian *invitro* yang dilakukan oleh Liu tahun 2006 menunjukkan metabolit aktif vitamin D yaitu 1,25-dihydroxyvitamin D bisa membantu makrofag menekan pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* melalui peningkatan kadar cathelicidin intraseluler (6). Cathelicidin adalah anti mikrobial protein yang sangat poten yang bisa membunuh kuman gram negatif dan positif. Cathelicidin terdapat dalam tubuh manusia dalam bentuk Human LL-37 Peptida atau h-CAP18 yang

berperan di imunitas *innate* (7).

Selain pada imunitas *innate* metabolit aktif vitamin D juga punya peran yang penting pada imunitas adaptif sebagai immunosupresor. Peran vitamin D pada imunitas adaptif adalah menekan INF- γ , TNF- α sebagai interlekin inflamasi dan menaikkan IL-4 sebagai interlekin anti inflamasi (8, 9). Peran metabolit aktif vitamin D pada imunitas adaptif sangat diperlukan untuk menekan reaksi inflamasi berlebihan sehingga dapat meningkatkan dan mempercepat kesembuhan penderita tuberkulosis.

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan pemberian vitamin D sebagai pengobatan suportif dapat mempercepat konversi sputum, perbaikan radiologis dan penurunan kadar TNF- α di serum penderita tuberkulosis paru pada satu bulan dan dua bulan setelah mendapat pengobatan tuberkulosis standar. Bila hipotesis terbukti benar, diharapkan pemberian vitamin D bisa dipakai untuk meningkatkan maupun mempercepat kesembuhan penderita tuberkulosis paru yang mendapatkan pengobatan anti tuberkulosis standar.

METODE

Penelitian dilakukan dengan desain *double-blind randomized controlled trial*. Penderita tuberkulosis paru yang mendapatkan pengobatan tuberkulosis standar dan telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan acak dan terbagi menjadi 2 kelompok. Kelompok I diberi vitamin D dan kelompok 2 tidak diberi vitamin D. Masing masing kelompok diikuti sampai dua bulan untuk di lihat perbedaan konversi sputum, perbaikan foto dada, dan kadar TNF- α pada bulan pertama dan bulan kedua setelah pengobatan *Oral Anti Tuberculosis* (OAT). Pemeriksaan foto dada dilakukan oleh dokter spesialis radiologi di bagian radiologi Rumah Sakit Umum dr. Saiful Anwar Malang, pemeriksaan Bakteri Tahan Asam (BTA) di sputum dilakukan di laboratorium sentral Rumah Sakit Umum dr. Saiful Anwar Malang, sedang pemeriksaan kadar TNF- α dan kadar vitamin D serum dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Pemeriksaan kadar vitamin D dan TNF- α serum menggunakan *colorimetric reader* Elisa.

Subyek penelitian adalah semua penderita tuberkulosis yang datang di ruang rawat jalan dan ruang rawat inap di Rumah Sakit umum dr. Saiful Anwar Malang yang memenuhi kriteria inklusi yaitu berumur 15 sampai 50 tahun, penderita TB dengan BTA positif, kategori I, Indeks Massa Tubuh 15 - 25 Kg/m². Subyek penelitian dikeluarkan bila terdapat defisiensi kekebalan seperti HIV, diabetes mellitus, tranplatansi organ, keganasan, pengobatan dengan steroid; hamil dan menyusui; penderita TB extraparu; gangguan fungsi liver; gangguan fungsi ginjal serta subyek yang mempunyai alergi vitamin D

Teknik pengambilan sampel menggunakan *consecutive sampling*, dengan jumlah subyek pada kelompok dengan pengobatan suportif vitamin D 21 orang dan pada kelompok tanpa pengobatan suportif vitamin D 22 orang (10). Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pengobatan suportif vitamin D, dan sebagai variabel tergantung adalah konversi

sputum, perbaikan radiologis dan kadar TNF- α di serum.

Analisa data untuk mengetahui hubungan antara pemberian vitamin D terhadap konversi sputum dan perbaikan radiologis digunakan uji Chi-Square. Untuk mengetahui perbedaan penurunan kadar TNF- α antara dua kelompok digunakan *Independent t-test*, sedangkan untuk mengetahui perubahan TNF- α pada masing2 kelompok saat sebelum di beri pengobatan dan setelah pengobatan digunakan uji *paired t-test*, dengan menggunakan interval kepercayaan 95%.

