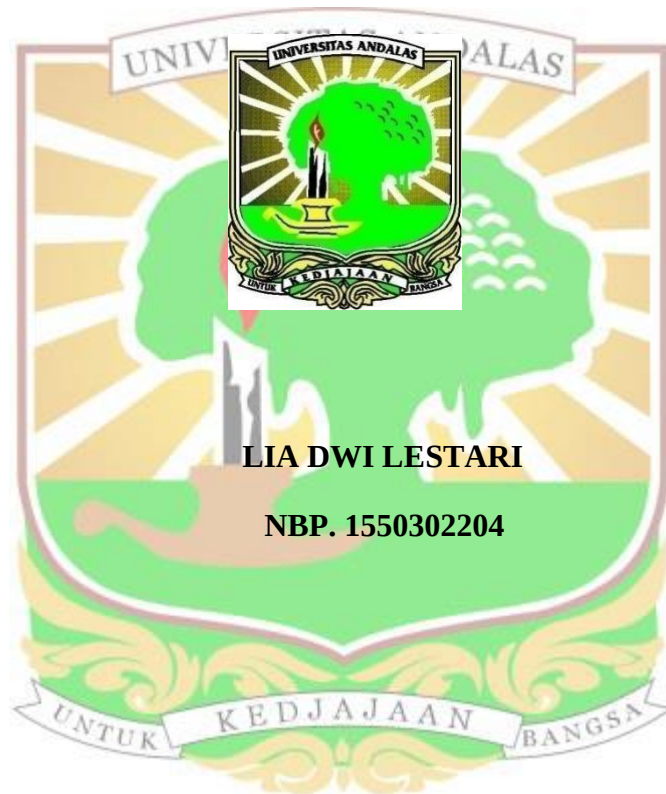


**PERBEDAAN KADAR 25-HYDROXYVITAMIN D SERUM DAN
TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA ANTARA PASIEN
TUBERKULOSIS PARU DAN TUBERKULOSIS PARU DENGAN
HIV AIDS**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1 BAGIAN
ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS
ANDALAS RS DR. M. DJAMIL PADANG 2021**



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS ANDALAS/ RSUP. Dr. M. DJAMIL PADANG
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS - 1
ILMU PENYAKIT DALAM

Jl. Perintis Kemerdekaan Padang, Telp/Fax. (0751) 37771
Email : kpsppdsipd_fkunand@yahoo.com , Website : www.interne.fk.unand.ac.id



***PERBEDAAN KADAR 25-HYDROXYVITAMIN D SERUM DAN TUMOR
NECROSIS FACTOR ALPHA ANTARA PASIEN TUBERKULOSIS PARU
DAN TUBERKULOSIS PARU DENGAN HIV AIDS***

dr. Lia Dwi Lestari

Telah disetujui untuk tampil Ujian Tesis Akhir Pada :

Hari :

Tanggal :

Hari :

Tanggal :

Disetujui :

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. dr. Raveinal, SpPD-KAI, FINASIM

dr. Fauzar, SpPD-KP, FINASIM

Menyetujui KPS

Penjadwalan oleh SPS

Dr. dr. Raveinal, SpPD-KAI, FINASIM

dr. Fauzar, SpPD-KP, FINASIM

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan karuniaNya penulis dapat menyelesaikan proposal penelitian akhir dengan judul “Perbedaan Kadar 25-Hydroxyvitamin D Serum dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* pada pasien Tuberkulosis paru dan Tuberkulosis paru dengan HIV AIDS”. Sholawat serta salam tidak lupa penulis haturkan kepada Nabi Besar Muhammad SAW atas perjuangannya terhadap peradaban manusia.

Penelitian dan penyusunan tugas akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) 1, bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang.

Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Pembimbing Dr. dr. Raveinal, Sp.PD-KAI, FINASIM dan dr. Fauzar, Sp.PD-KP, FINASIM sebagai pembimbing I dan II yang telah banyak meluangkan waktu dan kesempatan untuk memberikan bimbingan, nasehat dan dukungan moril baik selama persiapan, pelaksanaan hingga penyusunan tugas akhir ini.
2. Bapak Prof. Hanif, Sp.PD-KHOM (Alm) sebagai Founding Father bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, yang telah mengabdikan hidupnya untuk kemajuan pendidikan Ilmu Penyakit Dalam, khususnya bagi PDS-1.

3. Bapak Dr. dr. Raveinal, Sp.PD-KAI, FINASIM, Selaku Ketua Program Studi (KPS) PDS-1 Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, yang telah memberikan kesempatan, dukungan moril, nasehat dan arahan serta bimbingan selama penulis mengikuti PPDS.
4. Bapak Dr. dr. Najirman, Sp.PD-KR, FINASIM, Selaku Ketua Bagian /SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang/ RSUP Dr. M. Djamil Padang, yang telah memberikan kesempatan, nasehat dan dukungan moril dalam menyelesaikan PPDS-1.
5. Ibu Dr. dr. Rika Susanti, Sp.F. M (K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang telah menyediakan fasilitas selama penulis mengikuti PDS-1 di Bagian Ilmu Penyakit Dalam.
6. Bapak Dr. dr. Yusirwan Yusuf, Sp.B, Sp.BA (K), MARS, selaku Direktur Utama RS. Dr. M Djamil Padang yang telah menyediakan fasilitas selama penulis mengikuti PDS-1 di Bagian Ilmu Penyakit Dalam.
7. Para guru besar : Prof. dr. Julius, Sp.PD-KGEH; Prof. dr. Syafril Syahbuddin, Sp.PD-KEMD, FINASIM; Prof. dr. Saharman Leman, DTM&H, Sp.PD-KKV, FINASIM (Alm); Prof. Dr. dr. Asman Manaf, Sp.PD-KEMD; Prof. dr. Zulkarnain Arsyad. Sp.PD-KP; Prof. Dr. dr. Nasrul Zubir, Sp.PD-KGEH, FINASIM; dan Prof. Dr. dr. Eva Decroli, Sp.PD-KEMD, FINASIM yang telah mendidik dan membimbing serta memberikan inspirasi dan menjadi panutan bagi penulis.

8. Seluruh staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas: dr. Syaiful Azmi, SP.PD-KGH, FINASIM (Alm); Dr. dr. Irza Wahid, Sp.PD-KHOM, FINASIM; dr.Yerizal Karani, Sp.PD, Sp.JP (K), FIHA; dr. Armen Ahmad, Sp.PD-KPTI,FINASIM; dr.Anelis, Sp.PDKGEH; dr. Syafrudin Tamar, Sp.PD-KKV, FINASIM; dr. Rose Dinda Martini, Sp.PD-KGer, FINASIM; dr. Arina Widya Murni, Sp.PD-Kpsi,FINASIM; dr. Saptino Miro,Sp.PD-KGEH, FINASIM; Dr. dr. Harnavi Harun, Sp.PD-KGH, FINASIM; dr. Ronny Yuliwansyah, Sp.PD-KKV, FINASIM (Alm); dr. Drajad Priyono, Sp.PD-KGH, FINASIM; dr. Roza Kurniati,sp.PD-KP, FINASIM; dr. Rudy Afriant, Sp.PD-KHOM, FINASIM; dr. Deka Viotra, Sp.PD-KGH, FINASIM; dr. Roza Mulyana, Sp.PD-KGer, FINASIM; dr. Dinda Aprilia Sp.PD; Dr. dr. Dwitya Elvira,Sp.PD-KAI; dr. Fadrian, Sp.PD; dr. Wahyudi, SpPD; dr. Eka Kurniawan Sp.PD; dr. Vesri Yoga, Sp.PD; dr.Rohayat Bilmahdi Simanjuntak, Sp.PD; dr. Alexander Kam, Sp.PD, dr. Andry Kurniawan, Sp.PD dan staf pengajar di RS jejaring yang telah memberikan dukungan moril dan membimbing penulis selama mengikuti PDS-1 ini.

9. Bapak Dr. dr. Hafni Bachtiar, MPH yang telah membantu penulis dalam memberikan bimbingan statistik dan mengolah data penelitian akhir ini.

10. Teman-teman sejawat dokter residen bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas atas bantuan dan kerjasama yang telah kita bina selama ini.

11. Rekan-rekan sekretariat bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang telah membantu penulis dalam masa pendidikan.
12. Rekan- rekan paramedis di bangsal dan poliklinik bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP dr. M. Djamil Padang atas kerjasama yang telah terbina selama ini.
13. Terima kasih yang tak terhingga penulis ucapkan kepada orang tua tercinta; Ayahanda Drs. H. Martoyono Tamkani, Ibunda Hj. Yayah Rokayah yang telah membesarkan dan mendidik dengan penuh kasih sayang, memberikan ajaran dan nasehat, serta dukungan tak terhingga kepada penulis. Tiada ucapan terima kasih yang cukup untuk membalas segala doa, perjuangan, dan pengorbanan beliau. Terima kasih juga penulis ucapkan kepada adinda tercinta dr.Bayu Pramudyo Ariwibowo, Sp.OG, drg. Dimas Satrio Pamungkas, serta keluarga besar atas doa dan dukungannya selama pendidikan PDS-1 ini. Teristimewa kepada yang tercinta suami Koko Handoko, ST serta anak-anakku Audrey Zahra Handoko dan Tabinda Arasella Handoko atas kasih sayang, pengertian, kesabaran dan pengorbanan yang sangat berarti selama menjalani PPDS 1.
14. Semua pihak yang tidak penulis sebutkan namanya satu persatu.

Semoga semua bantuan dan dukungan Bapak, Ibu, sejawat, rekan-rekan, dan keluarga, mendapat pahala disisi Allah SWT, Aamin Ya Rabbal'alaminn

Padang, Januari 2021

Penulis

ABSTRAK

PERBEDAAN KADAR 25-HYDROXYVITAMIN D SERUM DAN TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA ANTARA PASIEN TUBERKULOSIS PARU DAN TUBERKULOSIS PARU DENGAN HIV AIDS

Lia Dwi Lestari, Raveinal*, Fauzar**

*Sub Bagian Alergi Immunologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam

**Sub Bagian Pulmonologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP DR. M. Djamil Padang

Pendahuluan: Tuberkulosis (TB) paru maupun *Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)* adalah penyakit infeksi yang menjadi permasalahan kesehatan dunia. Pasien TB paru adalah pasien terdiagnosis secara klinis atau terkonfirmasi secara bakteriologis terdapat kuman *M. tuberculosis* di paru. Pasien HIV adalah pasien yang secara klinis memenuhi kriteria WHO dan positif pemeriksaan 3x tes antibodi HIV. Vitamin D berperan sebagai pengatur utama pertahanan host melawan infeksi dengan mengaktifkan jalur imunitas alamiah dan adaptif. Rendahnya kadar vitamin D pada pasien TB paru dan TB paru dengan HIV akan menurunkan kadar *calsidiol* hepar, *calsitriol* ginjal, aktifitas makrofag menghasilkan *catelisin*, dan menurunkan aktifitas Limfosit CD4, akhirnya terjadi peningkatan infeksi dan TNF- α .

Metode: Desain penelitian analitik komparatif numerik tidak berpasangan 2 kelompok dengan metode *Cross Sectional*. Penelitian dilakukan di Poliklinik Paru dan Bangsal Ilmu Penyakit Dalam RSUP DR.M.Djamil Padang selama 6 bulan. Populasi adalah pasien baru yang didiagnosis tuberkulosis paru dan tuberkulosis paru dengan HIV AIDS, yang belum mendapatkan terapi, dipilih secara *consecutive sampling*.

Hasil: Rerata 25(OH)D serum pada pasien TB paru 37,62 ng/ml dan 31,47 ng/ml pada TB paru dengan HIV AIDS. Rerata TNF- α pada pasien TB paru 2,98 pg/ml dan 2,97 pg/ml pada pasien TB paru dengan HIV AIDS.

Kesimpulan: secara uji statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara rerata kadar 25(OH)D dan TNF- α serum pada pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS.

Kata kunci: TB paru, TB paru dengan HIV AIDS, 25(OH)D, TNF- α .



DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.4 Manfaat Penelitian	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tuberkulosis (TB)	9
2.1.1 Definisi	9
2.1.2 Epidemiologi	10
2.1.3 Reaksi Imun Terhadap Tuberkulosis	14
2.1.4 Fase Pembentukan Respon Imun	18
2.1.5 Diagnosis Tuberkulosis	20
2.2 Human Immunodeficiency Virus/ Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIVAIDS)	22
2.2.1 Definisi	22

2.2.2	Epidemiologi HIV AIDS	24
2.2.3	Reaksi Imun Terhadap HIV AIDS	25
2.2.4	Gejala dan Stadium Klinis HIV AIDS	27
2.2.5	Diagnosis HIV AIDS	29
2.3	Vitamin D	30
2.3.1	Struktur Kimia dan Biosintesis Vitamin D	31
2.3.2	Pengukuran Kadar Vitamin D	34
2.3.3	Peran Vitamin D dalam <i>Innate Immunity</i>	35
2.3.4	Peran Vitamin D dalam <i>Adaptive Immunity</i>	36
2.3.5	Peran Vitamin D pada Tuberkulosis	38
2.3.6	Peran Vitamin D pada HIV AIDS	39
2.4	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α)</i>	40
2.4.1	Definisi TNF- α	40
2.4.2	TNF- α pada Tuberkulosis Paru	41
2.4.3	TNF- α pada Tuberkulosis Paru dengan HIV AIDS	44
BAB III.KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN		
3.1	Kerangka Konseptual	46
3.2	Hipotesis Penelitian	48
BAB IV. METODE PENELITIAN		
4.1	Desain Penelitian	49
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	49
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian	49
4.4	Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	50

4.5	Estimasi Besar Sampel Penelitian	50
4.6	Definisi Operasional	51
4.7	Alur Penelitian	52
4.8	Analisis Data	52
4.9	Etika Penelitian	53
4.10	Kerangka Penelitian	53

BAB V. HASIL PENELITIAN

5.1	Karakteristik Subjek Penelitian.	54
5.2	Kadar 25- <i>Hydroxyvitamin D</i> (25OH)D) Serum dan Kadar TNF- α Kelompok Tuberkulosis Paru dan Tuberkulosis Paru dengan HIV AIDS.	56
5.3	Uji T Tidak Berpasangan Kadar 25(OH)D Serum dan Kadar TNF- α	57

BAB VI. PEMBAHASAN

6.1	Karakteristik Dasar Penelitian	59
6.2	Perbedaan kadar 25(OH)D Serum pada Kelompok Tuberkulosis Paru dan Tuberkulosis Paru dengan HIV AIDS	67
6.3	Perbedaan Kadar TNF- α pada Kelompok Tuberkulosis Paru dan Tuberkulosis Paru dengan HIV AIDS	69
6.4.	Keterbatasan Penelitian	70

BAB VII. PENUTUP

7.1. Kesimpulan 71

7.2. Saran 71

DAFTAR PUSTAKA 72

LAMPIRAN



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Estimasi Insiden TB Tahun 2017 pada Negara dengan Insiden > 100.000 Kasus	10
Gambar 2.2 Prevalensi TB dan TB HIV Diseluruh Dunia Tahun 2015	11
Gambar 2.3 Imunopatogenesis Tuberkulosis	17
Gambar 2.4 Struktur Virus HIV	24
Gambar 2.5 Imunopatogenesis HIV AIDS	26
Gambar 2.6 Prekursor Vitamin D2 dan Vitamin D3	31
Gambar 2.7 Metabolisme Vitamin D	33
Gambar 2.8 Aktivasi <i>Innate Imunity</i> Dimediasi Vitamin D	36
Gambar 2.9 Peran vitamin D Terhadap Imunitas Alami dan Bawaan	37
Gambar 2.10 Peran TNF- α dalam Respon Imun Melawan <i>M.tuberculosis</i>	43
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	46
Gambar 4.1 Kerangka Penelitian	53
Gambar 5.1 Uji T Tidak Berpasangan Kadar 25(OH)D Serum Pasien TB Paru dan TB Paru dengan HIV AIDS	58
Gambar 5.2 Uji T Tidak Berpasangan Kadar TNF- α Pasien TB Paru dan TB Paru dengan HIV AIDS	58

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Jumlah Kasus TB Paru di Indonesia Menurut Provinsi Tahun 2018	13
Tabel 2.2 Gejala Mayor dan Minor HIV AIDS	27
Tabel 2.3 Stadium Klinis HIV AIDS Menurut WHO	28
Tabel 2.4 Nilai Rentang Kadar 25(OH)D Dari Berbagai Organisasi	35
Tabel 4.1 Jadwal Penelitian	49
Tabel 5.1 Karakteristik Dasar	54
Tabel 5.2 Kadar 25(OH)D Serum dan Kadar TNF- α	57

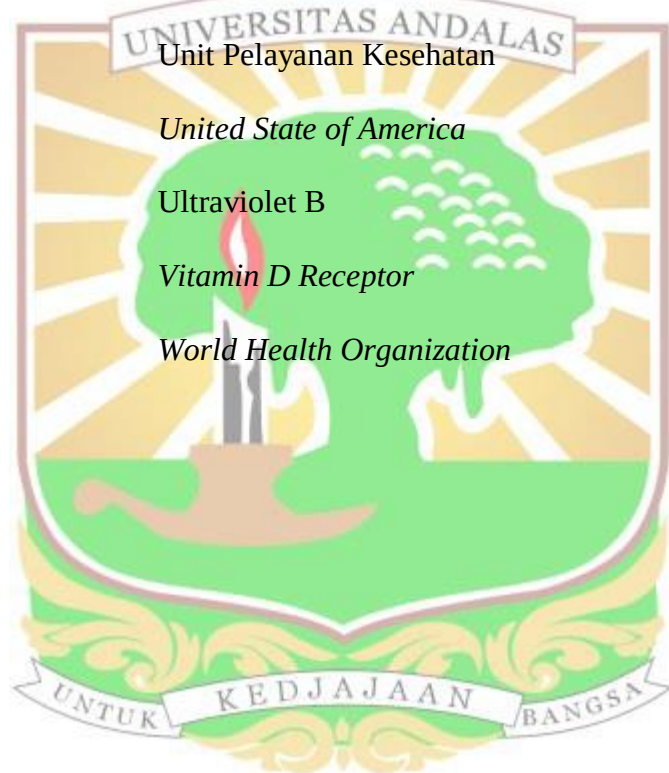


DAFTAR SINGKATAN

1,25(OH) ₂ D	1,25-dihydroxyvitamin D
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
APCs	Antigen Presenting Cells
CDC	Centre Disease Control and Prevention
CLIA	Chemiluminescence Immunoassay
DBP	Vitamin D Binding Protein
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FGF23	Hormon Fibroblast-like Growth Factor-23
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IL-6	Interleukin-6
Ig	Imunoglobulin
IgM	Imunoglobulin M
IgG	Imunoglobulin G
IMT	Indeks Massa Tubuh
IUATLD	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
MDR-TB	Multidrug-Resistant TB
NASB A	Nucleic Acid Sequence-Based Amplification
PCR	Polymerase chain reaction
PAP	Peroksidase Anti Peroksidase
PAMPs	Pathogen-Associated Membrane Patterns



PTH	<i>Parathyroid Hormone</i>
RR-TB	<i>Resistan Rifampisin TB</i>
RT-PCR	<i>Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
RXR	<i>Reseptor Retinoic</i>
TB	<i>Tuberkulosis</i>
TLR	<i>Toll Like Receptor</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
TST	<i>Tuberculin Skin Test</i>
UPK	<i>Unit Pelayanan Kesehatan</i>
USA	<i>United State of America</i>
UVB	<i>Ultraviolet B</i>
VDR	<i>Vitamin D Receptor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Struktur Organisasi Penelitian

Lampiran 2. *Ethical Clearance*

Lampiran 3. Protokol Penelitian

Lampiran 4. *Informed Consent* Penelitian

Lampiran 5. *Curriculum Vitae*

Lampiran 6. Surat Pernyataan

Lampiran 7. Analisis Data Statistik

Lampiran 8. Tabel Induk Penelitian



BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Vitamin adalah zat organik yang diperlukan tubuh dalam jumlah tertentu. Vitamin dan metabolitnya sangat penting dalam sejumlah besar proses fisiologis tubuh, yakni berperan sebagai hormon, antioksidan, regulator pertumbuhan jaringan, perkembangan embrio dan metabolisme kalsium. Vitamin D telah dikenal berperan penting pada kesehatan tulang selama hampir satu abad. Namun, peran lain vitamin D baru mendapat perhatian selama dua dekade terakhir, yang meliputi peran vitamin D dalam imunitas bawaan manusia.¹