HASIL

Karakteristik sampel pada masing-masing kelompok disajikan pada Tabel 1. Hasil *sampling* menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok terhadap jenis kelamin ($p=0,29$), foto toraks ($p=0,16$), IMT ($p=0,78$), umur ($p=0,09$), rerata kadar 25(OH)D ($p=0,62$) serta rerata kadar TNF- α ($p=0,4$).

Tabel 1. Karakteristik Sampel

Karakteristik sampel	Tanpa pemberian Vitamin D	Dengan pemberian Vitamin D	p value
Jenis kelamin			
* laki – laki	14(67%)	10(48%)	0,29
* perempuan	8(33%)	11(52%)	
Total	22(100%)	21(100%)	
Hasil foto thorax			
* normal	0(0%)	1(5%)	0,16
* minimal	2(9%)	2(9%)	
* moderat	3(14%)	8(38%)	
* far advance	17(77%)	10(48%)	
Total	22(100%)	21(100%)	
Indeks masa tubuh (kg/m ²)	18,20 $\pm$ 2,57	17,98 $\pm$ 2,73	0,78
Umur (tahun)	33,27 $\pm$ 9,15	28,81 $\pm$ 7,52	0,09
Rerata kadar 25(OH)D (ng/ml)	18,11 $\pm$ 9,53	19,52 $\pm$ 8,99	0,62
Rerata kadar TNF - α (pg/ml)	15,22 $\pm$ 14,70	12,07 $\pm$ 11,55	0,44

Rerata kadar 25(OH)D sebelum dan sesudah pengobatan OAT selama dua bulan kelompok tanpa vitamin D berurutan 18,11 $\pm$ 9,53(ng/ml) dan 21,61 $\pm$ 9,13(ng/ml), dengan p value 0,03. Rerata kadar 25(OH)D sebelum dan sesudah pengobatan OAT selama dua bulan kelompok dengan vitamin D berurutan 19,52 $\pm$ 8,99(ng/ml) dan 34,20 $\pm$ 11,11(ng/ml), dengan p value 0,00. Pada kedua kelompok menunjukkan ada kenaikan bermakna kadar 25(OH)D (Tabel 2).

Hasil penelitian menunjukkan ada penurunan yang bermakna kadar TNF- α setelah mendapatkan pengobatan OAT selama dua bulan dan mendapatkan vitamin D dengan p value 0,01 dan 0,07. Sesudah pengobatan tidak ada perbedaan yang bermakna kadar TNF- α antara kedua kelompok (p value 0,76) (Tabel 3).

Tabel 2. Rerata Kadar 25(OH)D Sebelum dan Sesudah Pengobatan Oral Anti Tuberculosis (OAT) Selama Dua Bulan pada Kelompok Tanpa Vitamin D dan Kelompok dengan Vitamin D

Status pemberian Vitamin D	Rerata 25(OH)D I (ng/ml)	Rerata 25(OH)D II (ng/ml)	p value
Tanpa Vitamin D	18,11 ± 9,53	21,61 ± 9,13	0,03
Dengan Vitamin D	19,52 ± 8,99	34,20 ± 11,11	0,00

Tabel 3. Rerata kadar TNF- α Sebelum dan Sesudah Pengobatan OAT Selama Dua Bulan pada Kelompok Tanpa Vitamin D dan Kelompok dengan Vitamin D

Status Vitamin D	Rerata TNF- α sebelum pengobatan (pg/ml)	Rerata TNF- α sesudah pengobatan (pg/ml)	p value
Tanpa Vitamin D	15,22 ± 14,70	5,82 ± 10,68	0,01
Dengan Vitamin D	12,07 ± 11,55	6,73 ± 9,48	0,07

Hasil penelitian menunjukkan hubungan yang bermakna antara pemberian Vitamin D dengan konversi sputum pada bulan pertama pengobatan OAT. Pada kelompok dengan vitamin D 67% terjadi perubahan status BTA menjadi negatif dibanding dengan kelompok tanpa vitamin D sebesar 36%, dengan p value 0,04. Sedangkan pada bulan kedua tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap konversi sputum. Pada kelompok dengan vitamin D 95% terjadi konversi sputum dibanding dengan kelompok tanpa vitamin D (77%), dengan p value 0,18 (Tabel 4 dan 5).