Vitamin D sangat diperlukan untuk mempertahankan struktur tulang dan kadar kalsium serum melalui regulasi absorpsi kalsium di usus dan reabsorpsinya di ginjal.¹ Namun vitamin D juga merupakan pengatur utama pertahanan host melawan infeksi dengan cara mengaktifkan gen dan jalur yang meningkatkan imunitas alamiah dan adaptif. Peran vitamin D pada respon imun adaptif (*adaptive immunity*) yakni memiliki efek menghambat diantaranya induksi sitokin IFN- γ dan TNF- α , penurunan proliferasi sel B, penurunan diferensiasi sel plasma juga penurunan sekresi IgG. Sedangkan efek pada imun alamiah (*innate immunity*) adalah sebagai stimulator yang memiliki efek langsung pada peningkatan produksi peptida antibakteri oleh sel catelicidin.² Penemuan aktivitas vitamin D pada sebagian besar sel dan jaringan tubuh dimulai dari survei epidemiologi yang menemukan bahwa terdapat hubungan antara kadar vitamin D yang rendah dengan peningkatan risiko berbagai macam penyakit seperti penyakit autoimun, jantung dan pembuluh darah, kanker, diabetes dan juga penyakit infeksi.³

Salah satu penyakit infeksi yang menjadi permasalahan kesehatan dunia saat ini, dan berhubungan dengan defisiensi kadar vitamin D dalam tubuh adalah Tuberkulosis (TB). Tuberkulosis adalah suatu penyakit granulomatosa kronis menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) dan *Mycobacterium africanus* (*M. africanus*). Penyakit ini biasanya mengenai paru, akan tetapi dapat pula menyerang semua organ ataupun jaringan tubuh.⁴ Secara global pada tahun 2017 di dunia diperkirakan terdapat 10 juta insiden TB (berkisar 9–11,1 juta insiden) yang setara dengan 120 kasus per 100.000 penduduk, yaitu 5,8 juta pada pria, 3,2 juta pada wanita, dan 1,4 juta pada anak-anak dan dengan lima negara insiden kasus tertinggi yaitu India, Indonesia, China, Philipina, dan Pakistan.^{5,6} Peningkatan insidens kasus ini cukup signifikan, karena diperkirakan pada tahun 2011 insidens kasus TB hanya mencapai 8,7 juta kasus, termasuk 1,1 juta dengan koinfeksi *human immunodeficiency virus* (HIV).⁷

Peningkatan pelaporan penemuan kasus baru TB pun dirasa sangat mencolok. Pada tahun 2017, sebanyak 6,4 juta kasus baru TB secara resmi telah dilaporkan kepada *World Health Organisation* (WHO). Jumlah ini telah diketahui meningkat sejak 2013, dimana setelah 4 tahun (sepanjang 2009-2012), hanya berkisar 5,7-5,8 juta kasus baru dilaporkan setiap tahunnya. Pelaporan temuan kasus baru ini terutama didominasi India dan Indonesia. Dan berdasarkan WHO Global TB Report 2016, terdapat 1,4 juta kematian akibat TB pada tahun 2015, dan tambahan 0,4 juta kematian akibat penyakit TB di antara orang HIV-positif.⁸

Permasalahan TB ini mengundang para ahli dan peneliti untuk melakukan penelitian sebagai upaya preventif, kuratif dan rehabilitatif dalam usaha

menurunkan angka morbiditas dan mortalitas TB. *Amin et al*, 1993, mengatakan faktor kuman atau bakteri bukan merupakan faktor tunggal dalam kasus TB, tetapi juga disebabkan faktor-faktor lain seperti imun yang rendah dalam melawan infeksi *M. tuberculosis*, faktor genetik, faktor lingkungan, dan faktor faal.⁹

Penelitian di Spanyol oleh Dini dan Bianchi, 2012, menyebutkan bahwa pasien TB memiliki kadar 25(OH)D yang rendah dan diduga kadar 25(OH)D yang rendah ini disebabkan proses imunitas tubuh dalam melawan Tuberkulosis yang dibuktikan dengan konversi *Tuberculin Skin Test (TST)*.¹⁰ Penelitian lain di India membuktikan bahwa vitamin D berhubungan dengan kerentanan terhadap TB dan resiko perkembangan infeksi menjadi penyakit TB (Salahuddin, 2013).¹¹ Hasil yang sama juga ditunjukkan oleh *Talat et al*, 2010, di Pakistan dengan desain kohort pada 129 pasien terbukti defisiensi vitamin D menambah resiko perkembangan TB.¹²

Penyakit infeksi lain yang juga menjadi permasalahan kesehatan dunia dan berhubungan dengan defisiensi kadar vitamin D dalam tubuh adalah HIV. *Human immunodeficiency virus (HIV)* adalah virus yang menyerang sistem kekebalan dan melemahkan sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi, sehingga imunitas tubuh akan terus menurun secara progresif, dan akibat imunitas tubuh yang terus melemah, akan terjadi kerentanan terhadap berbagai infeksi dan penyakit. *Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)* merupakan kumpulan gejala yang ditandai dengan melemahnya fungsi sistem kekebalan tubuh. Sindrom ini merupakan tahap lanjutan dari infeksi HIV yaitu pada 2-15 tahun kemudian akan ditandai dengan perkembangan kanker tertentu, infeksi, atau manifestasi klinis lain.¹³

Terdapat sekitar 36,9 juta pasien HIV di seluruh dunia pada tahun 2017 dan 1,8 juta kasus baru infeksi HIV. Data di Asia Pasifik menyampaikan terdapat 5,2 juta pasien HIV AIDS dan 280.000 merupakan kasus baru dengan India merupakan negara pengidap infeksi HIV AIDS terbanyak.¹⁴

Tuberkulosis merupakan infeksi oportunistik kedua yang paling banyak ditemukan pada kasus AIDS setelah kandidiasis. Mekanisme infeksi TB pada penderita HIV melalui reaktivasi dan infeksi baru yang progresif.¹⁵ Di dunia disebutkan ada kenaikan yang juga cukup signifikan, yaitu sekitar 51% kasus TB dengan HIV, dimana sebelumnya ada 464.663 kasus TB yang dilaporkan di antara orang yang hidup dengan HIV pada tahun 2017 dan meningkat sebanyak 920.000 kasus baru pada tahun yang sama, dan 84% di antaranya sudah memakai terapi antiretroviral.¹³ Tuberkulosis juga menyebabkan 1,3 juta kematian (kisaran 1,2 juta-1,4 juta) diantara pasien HIV negatif di tahun 2017 dan tambahan sekitar 300.000 kematian (kisaran 266.000-335.000) pada pasien TB dengan HIV.⁵ *Human immunodeficiency virus* mengakibatkan kerusakan luas pada sistem imunitas seluler sehingga terjadi koinfeksi dan TB mengakibatkan progresifitas perjalanan HIV AIDS yang lebih cepat hingga berujung pada kematian.¹⁵ Di Indonesia, jumlah pasien TB dengan HIV juga mengalami peningkatan. Peningkatan ini juga cukup signifikan dimana dari tahun 2009 yang sebesar 2.393 kasus menjadi 7.796 kasus pada tahun 2017.⁶

Prevalensi defisiensi vitamin D yang tinggi pada orang yang terinfeksi HIV AIDS telah dilaporkan dalam banyak penelitian, dimana kondisi hipovitaminosis D pada pasien HIV lebih tinggi daripada populasi non HIV. Hal ini bisa terkait karena perjalanan dari penyakit HIV AIDS itu sendiri ataupun

penggunaan obat antiretroviral (ARV) untuk mengobati penyakit tersebut. Data dari *USA National Health and Nutrition Examination Survei (NHANES)* menyatakan bahwa prevalensi pasien dengan HIV AIDS yang mengalami defisiensi vitamin D berkisar antara 70,3-83,7%.¹⁴ Keerti G et al (2013) dalam penelitiannya mengatakan bahwa terdapat prevalensi yang tinggi defisiensi vitamin D pada pasien HIV AIDS yang baru terdiagnosis ataupun pasien yang telah mendapatkan terapi ARV.¹⁶

Rendahnya kadar vitamin D serum pada penderita TB disebabkan proses imunitas tubuh dalam melawan TB, walaupun terdapat pula faktor malnutrisi yang diketahui dapat mensupresi imunitas, dan juga kurang terpaparnya kulit oleh sinar matahari. Sedangkan defisiensi vitamin D pada penderita HIV juga dapat disebabkan beberapa faktor. Kurangnya asupan yang menyebabkan malnutrisi, paparan sinar matahari yang kurang, dan penyakit HIV sendiri dapat menyebabkan penurunan kadar $1\alpha,25-(OH)2D3$ plasma melalui inhibisi 1α -hydroxylase di ginjal yang kemungkinan diinduksi oleh efek inhibisi dari $TNF-\alpha$ atau sitokin lain. Kemungkinan lain juga dapat disebabkan oleh meningkatnya pemakaian $1\alpha,25-(OH)2D3$ untuk maturasi dan proliferasi limfosit T selama proses infeksi HIV. Disamping itu, ARV jenis *Protease Inhibitor (PI)* dan *Non Nukleosida Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI)* juga dapat berinteraksi dengan metabolisme vitamin D dan menyebabkan penurunan kadar vitamin D.¹⁷

Hal inilah yang menyebabkan ditemukannya kadar vitamin D yang lebih rendah pada pasien TB dengan HIV AIDS dibandingkan dengan pada pasien TB.

Perbedaan lain yang tampak pada pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS adalah kadar $TNF-\alpha$. Peran vitamin D pada imunitas adaptif salah

satunya adalah menekan $\text{TNF-}\alpha$. *Tumor Necrosis Factor Alpha* yang disekresi oleh sel Th1 merupakan sitokin pro inflamasi. Produksi $\text{TNF-}\alpha$ berlebih diketahui terkait dengan berbagai penyakit autoimun dan infeksi. Vitamin D akan menekan reaksi inflamasi berlebihan sehingga akan meningkatkan percepatan penyembuhan pada penyakit infeksi.¹⁸ Menurut Mulyadi, Fitrika Y (2013) kadar $\text{TNF-}\alpha$ dapat 3-10 kali lebih tinggi pada mereka yang terinfeksi TB dengan HIV-AIDS dibandingkan dengan yang terinfeksi HIV saja tanpa TB.¹⁹ Sehingga menurut teori akan ditemukan nilai $\text{TNF-}\alpha$ yang lebih meningkat pada pasien TB paru dengan HIV AIDS daripada TB paru.

Mengetahui peranan penting 25(OH)D dalam pencegahan dan pengobatan penyakit infeksi pada TB paru dan TB paru dengan HIV, sehingga penting bagi kita untuk mengetahui kadar 25(OH)D dan kadar $\text{TNF-}\alpha$ pada pasien TB paru dan TB paru dengan HIV. Bila ditemukan kadar 25(OH)D yang rendah, suplemen vitamin D dapat diberikan sebagai tambahan pada terapi dasar untuk lebih tercapainya percepatan perbaikan dan kesembuhan pasien. Namun data tertulis dan penelitian yang ada saat ini belum membahas banyak peranan 25(OH)D dan kadar $\text{TNF-}\alpha$ pada kedua kasus tersebut. Berdasarkan latar belakang inilah maka dilakukan penelitian tentang perbedaan kadar *25-Hydroxyvitamin D* Serum dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* antara pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar *25-Hydroxyvitamin D* serum dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* antara pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar *25-Hydroxyvitamin D* Serum dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* antara pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar *25-Hydroxyvitamin D* serum pada pasien TB paru.
2. Mengetahui rerata kadar *25-Hydroxyvitamin D* serum pada pasien TB paru dengan HIV AIDS .
3. Mengetahui rerata kadar $\text{TNF-}\alpha$ pada pasien TB paru.
4. Mengetahui rerata kadar $\text{TNF-}\alpha$ pada pasien TB paru dengan HIV AIDS.
5. Mengetahui hubungan perbedaan kadar *25-Hydroxyvitamin D* serum antara pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS.
6. Mengetahui hubungan perbedaan kadar $\text{TNF-}\alpha$ antara pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data dalam pengembangan ilmu pengetahuan mengenai gambaran kadar *25-Hydroxyvitamin D* serum dan kadar $\text{TNF-}\alpha$ antara pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS.

2. Diharapkan pemeriksaan kadar *25-Hydroxyvitamin D* serum dapat dijadikan pemeriksaan anjuran pada pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS sebelum pemberian terapi. Dan pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan pemberian suplemen vitamin D bersamaan dengan pengobatan dasar bagi pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis (TB)

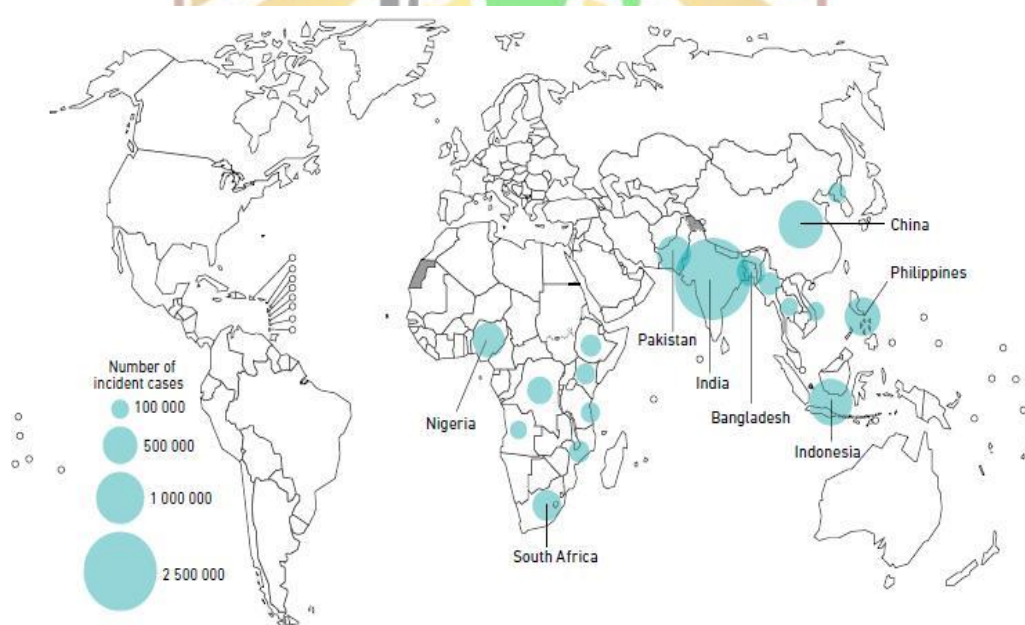
2.1.1 Definisi

Tuberkulosis adalah suatu penyakit granulomatosa kronis menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) dan *Mycobacterium africanus* (*M. africanus*). Penyakit ini lebih sering mengenai organ paru, akan tetapi juga dapat menyerang semua organ atau jaringan tubuh, seperti *lymphnode*, pleura dan area osteoartikular. Tuberkulosis paru mencakup 80% dari keseluruhan kejadian penyakit TB, sedangkan 20% selebihnya merupakan TB ekstra pulmonar.

M. tuberculosis merupakan ordo *Actinomycetalis*, familia *Mycobacteriaceae*, dan genus *Mycobacterium*. Bakteri *M. tuberculosis* berbentuk batang, ukurannya 1 – 4 μm x 0,3 – 0,6 μm sehingga dengan mudah masuk ke saluran pernapasan bawah. Komponen dinding sel bakteri ini sangat kompleks, hampir 60% terdiri dari asam lemak mikolat, wax D, fosfatida, sulfatida dan trehalosa dimikolat menyebabkan bakteri ini lebih tahan terhadap proses fagositosis dibandingkan bakteri lain. Kandungan lipid yang tinggi pada dinding sel menyebabkan kuman ini sangat tahan terhadap asam dan basa dan juga tahan terhadap kerja bakterisidal. Fosfatida pada dinding kuman ini berpengaruh terhadap nekrosis dan kaseosa jaringan.^{20,21}

2.1.2 Epidemiologi

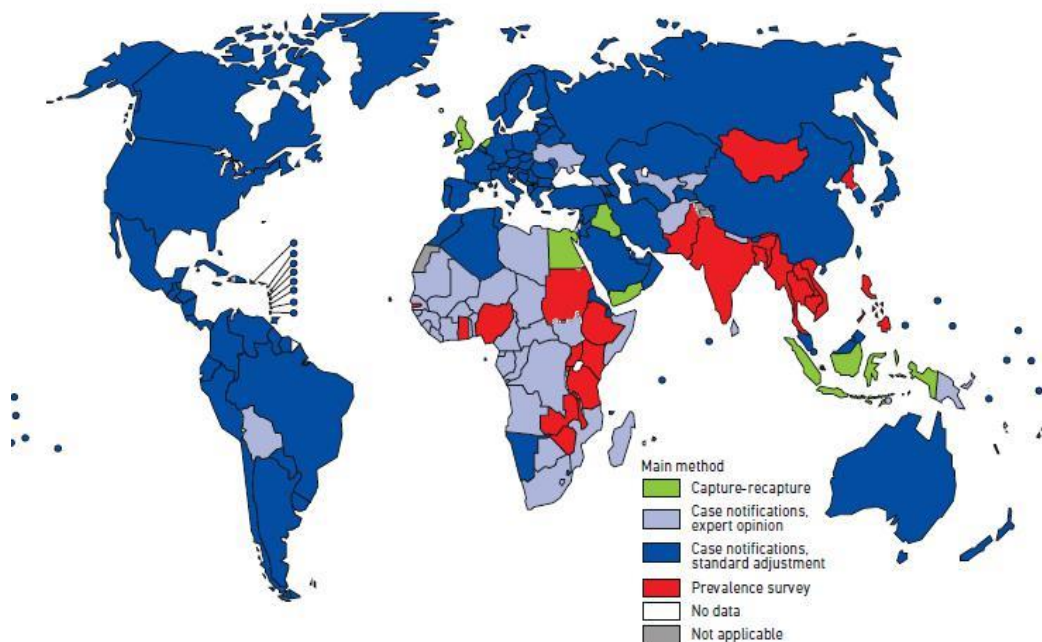
Tuberkulosis sampai saat ini masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di dunia. Secara global pada tahun 2017 di dunia diperkirakan terdapat 10 juta insiden TB (berkisar 9–11,1 juta insiden) yang setara dengan 120 kasus per 100.000 penduduk, yaitu 5,8 juta pada pria, 3,2 juta pada wanita, dan 1,4 juta pada anak-anak. Sekitar 75% pasien TB adalah kelompok usia yang paling produktif secara ekonomis (15-50 tahun), dan dengan lima negara insiden kasus tertinggi yaitu India, Indonesia, China, Philipina, dan Pakistan.^{5,6} Peningkatan insidens kasus ini cukup signifikan, karena diperkirakan pada tahun 2011 insidens kasus TB hanya mencapai 8,7 juta kasus, termasuk 1,1 juta dengan koinfeksi HIV.⁷



Gambar 2.1. Estimasi insiden TB tahun 2017 pada negara dengan insiden > 100.000 kasus⁵

Peningkatan pelaporan penemuan kasus baru TB pun dirasa sangat mencolok. Pada tahun 2017, sebanyak 6,4 juta kasus baru TB secara resmi telah dilaporkan kepada *World Health Organisation (WHO)*. Jumlah ini telah diketahui meningkat sejak 2013, dimana setelah 4 tahun (sepanjang 2009-2012), hanya berkisar 5,7-5,8 juta kasus baru dilaporkan setiap tahunnya. Pelaporan temuan kasus baru ini terutama didominasi India dan Indonesia. Berdasarkan WHO Global TB Report 2016, terdapat 1,4 juta kematian akibat TB pada tahun 2015, dan tambahan 0,4 juta kematian akibat penyakit TB di antara orang HIV positif.⁸