Tabel 4. Hubungan Pemberian Vitamin D dengan Konversi Sputum Setelah Pengobatan OAT satu bulan

Status Vitamin D	Konversi sputum		Total	p value
	BTA -	BTA +		
Tanpa Vitamin D	8 (36%)	14 (64%)	22	0,04
Dengan Vitamin D	14 (67%)	7 (33%)	21	
Total	22	21	43	

Tabel 5. Hubungan Pemberian Vitamin D dengan Konversi Sputum Setelah Pengobatan OAT Selama Dua Bulan

Status Vitamin D	Konversi sputum		Total	p value
	BTA -	BTA +		
Tanpa Vitamin D	17 (77%)	5 (23%)	22	0,18
Dengan Vitamin D	20 (95%)	1 (5%)	21	
Total	37	6	43	

Pada foto radiologis dada hasil penelitian menunjukkan hubungan yang bermakna antara pemberian vitamin D dengan perbaikan radiologis pada bulan pertama pengobatan OAT. Pada kelompok dengan vitamin D lebih banyak (67%) terjadi perbaikan radiologis dibanding dengan kelompok tanpa vitamin D (18%), dengan p value 0,002. Pada bulan kedua tidak didapatkan perbedaan yang signifikan. Pada kelompok dengan vitamin D sebanyak 76% terjadi perbaikan radiologis dibanding dengan kelompok tanpa vitamin D (45%), dengan

p value 0,06 (Tabel 6 dan 7).

Tabel 6. Hubungan Pemberian Vitamin D dengan Perbaikan Radiologis Setelah Pengobatan OAT Satu

Status Vitamin D	Foto dada		Total	p value
	Membaik	Tetap		
Tanpa Vitamin D	4 (18%)	18 (82%)	22	0,002
Dengan Vitamin D	14 (67%)	7 (33%)	21	
Total	18	25	43	

Tabel 7. Hubungan Pemberian vitamin D dengan Perbaikan Radiologis Setelah Pengobatan OAT Selama Dua Bulan

Status Vitamin D	Foto dada		Total	p value
	Membaik	Tetap		
Tanpa Vitamin D	10 (45%)	12 (55%)	22	0,06
Dengan Vitamin D	16 (76%)	5 (24%)	21	
Total	26	17	43	

DISKUSI

Data statistik menunjukkan lima variabel yang diperkirakan sebagai variabel pengganggu terdistribusi secara merata pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dimana tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada dua kelompok (Tabel 1). Hal ini menunjukkan bahwa variabel yang diperkirakan mengganggu hasil penelitian terdistribusi merata pada masing masing kelompok.

Hal yang menarik adalah pada kedua kelompok mempunyai indeks masa tubuh yang kurang dari indeks masa tubuh normal atau dapat dikatakan status gizi penderita tuberculosis tidak baik. Indeks masa tubuh dinyatakan normal bila sama atau diatas 18,5 kg/m² (11).

Analisa distribusi kadar 25(OH)D pada masing masing kelompok sebelum percobaan menunjukkan tidak ada perbedaan rerata kadar 25(OH)D antara kedua kelompok, namun pada seluruh subyek penelitian terjadi defisiensi vitamin D yaitu rerata kadar 25(OH)D kelompok tanpa vitamin D 18,11±9,53 ng/ml dan 19,52±8,99 ng/ml pada kelompok dengan vitamin D. Holick menentukan kadar 25(OH)D 30-60 ng/ml adalah normal, 20-29 ng/ml adalah insufisiensi, kurang dari 20 ng/ml adalah defisiensi (12).

Dari data epidemiologi juga menunjukkan bahwa orang dengan defisiensi vitamin D mempunyai kemungkinan terkena tuberculosis lebih besar dari pada orang tanpa defisiensi vitamin D. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penderita tuberculosis laten mempunyai rata rata kadar vitamin D lebih kecil dari pada populasi yang tidak terkena tuberculosis. Kadar vitamin D yang rendah juga didapat pada penderita tuberculosis (13). Penelitian lain menunjukkan bahwa tingginya kadar vitamin D berhubungan dengan menurunnya probabilitas untuk terkena infeksi *M.tuberculosis* (14).

Dari hasil penelitian didapatkan peningkatan kadar 25(OH)D bermakna setelah mendapatkan pengobatan OAT selama dua bulan baik pada kelompok tanpa vitamin D maupun pada kelompok

dengan vitamin D. Terjadinya peningkatan yang bermakna pada kelompok tanpa vitamin D mungkin disebabkan pemberian OAT yang menyebabkan terjadi perbaikan klinis dan nafsu makan membaik sehingga berpengaruh juga terhadap peningkatan rerata kadar 25(OH)D, walaupun peningkatannya masih masuk kategori insufisiensi yaitu sebesar 21,61ng/ml(12).

Pada kelompok dengan vitamin D terjadi peningkatan rerata kadar 25(OH)D lebih tinggi dibanding kelompok tanpa vitamin D. Pada penelitian ini rerata kadar 25(OH)D sebelum percobaan tergolong defisiensi (Tabel1). Pada kelompok tanpa vitamin D setelah pengobatan OAT dua bulan meskipun terjadi peningkatan kadar 25(OH)D tetapi masih tergolong insufisiensi. Sedangkan pada kelompok dengan vitamin D rerata kadar 25(OH)D setelah pengobatan OAT dua bulan menjadi $34,20 \pm 11,11$ (ng/ml) yaitu tergolong normal (Tabel 2). Holick menyebutkan pemberian vitamin D3 700 800 IU per hari dapat meningkatkan kadar 25(OH)D yang kurang dari 17 ng/ml menjadi sekitar 40 ng/ml (12). Penelitian menunjukkan kadar 25(OH)D kurang dari 30ng/ml dapat menyebabkan hambatan terhadap inisiasi monosit dan makrofag dalam respon kekebalan bawaan terhadap infeksi dan sudah diketahui bahwa makrofag alveoli merupakan populasi sel yang pertama yang berinteraksi dengan bakteri tuberkulosis (15).

Setelah mendapatkan pengobatan selama dua bulan terjadi penurunan kadar TNF- α pada kedua kelompok (Tabel 3). Penurunan TNF- α tersebut sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa kecepatan penyembuhan sesuai dengan kecepatan penurunan kadar TNF- α (16). Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa penurunan TNF- α pada kelompok yang tidak mendapatkan Vitamin D lebih tinggi dari kelompok yang mendapatkan Vitamin D. Keadaan ini tidak sesuai dengan hipotesis peneliti yang menyatakan bahwa pada penderita tuberkulosis yang mendapatkan pengobatan suportif Vitamin D akan mempunyai kadar TNF- α yang lebih rendah dari kelompok yang tidak mendapatkan pengobatan suportif Vitamin D. Keadaan diatas juga bertentangan dengan teori yang menyebutkan bahwa Vitamin D menghambat proliferasi dan diferensiasi Th1 dengan sitokin yang diproduksi seperti IFN-gamma dan IL-12 (17) dan sitokin inflamasi yang lain. Pengaruh Vitamin D pada TNF- α ada dua pendapat yaitu pada sel imatur seperti di sumsum tulang akan terjadi peningkatan TNF- α (18). Pendapat kedua pada sel matur seperti di monosit darah tepi pemberian Vitamin D akan menyebabkan penurunan TNF- α . Penjelasan ini yang mungkin dapat menerangkan mengapa hipotesis yang menyatakan bahwa pemberian Vitamin D dapat menurunkan kadar TNF- α lebih besar dari kelompok yang tidak mendapatkan Vitamin D tidak terbukti.