TB resistan obat terus menjadi krisis kesehatan masyarakat. Perkiraan pada tahun 2017 di seluruh dunia terdapat sekitar 558.000 orang (kisaran, 483.000-639.000) mengembangkan TB yang resistan terhadap rifampisin (RR-TB), obat lini pertama yang paling efektif, dan dari jumlah ini, 82% memiliki *Multi Drug-TB (MDR-TB)*, dengan 3 negara menyumbang hampir setengah dari kasus MDR / RR-TB dunia : India (24%), Cina (13%) dan Federasi Rusia (10%).⁵



Gambar 2.2. Prevalensi TB dan TB HIV Diseluruh Dunia Tahun 2017⁵

Laporan kasus di Indonesia, pada tahun 2018 ditemukan jumlah kasus TB sebanyak 511.873 kasus, meningkat bila dibandingkan semua kasus TB yang ditemukan pada tahun 2015 yang sebesar 330.910 kasus. Jumlah kasus tertinggi yang dilaporkan terdapat di provinsi dengan jumlah penduduk yang besar yaitu Jawa Barat, Jawa Tengah dan Jawa Timur. Kasus TB di tiga provinsi tersebut sebesar 43% dari jumlah seluruh kasus baru di Indonesia. Menurut jenis kelamin, jumlah kasus pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan, yaitu sekitar 1,5 kali dibandingkan pada perempuan. Menurut kelompok umur, kasus TB pada tahun 2018 paling banyak ditemukan pada kelompok rentang usia 45-54 tahun yaitu sebesar 16,69%, diikuti rentang usia 25-34 tahun yaitu sebesar 15,99% dan kelompok umur 35-44 tahun sebesar 15,62%.²²

Di Provinsi Sumatera Barat jumlah kasus TB mengalami kenaikan di tahun 2018, dimana terdapat 2.358 kasus pasien TB, yang sebelumnya di tahun 2017 hanya berjumlah 2029 kasus. Kasus TB anak rentang usia 0-14 tahun sebanyak 280 kasus. Untuk suspek TB tahun 2018 berjumlah 16.290 kasus. Jumlah pasien dengan BTA (+) yang diobati sebanyak 1.115 pasien, jumlah pasien sembuh 848 orang dan jumlah pasien yang melakukan pengobatan TB lengkap sebanyak 1.052 orang. Jumlah kematian selama pengobatan TB sebanyak 57 orang.²³

Tabel 2.1 Jumlah Kasus TB Paru di Indonesia Menurut Provinsi Tahun 2018 ²²

No	Provinsi	Jenis Kelamin				Total
		Laki-laki		Perempuan		
		Jumlah	%	Jumlah	%	
1	Aceh	5.230	64,21	2.915	35,79	8.145
2	Sumatera Utara	20.907	64,03	11.744	35,97	32.651
3	Sumatera Barat	6.779	63,04	3.975	36,96	10.754
4	Riau	7.009	62,95	4.126	37,05	11.135
5	Jambi	2.648	61,62	1.649	38,38	4.297
6	Sumatera Selatan	11.130	61,44	6.984	38,56	18.114
7	Bengkulu	1.987	60,52	1.296	39,48	3.283
8	Lampung	9.027	57,98	6.543	42,02	15.570
9	Kepulauan Bangka Belitung	1.452	61,71	901	38,29	2.353
10	Kepulauan Riau	3.358	58,98	2.335	41,02	5.693
11	DKI Jakarta	20.645	56,97	15.596	43,03	36.241
12	Jawa Barat	54.424	54,75	44.974	45,25	99.398
13	Jawa Tengah	36.503	54,43	30.560	45,57	67.063
14	DI Yogyakarta	2.133	56,49	1.643	43,51	3.776
15	Jawa Timur	31.211	55,29	25.234	44,71	56.445
16	Banten	16.497	57,29	12.300	42,71	28.797
17	Bali	2.443	59,38	1.671	40,62	4.114
18	NTB	3.980	61,83	2.457	38,17	6.437
19	NTT	3.875	57,44	2.871	42,56	6.746
20	Kalimantan Barat	4.141	63,03	2.429	36,97	6.570
21	Kalimantan Tengah	2.277	64,18	1.271	35,82	3.548
22	Kalimantan Selatan	5.021	61,16	3.188	38,84	8.209
23	Kalimantan Timur	3.748	58,68	2.639	41,32	6.387
24	Kalimantan Utara	916	59,13	633	40,87	1.549
25	Sulawesi Utara	4.237	62,44	2.549	37,56	6.786
26	Sulawesi Tengah	4.222	61,18	2.679	38,82	6.901
27	Sulawesi Selatan	13.573	57,94	9.854	42,06	23.427
28	Sulawesi Tenggara	2.434	59,47	1.659	40,53	4.093
29	Gorontalo	1.998	56,75	1.523	43,25	3.521
30	Sulawesi Barat	1.245	59,37	852	40,63	2.097
31	Maluku	1.993	54,51	1.663	45,49	3.656
32	Maluku Utara	1.133	60,17	750	39,83	1.883
33	Papua Barat	745	52,43	676	47,57	1.421
34	Papua	5.836	53,97	4.977	46,03	10.813
	Indonesia	294.757	57,58	217.116	42,42	511.873

2.1.3 Reaksi Imun Terhadap Tuberkulosis

Terdapat dua macam respon imun pertahanan tubuh terhadap infeksi TB yaitu respon imun selular (sel T dan makrofag yang teraktivasi) bersama sejumlah sitokin dan respon imun secara humoral (*antibodi-mediated*). Respon imun seluler lebih banyak memegang peranan dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi TB. Pertahanan secara humoral tidak bersifat protektif tetapi lebih banyak digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis. Respon ini diawali dengan diferensiasi limfosit B menjadi satu populasi sel plasma yang memproduksi dan melepaskan antibodi spesifik ke dalam darah yang dinamakan imunoglobulin. Imunoglobulin (Ig) dibentuk oleh sel plasma yang berasal dari proliferasi sel B akibat adanya kontak dengan antigen. Antibodi yang terbentuk secara spesifik ini akan mengikat antigen baru lainnya yang sejenis.^{1, 24}

Respon imun primer terjadi sewaktu antigen pertama kali masuk ke dalam tubuh, yang ditandai dengan munculnya Imunoglobulin M (IgM) beberapa hari setelah pemaparan. Kadar IgM mencapai puncaknya pada hari ke-7, dan pada 6-7 hari setelah pemaparan barulah bisa di deteksi Imunoglobulin G (IgG) pada serum. Sedangkan IgM mulai berkurang sebelum kadar IgG mencapai puncaknya yaitu 10-14 hari setelah pemaparan antigen. Respon imun sekunder terjadi apabila pemaparan antigen terjadi untuk yang kedua kalinya, yang di sebut juga *booster*. Puncak kadar IgM pada respon sekunder ini umumnya tidak melebihi puncaknya pada respon primer, sebaliknya kadar IgG meningkat jauh lebih tinggi dan berlangsung lebih lama. Perbedaan dalam respon ini di sebabkan adanya sel B dan sel T *memory* akibat pemaparan yang pertama.²⁵

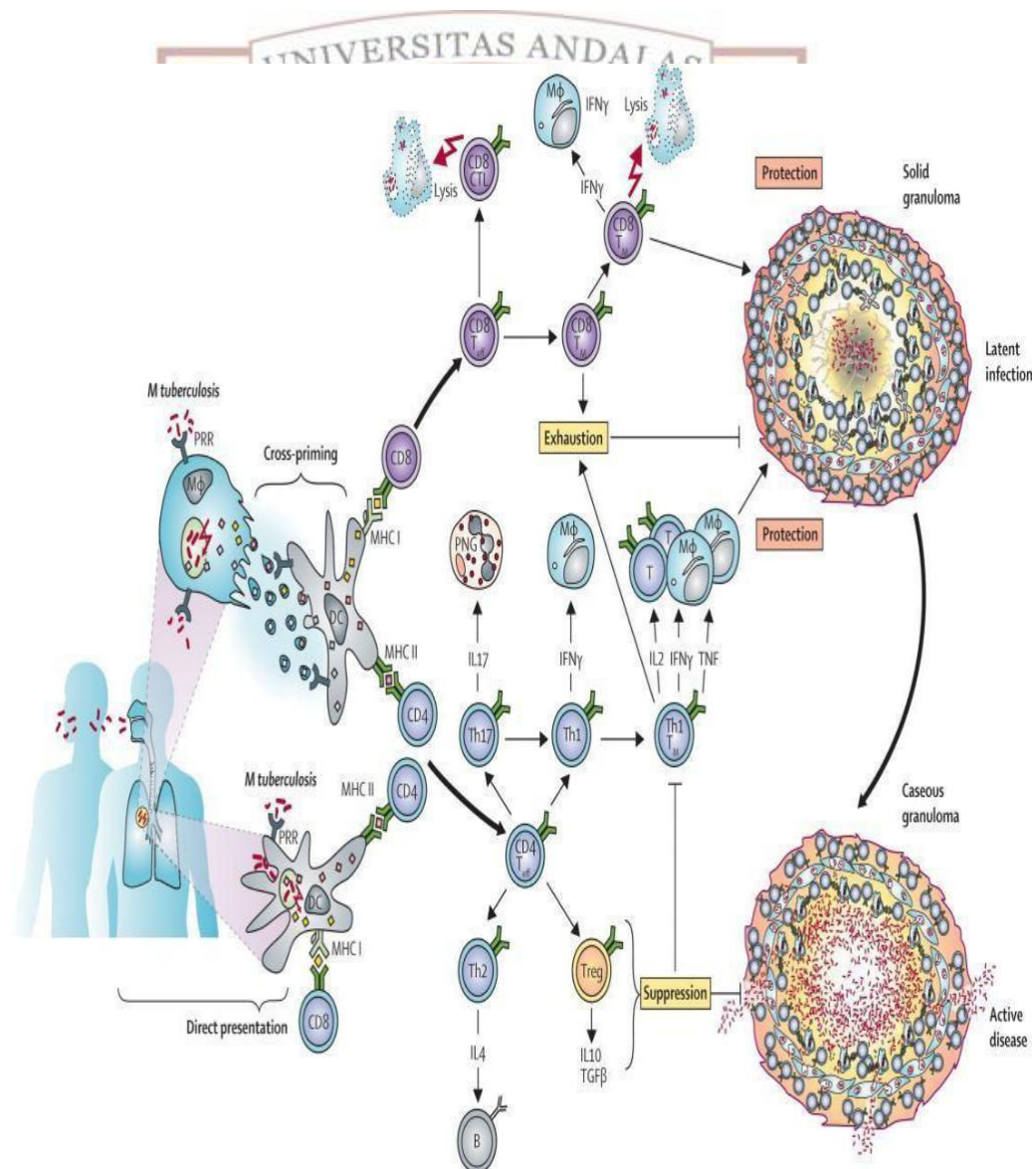
Kuman *M. tuberculosis* di inhalasi sehingga masuk ke paru-paru, kemudian ditelan oleh makrofag. Makrofag tersebut mempunyai 3 fungsi utama, yaitu, memproduksi enzim proteolitik dan metabolit lainnya yang memperlihatkan efek mycobactericidal, memproduksi sitokin sebagai respon terhadap *M. tuberculosis* yakni IL (*Interleukin*)-1, IL-6, IL-8, IL-10, *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β). Sitokin mempunyai efek imunoregulator yang penting dan untuk memproses dan menyajikan antigen terhadap limfosit T.²³

Pada TB primer, perkembangan infeksi *M. tuberculosis* pada target organ tergantung pada derajat aktivitas antibakteri makrofag dari sistem imun alamiah serta kecepatan dan kualitas perkembangan sistem imun yang di dapat. Oleh sistem imun alamiah, basil akan dieliminasi oleh kerja sama antara alveolar makrofag dan sel NK (*Natural Killer*) melalui sitokin yang dihasilkannya yakni TNF- α dan *Interferon Gamma* (IFN- γ). Mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi ini terutama dilakukan oleh sel-sel pertahanan (sel T dan makrofag yang teraktivasi) bersama sejumlah sitokin. Pada limfonodi regional, terjadi perkembangan respon imun yang didapat, yang akan mengenali basil TB. Tipe respon imun ini sangat tergantung pada sitokin yang dihasilkan oleh sistem imun alamiah. Dominasi produksi sitokin oleh makrofag yang mensekresikan IL-12 akan merangsang respon sel Th (*T-Helper*) 1, sedangkan bila IL-4 yang lebih banyak di sekresikan oleh sel-T maka akan timbul respon oleh sel Th 2. Tipe respon imun ini akan menentukan kualitas aktivasi makrofag untuk mempresentasikan antigen kepada sel-T khususnya melalui jalur MHC (*Major Histocompatibility Complex*) kelas-II.^{26,27}

Selama imunitas yang didapat berkembang untuk mempercepat aktivasi makrofag, terjadilah bakteremia. Basil menggunakan makrofag sebagai sarana untuk menyebar dan selanjutnya tumbuh dan menetap pada sel-sel fagosit di berbagai organ tubuh. Peristiwa ini akan terjadi bila sel-T spesifik yang teraktivasi pada limfonodi mengalami resirkulasi dan melewati lesi yang meradang yang selanjutnya akan membentuk granuloma. Pada peristiwa ini TNF- α memegang peranan yang sangat vital. Bila respon imun yang didapat berkembang tidak adekuat maka akan timbul manifestasi klinis akibat penyebaran basil yang berupa tuberkulosis milier atau tuberkulosis meningen. Granuloma merupakan mekanisme pertahanan utama dengan cara membatasi replikasi bakteri pada fokus infeksi. Granuloma terutama terdiri atas makrofag dan sel-T. Selama interaksi antara antigen spesifik dengan sel fagosit yang terinfeksi pada berbagai organ, sel-T spesifik memproduksi IFN- γ dan mengaktifkan fungsi anti mikroba makrofag.^{25,27}

Dalam granuloma terjadi enkapsulasi yang dipicu oleh fibrosis dan kalsifikasi serta terjadi nekrosis yang menurunkan pasokan nutrisi dan oksigen, sehingga terjadi kematian bakteri. Akan tetapi sering terjadi keadaan dimana basil tidak seluruhnya mati tapi sebagian masih ada yang hidup dan tetap bertahan dalam bentuk dorman. Pada TB post primer, pertahanan tubuh didominasi oleh pembentukan elemen nekrotik yang lebih hebat dari kasus infeksi primer. Elemen-elemen nekrotik ini akan selalu dikeluarkan sehingga akhirnya akan terbentuk kavitas. Limfadenitis regional jarang terjadi, *M. tuberculosis* menetap dalam makrofag dan pertumbuhannya dikontrol dalam fokus-fokus yang terbentuk. Pembentukan dan kelangsungan hidup granuloma dikontrol oleh sel-T, dimana

komunikasi antara sel-T dan makrofag di perantarai oleh sitokin. Selanjutnya IL, TNF- α , GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*), TGF- α , IL-6, INF- γ dan TNF- α merupakan sitokin yang mengontrol kelangsungan granuloma, sebaliknya IL-4, IL-5, dan IL-10 menghambat pembentukan dan perkembangan granuloma.^{25,28}



Gambar 2.3. Immunopatogenesis Tuberkulosis²⁷

2.1.4 Fase Pembentukan Respon Imun

Pada fase 1, dimulai dari masuknya kuman TB ke alveoli. Kuman akan difagositosis oleh makrofag alveolar dan umumnya dapat dihancurkan. Bila daya bunuh makrofag rendah kuman TB akan berproliferasi dalam sitoplasma dan menyebabkan lisis makrofag. Pada umumnya pada stadium ini tidak terjadi pertumbuhan kuman.²

Pada fase 2, fase simbiosis, kuman tumbuh secara logaritmik dalam makrofag yang gagal mendestruksi kuman *M. tuberculosis* hingga makrofag hancur dan kuman TB difagositosis oleh makrofag lain yang masuk ke lokasi radang karena faktor kemotaksis komponen C5 dan *Monocyte Chemotractant Protein* (MPC-1). Lama kelamaan makin banyak makrofag dan kuman TB yang berkumpul di tempat lesi. Kemudian mikroorganisme difagosit oleh makrofag, terjadi fusi fagolisosom dan proses penghancuran dan pembunuhan mikobakterium dengan cara pembentukan *Reactive Oxygen Intermediate (ROI)*, *Reactive Nitrogen Intermediate (RNI)*, lingkungan asam dalam lisosom dan enzim hidrolitik.²

Selanjutnya pada fase 3, terjadi nekrosis kaseosa, jumlah kuman TB menetap karena pertumbuhannya dihambat oleh respons imun tubuh terhadap *tuberculin like antigen*. Pada stadium ini *Delayed Type of Hipersensitivity (DTH)* merupakan respon utama yang mampu menghancurkan makrofag yang berisi kuman. Respon ini terbentuk 4-8 minggu dari saat infeksi. Dalam solid kaseosa center yang terbentuk, kuman ekstraselular tidak dapat tumbuh, dikelilingi makrofag yang tidak teraktivasi, dan makrofag yang teraktivasi sebagian. Pertumbuhan kuman secara logaritmik terhenti, namun respon imun DTH ini

menyebabkan perluasan kaseosa center dan progresifitas penyakit. Kuman TB masih dapat hidup dalam solid kaseosa nekrosis tapi tidak dapat berkembang biak karena anoksia, penurunan pH dan adanya *Inhibitory Fatty Acid*. Pada keadaan dorman ini metabolisme kuman minimal sehingga tidak sensitif terhadap terapi. *Caseous necrosis* merupakan reaksi DTH yang berasal dari limfosit T, khususnya T sitotoksik (Tc) yang melibatkan *Clotting Factor*, sitokin TNF- α , antigen reaktif, *nitrogen intermediate*, kompleks antigen-antibodi, komplemen dan produk-produk yang dilepaskan kuman yang mati.²

Kemudian, pada fase 4 *Cell Mediated Immunity (CMI)* mengaktifkan makrofag hingga mampu memfagositosis dan menghancurkan kuman. Makrofag teraktivasi menyelimuti tepi *caseous necrosis* untuk mencegah terlepasnya kuman. Pada keadaan dimana CMI lemah, kemampuan makrofag untuk menghancurkan kuman hilang, maka kuman akan dihancurkan oleh respon imun DTH, hingga *caseous necrosis* makin luas. Kuman TB yang lepas akan masuk ke dalam kelenjar limfe trakheobronkial dan menyebar ke organ lain.²

Akhirnya, pada fase 5, terjadi *likuifikasi caseous center*, untuk pertama kalinya terjadi multiplikasi kuman TB dalam jumlah besar. Respon imun CMI sering tidak mampu mengendalikan. Terjadi perlunakan *caseous necrosis*, membentuk kavitas dan erosi dinding bronkus. Perlunakan disebabkan oleh enzim hidrolisis dan respon DTH terhadap tuberkuloprotein, menyebabkan makrofag tidak dapat hidup. Kuman TB masuk ke cabang-cabang bronkus, menyebar ke bagian paru lain dan jaringan sekitar.²

2.1.5 Diagnosis Tuberkulosis

Diagnosis TB ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan terdapatnya paling sedikit satu spesimen terkonfirmasi *M.tuberculosis*, baik dengan mikroskopis langsung, GeneXpert, biakan ataupun secara histopatologi. Gejala klinis utama pasien TB paru adalah batuk berdahak selama 2-3 minggu atau lebih yang dapat diikuti dengan gejala tambahan berupa batuk darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, demam meriang lebih dari satu bulan. Gejala-gejala tersebut diatas dapat dijumpai pula pada penyakit paru selain TB, seperti bronkiektasis, bronkitis kronis, asma, kanker paru, dan lain-lain. Namun mengingat prevalensi TB paru di Indonesia saat ini masih tinggi, maka setiap orang yang datang ke Unit Pelayanan Kesehatan (UPK) dengan gejala tersebut diatas, dianggap sebagai seorang tersangka pasien TB, dan perlu dilakukan pemeriksaan dahak secara mikroskopis langsung pada pasien remaja dan dewasa, serta skoring pada pasien anak.^{4,29,30}