Hasil penelitian pemberian vitamin D terhadap konversi sputum menunjukkan pada bulan pertama setelah pengobatan OAT kelompok penderita tuberkulosis tanpa vitamin D mengalami konversi sputum lebih kecil dibandingkan dengan kelompok dengan vitamin D (Tabel 4). Vitamin D juga mempunyai pengaruh yang bermakna dalam

mempercepat atau meningkatkan perbaikan foto dada (Tabel 6). Keadaan ini menunjukkan bahwa vitamin D dapat mempercepat atau meningkatkan kesembuhan penderita tuberkulosis yang sedang mendapatkan pengobatan standar tuberkulosis baik dari parameter konversi sputum maupun foto dada. Kejadian diatas dapat dijelaskan karena vitamin D mempunyai kemampuan meningkatkan produksi cathelicidin di dalam sel makrofag dan *cathelicidin* merupakan peptida yang terbukti bisa mematikan *M.tuberculosis* (9). Selain kemampuannya meningkatkan cathelicidin vitamin D juga bisa meningkatkan produksi *Nitric Oxide* yang mempunyai peran yang penting di dalam mematikan *M.tuberculosis* melalui mekanisme fusi fago-lisosom (19).

Besarnya konversi sputum (77%) pada kelompok tanpa vitamin D setelah mendapatkan pengobatan OAT selama dua bulan tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan Rom & Garay sebesar 75% setelah pengobatan dua bulan dan 96% setelah pengobatan 6 bulan (20). Penelitian yang dilakukan oleh Nursyam (21) yang memberikan vitamin D atau placebo pada 67 penderita tuberkulosis dengan terapi anti tuberkulosis selama 6 minggu; 100 % kelompok yang diberikan vitamin D terjadi perbaikan radiologis dan angka konversi sputum positif ke negatif dibanding dengan kelompok yang diberikan placebo sebesar 76,7% (*p value* 0,002).

Dilihat dari angka prosentasi konversi sputum pada penelitian ini hasilnya hampir sama dengan penelitian oleh Nursyam, tetapi dalam penelitian ini hasil uji statistik tidak bermakna. Keadaan diatas mungkin disebabkan karena jumlah sampel pada penelitian ini lebih kecil daripada jumlah sampel penelitian Nursyam. Walaupun dari hasil uji statistik terhadap perbedaan konversi sputum tidak bermakna, tetapi angka absolut menunjukkan perbedaan yang cukup besar yaitu 95% pada kelompok dengan vitamin D mengalami dan 77% pada kelompok tanpa vitamin D. Hasil konversi sputum pada kelompok dengan vitamin D sebesar 95% hampir sama dengan hasil penelitian konversi sputum Rom dan Garay sebesar 96% setelah pengobatan selama 6 bulan. Keadaan diatas menunjukkan bahwa vitamin D bisa mempercepat konversi sputum. Sebagai klinisi perbedaan angka konversi dan percepatan konversi sputum sangat penting dalam menurunkan potensi penularan tuberkulosis ke orang lain. Hasil penelitian menunjukkan kelompok penderita tanpa vitamin D sebesar 45% mengalami perbaikan foto dada dibandingkan dengan kelompok penderita dengan vitamin D sebanyak 76% (Tabel 7).

Mengecilnya perbedaan konversi sputum dan perbaikan radiologis kedua kelompok penelitian pada bulan kedua setelah pengobatan OAT dibanding dengan satu bulan setelah pengobatan OAT disebabkan oleh efek bakterisidal dan bakteriostatik OAT sendiri (22). Diprediksikan setelah pengobatan OAT selama 6 bulan antara kedua kelompok penelitian akan makin kecil perbedaan konversi sputum.