Suspek TB adalah seseorang dengan gejala atau tanda sugestif TB (WHO pada tahun 2013 merevisi istilah “suspek TB” menjadi “presumtif/terduga TB”). Tuberkulosis definitif adalah kasus dengan salah satu dari spesimen biologis positif dengan pemeriksaan mikroskopis apusan dahak, biakan atau tes diagnostik cepat yang telah disetujui oleh WHO (seperti Xpert MTB/RIF). Pada revisi guideline WHO tahun 2013 definisi kasus TB definitif ini direvisi menjadi kasus TB dengan terkonfirmasi bakteriologis. Kasus TB terdiagnosis klinis adalah kasus TB yang tidak dapat memenuhi kriteria terkonfirmasi bakteriologis walau telah diupayakan maksimal tetapi ditegakkan diagnosis TB aktif oleh klinisi yang

memutuskan untuk memberikan pengobatan TB berdasarkan foto toraks abnormal, histologi sugestif dan kasus ekstraparu. Kasus yang ditegakkan diagnosis secara klinis ini bila kemudian didapatkan hasil bakteriologis positif (sebelum dan setelah pengobatan) harus diklasifikasikan kembali sebagai kasus TB dengan konfirmasi bakteriologis'.³¹

Pemeriksaan bakteriologis untuk menemukan kuman TB mempunyai arti yang sangat penting dalam menegakkan diagnosis. Bahan untuk pemeriksaan bakteriologis ini dapat berasal dari dahak, cairan pleura, bilasan bronkus, *liquor cerebrospinal*, bilasan lambung, kurasan bronkoalveolar, urin, faeces, dan jaringan biopsi.²⁰

Pemeriksaan radiologis yaitu pemeriksaan standar adalah foto toraks postero-anterior. Pemeriksaan lain atas indikasi : foto lateral, top-lordotik, oblik, CT-Scan. Pada pemeriksaan foto toraks, TB dapat memberikan gambaran bermacam-macam bentuk (*multiform*). Gambaran radiologis yang dicurigai sebagai lesi TB aktif : adanya bayangan berawan atau nodular di segmen apikal dan posterior lobus atas paru dan segmen superior lobus bawah; kaviti, terutama lebih dari satu, dikelilingi oleh bayangan opak berawan atau nodular; bayangan bercak milier; efusi pleura unilateral (umumnya) atau bilateral (jarang). Gambaran radiologis yang dicurigai lesi TB inaktif berupa: fibrosis, kalsifikasi, *schwarte* atau penebalan pleura. Luluh paru apabila terjadi kerusakan jaringan paru.yang berat, sulit untuk menilai lesi hanya berdasarkan gambaran radiologis sehingga perlu pemeriksaan bakteriologis untuk memastikan akifitas penyakit.³¹

Secara radiologis luas lesi kelainan akibat TB dapat dibagi menjadi : Lesi minimal yaitu terdapatnya sebagian kecil infiltrat non kavitas pada satu paru

maupun kedua paru, tapi jumlahnya tidak melebihi satu lobus paru. *Moderate* yaitu adanya kavitas dengan diameter tidak lebih dari 4 cm, jumlah infiltrat bayangan halus tidak lebih dari satu bagian paru. Bila bayangannya kasar tidak lebih dari satu pertiga bagian satu paru. *Far advanced* yaitu terdapatnya infiltrat dan kavitas yang melebihi keadaan pada *moderate*.²⁹

Pemeriksaan khusus yaitu beberapa tehnik baru yang dapat mendeteksi kuman TB, seperti : BACTEC, dengan metode radiometrik, dimana CO₂ yang dihasilkan dari metabolisme asam lemak *M.tuberculosis* dideteksi *growth index*nya. *Polymerase chain reaction (PCR)*: dengan cara mendeteksi DNA dari *M.tuberculosis*. pemeriksaan serologis: *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*, *ICT*, *Mycodot*, dan *Peroksidase Anti Peroksidase (PAP)*.²⁹

2.2 Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV/AIDS)

2.2.1 Definisi

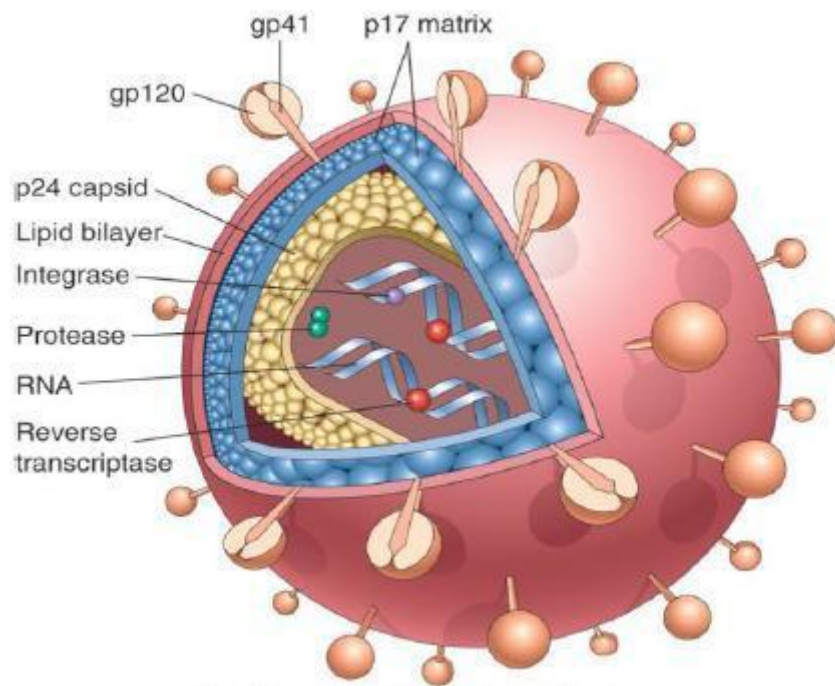
Human immunodeficiency virus adalah virus RNA yang termasuk family retroviridae dan genus lentivirus yang menyerang sistem kekebalan dan melemahkan sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi. Virus ini menyerang dan merusak fungsi sel-sel pertahanan tubuh, sehingga imunitas tubuh akan terus menurun secara progresif. Akibat imunitas tubuh yang melemah, terjadi kerentanan terhadap berbagai infeksi dan penyakit, walaupun infeksi tersebut dapat diatasi atau sembuh bila menyerang pasien imunitas tubuh yang baik.¹³

Virus HIV menyerang sistem kekebalan tubuh penjamu dan dapat menimbulkan AIDS. *Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)* merupakan kumpulan gejala yang ditandai dengan melemahnya fungsi sistem kekebalan

tubuh. Sindrom ini merupakan tahap lanjutan dari infeksi HIV yaitu pada 2 sampai 15 tahun kemudian akan ditandai dengan perkembangan kanker tertentu, infeksi, atau manifestasi klinis lain.¹³

Human immunodeficiency virus berbentuk sferis yang strukturnya tersusun atas beberapa lapisan dimana lapisan terluar (*envelope*) berupa glikoprotein (gp)120 yang melekat pada gp41. Selubung glikoprotein ini berafinitas tinggi terhadap molekul CD4+ pada permukaan T-helper limfosit dan monosit atau makrofag. Lapisan kedua di bagian dalam terdiri dari protein p17. Inti HIV dibentuk oleh protein p24. Di dalam inti ini terdapat dua rantai RNA dan enzim reverse transkriptase.³²

Virus ini terdiri dari 2 grup, yaitu HIV-1 dan HIV-2. Masing-masing grup mempunyai lagi berbagai sub tipe, dan masing-masing sub tipe secara evolusi yang cepat mengalami mutasi. Grup HIV-1 terdiri dari 4 sub tipe yaitu M,N,O dan P. Grup M merupakan grup terbanyak menyebabkan pandemi di seluruh dunia. Diantara kedua grup tersebut, yang paling banyak menimbulkan kelainan dan lebih ganas di seluruh dunia adalah grup HIV-1 dimana paling cepat menyebabkan turunnya imunitas dengan mendepleksi sel CD4+. Sementara grup HIV-2 strukturnya lebih mirip *Simian Immunodeficiency Virus (SIV)* banyak ditemukan di Afrika Barat. Grup HIV-2 ini menimbulkan kelainan lebih lambat dan deplesi sel CD4+ juga terjadi secara perlahan-lahan.^{32,33}