KESIMPULAN

Pengobatan suportif vitamin D yang menyertai pengobatan Oral Anti Tuberculosis (OAT) standar dapat mempercepat kesembuhan penderita tuberculosis dengan parameter konversi sputum dan gambaran radiologis, tetapi tidak dapat mempercepat penurunan kadar TNF- α dalam serum.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Direktorat Jenderal DIKTI karena telah memberi pembiayaan penelitian ini sehingga penelitian dapat selesai. Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Brawijaya dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memfasilitasi penelitian ini. Terima kasih kepada Direktur Rumah Sakit Saiful Anwar dan Kepala SMF Ilmu Penyakit Paru karena telah mengizinkan kami melakukan penelitian di Rumah Sakit khususnya di Poliklinik Ilmu Penyakit Paru. Terima kasih kepada teman teman perawat di poliklinik penyakit paru dan teknisi di laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya karena kerjasamanya yang baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). *Tuberculosis : Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*. Indah Offset Citra Grafika, Jakarta; 2006; 5 40.
- Pardosi JF. *Tuberculosis di Indonesia 2007*. Online [WWW]. 2007. <http://www.litbang.depkes.go.id>. [diakses 12 Desember 2007].
- Anonymous. *Lembar Fakta Tuberculosis*. Online [WWW]. 2007. [http://tbcindonesia.or.id/TB_Fachsheet_Indonesia rev NTP_final_220307.pdf](http://tbcindonesia.or.id/TB_Fachsheet_Indonesia_rev_NTP_final_220307.pdf). [diakses 12 Desember 2007].
- Siswanto, Setijowati N, Zuhriyah L, Abijoso. *Pengembangan Model Pelayanan Pengobatan Tuberculosis untuk Menurunkan Angka Putus Berobat Penderita Tuberculosis di RSUD dr. Saiful Anwar Malang: Studi Eksperimental*. Jurnal Epidemiologi Indonesia. 2005; 7 (1): 7 12.
- WHO regional office for South-East Asia. *TB in South-East Asia*. 2007
- Liu PT, Stenger S, Li H et al. *Toll Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response*. Scienceexpress. 2006; 24:1770-1773.
- Tomansinsig L, Zanetti M. *The cathelicidins Structure, Function and Evolution*. Current Protein and Peptide Science. Italy. 2005; 6: 23 34.
- Rigby WF, Denome S & Fanger MW. *Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Specific inhibition at the level of messenger RNA*. J Clin Invest. 1987; 79: 1659-1664.
- Adams J, Liu P, Geffen D. *Vitamin D in Defense of The Human Immune Response*. Annals of the New York Academy of Science. Skeletal Biology and Medicine. New York. 2007(I); 1 -18.
- Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. *Perkiraan Besar Sampel dalam Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. PT Binarupa Aksara. Jakarta. 1995; 187 -212.
- Soegondo S. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia*. PERKENI. 2006.
- Holick MF. *Vitamin D Deficiency*. N England J Medicine. Boston. 2007; 357; 266 81.
- Gibney KB, MacGregor L, Leder K et al. *Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis and latent tuberculosis infection in immigrants from sub-Saharan Africa*. Clin Infect Dis. 2008; 46: 443-446.
- Rajakumar K, Greenspan SL, Thomas SB, Holick MF. *Solar ultraviolet radiation and vitamin D: a historical perspective*. Am J Public Health. 2007; 97; 1746-1754.
- Palomino J.C, Leao S.C, Ritacco. *Tuberculosis from basic science to patient care*. Online [WWW]. 2007. <http://www.TuberculosisTextbook.com>. [diakses 10 Januari 2008].
- Hsieh SM, Hung CC, Chen MY, Sheng WH, and Chang SC. *Dynamics of plasma cytokine levels in patient with advanced HIV infection and active tuberculosis: implications for early recognition of patient with poor response to anti-tuberculosis treatment*. AIDS. 1999; 13; 935-941.
- Xiao-ping Q, Pei L, Gang L et al. *1,25-dihydroxyvitamin D regulates LPS-induced cytokine production and reduces mortality in rats*. World Journal of Gastroenterology. 2008; 14(24); 3897-3902.
- Hakim I & Bar-Shavit Z. *Modulation of TNF- α expression in bone marrow macrophages: involvement of vitamin D response element*. J Cell Biochem. 2003; 88: 986998.
- Rockett KA, Brookes R, Udalova I, Vidal V, Hill AV & Kwiatkowski D. *1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nitric oxide synthase and suppresses Growth of Mycobacterium tuberculosis in a human macrophage-like cell line*. Infect Immun. 1998; 66: 53145321
- Rom WN and Garay SM. *Tuberculosis*. 2nd edition. Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia. 2004; 251 379.
- Nursyam E.W., Z. Amin & C.M. Rumende. *The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculosis lesion*. Acta Med Indonesia. 2006 ; 38: 3-5.
- Alsagaff H, Mukty HA. *Tuberculosis paru dalam Dasar-dasar Ilmu Penyakit Paru*. Airlangga University Press. Cetakan kedua. Surabaya. 2002; 73 109.