Gambar 2.4. Struktur virus HIV ³²

2.2.2 Epidemiologi HIV AIDS

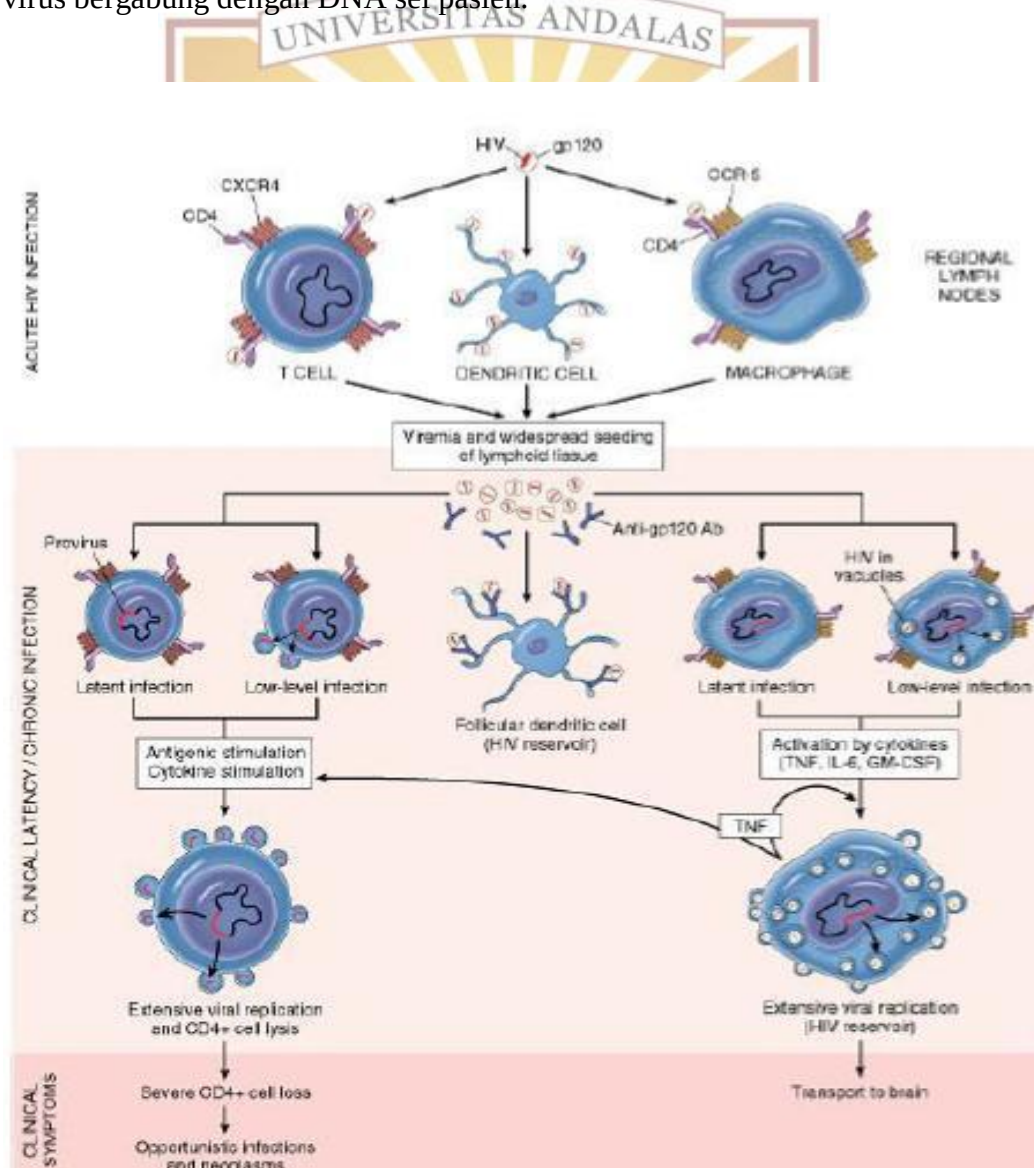
Terdapat sekitar 36,9 juta pasien HIV di seluruh dunia pada tahun 2017 dan 1,8 juta kasus baru infeksi HIV. Data di Asia Pasifik menyampaikan terdapat 5,2 juta pasien HIV AIDS dan 280.000 merupakan kasus baru dengan India merupakan negara pengidap infeksi HIV AIDS terbanyak.¹⁴ Disebutkan ada kenaikan yang juga cukup signifikan, yaitu sekitar 51% kasus TB dengan HIV, dimana sebelumnya ada 464.663 kasus TB yang dilaporkan di antara orang yang hidup dengan HIV pada tahun 2017 dan meningkat sebanyak 920.000 kasus baru pada tahun yang sama, dan 84% di antaranya sudah memakai terapi antiretroviral.¹³ Tuberkulosis juga menyebabkan 1,3 juta kematian (kisaran 1,2 juta-1,4 juta) diantara pasien HIV negatif di tahun 2017 dan tambahan sekitar 300.000 kematian (kisaran 266.000-335.000) pada pasien TB dengan HIV.⁵

2.2.3 Reaksi Imun Terhadap HIV AIDS

Perjalanan infeksi HIV di dalam tubuh manusia diawali dari interaksi gp120 pada selubung HIV berikatan dengan reseptor spesifik CD4⁺ yang terdapat pada permukaan membran sel target (kebanyakan limfosit T CD4⁺) Pada fase ini terjadi penurunan CD4⁺ dan peningkatan HIV-RNA Viral load. Viral load akan meningkat dengan cepat pada awal infeksi, kemudian turun sampai pada suatu titik tertentu. Interaksi gp120 HIV dengan CD4⁺ mengakibatkan terjadi ikatan antara HIV dan sel target. Ikatan semakin diperkuat dengan adanya ko-reseptor kedua yang memungkinkan gp41 menjalankan fungsinya untuk memperantarai masuknya virus ke dalam sel target. Melalui gp41 terjadi fusi membran HIV dengan membran sel target. Fusi antara kedua membran memungkinkan semua partikel HIV masuk ke dalam sitoplasma sel target. Bertindak sebagai ko-reseptor lini kedua adalah 7 (tujuh) reseptor transmembran, tetapi yang terpenting adalah *CC Chemokine Reseptor 5 (CCR5)* dan *CXC Chemokine Reseptor 4 (CXCR4)* dengan melibatkan lebih 100 protein terkait. Setelah gp120 HIV terikat pada reseptor CD4⁺ dan ko-reseptor CCR5 dan CXCR4, diiringi terjadinya perubahan formasi gp41 sehingga memungkinkan terjadi insersi pada region N-terminal *hydrophobic fusion-peptide* ke dalam membran sel target.³⁴

Akibat adanya insersi ini menghasilkan fusi kedua membran genom HIV untaian ganda secara acak berintegrasi ke dalam genom sel host. Atas peran dari integrase terjadi perubahan DNA, sehingga *double strand* DNA yang lebih stabil dan terbentuk provirus. Provirus masuk ke dalam nukleus dan menyatu dengan semakin berlanjutnya infeksi, viral load secara perlahan cenderung terus meningkat. Keadaan tersebut akan diikuti penurunan hitung CD4⁺ secara perlahan

dalam waktu beberapa tahun dengan laju penurunan CD4⁺ yang lebih cepat pada kurun waktu 1,5-2,5 tahun sebelum akhirnya jatuh ke stadium AIDS. Limfosit CD4⁺ merupakan target utama infeksi HIV karena virus mempunyai afinitas terhadap molekul permukaan CD4. Limfosit CD4 berfungsi mengkoordinasikan sejumlah fungsi imunologis yang penting. Hilangnya fungsi tersebut menyebabkan gangguan respon imun yang progresif. Dalam tubuh pasien, partikel virus bergabung dengan DNA sel pasien.³²



Gambar 2.5 Immunopatogenesis HIV AIDS³²

2.2.4 Gejala dan Stadium Klinis HIV AIDS

Gejala dari infeksi akut HIV tidak spesifik, terkadang gejala hanya menyerupai seperti infeksi virus akut lainnya seperti panas tinggi mendadak, nyeri kepala, nyeri sendi, nyeri otot, mual, muntah, sulit tidur, dan batuk.

Terdapat 2 klasifikasi yang masih digunakan sampai saat ini yaitu klasifikasi menurut WHO dan *Centre Disease Control and Prevention (CDC)*. Di negara-negara berkembang menggunakan sistem klasifikasi WHO dengan memakai data klinis dan laboratorium, sementara di negara-negara maju digunakan klasifikasi CDC. Di Indonesia diagnosis HIV AIDS dibuat apabila menunjukkan tes HIV positif dan sekurang-kurangnya didapatkan dua gejala mayor dan satu gejala minor.³⁴

Tabel 2.2 Gejala Mayor dan Minor HIV AIDS³⁴

Gejala Mayor	Gejala Minor
Berat badan turun >10% dalam 1 bulan	Batuk menetap >1 bulan
Diare kronik >1 bulan	Dermatitis generalisata
Demam >1 bulan	Herpes Zooster multi-segmental dan berulang
Penurunan kesadaran	Kandidiasis orofaringeal
Demensia/HIV ensefalopati	Herpes simpleks kronis progresif
	Limfadenopati generalisata
	Infeksi jamur berulang pada alat kelamin wanita
	Retinitis Cytomegalovirus

Klasifikasi stadium klinis HIV AIDS menurut WHO :

Tabel 2.3 Stadium Klinis HIV AIDS Menurut WHO ³⁴

Stadium	Gejala Klinis
I	Tidak ada penurunan berat badan Tanpa gejala atau hanya Limfadenopati Generalisata Persisten
II	Penurunan berat badan <10% ISPA berulang: Sinusitis, Otitis Media, Tonsilitis, dan Faringitis Herpes zooster dalam 5 tahun terakhir Luka di sekitar bibir (Kelitis Angularis) Ulkus mulut berulang ruam kulit yang gatal (Seboroik atau Prurigo) Dermatitis Seboroik, infeksi jamur pada kuku
III	Penurunan berat badan >10% Diare, demam yang tidak diketahui penyebabnya >1 bulan Kandidiasis oral atau <i>Oral Hairy Leukoplakia</i> TB Paru dalam 1 tahun terakhir Limfadenitis TB Infeksi bakterial yang berat: Pneumonia, Piomiosis Anemia(<8gr/dl), Trombositopeni Kronik (<50×10 ⁹ per liter)
IV	Sindroma Wasting (HIV) Pneumoni Pneumocystis Pneumonia Bakterial yang berat berulang dalam 6 bulan Kandidiasis esofagus Herpes Simpleks Ulseratif >1 bulan Limfoma Sarkoma Kaposi Kanker Serviks yang invasif Retinitis CMV TB Ekstra paru Toksoplasmosis Ensefalopati HIV Meningitis Kriptokokus Infeksi mikobakteria non-TB meluas Lekoensefalopati multifokal progresif Kriptosporidiosis kronis, mikosis meluas

2.2.5 Diagnosis HIV AIDS

Penegakan diagnosis HIV AIDS yang saat ini banyak digunakan yaitu dengan reagen tes cepat atau dengan ELISA (*Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*). Pada reagen tes cepat atau *Rapid Test* ini, pasien akan dilakukan 3 x pemeriksaan tes antibodi HIV. ELISA memiliki sensitivitas yang tinggi. Kebanyakan ELISA dapat digunakan untuk mendeteksi HIV-1 tipe M, N, O, serta HIV-2. Hasil ELISA yang positif sebaiknya dilanjutkan dengan pemeriksaan konfirmasi yaitu *Western Blot*. Kriteria diagnostik spesifik yang dihasilkan dari pemeriksaan tersebut termasuk positif, negatif, maupun indeterminate. Pemeriksaan terhadap HIV-2 juga sebaiknya dilakukan pada semua pasien di daerah endemik HIV-2, atau memiliki hasil indeterminate dari HIV-1.^{35,36,37,38}

Viral Load pada darah perifer biasanya dipakai sebagai penanda alternatif untuk mengetahui laju replikasi virus. Disebut alternatif, karena kebanyakan replikasi viral terjadi pada nodus limfatik, daripada darah perifer. Tes ini dapat menyajikan data berupa amplifikasi RNA viral menggunakan *Nucleic Acid Sequence-Based Amplification (NASBA)*, atau *Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)*. Akan tetapi, pemeriksaan *Viral load* kuantitatif tidak bisa digunakan sebagai alat diagnosis, karena kemungkinan adanya positif palsu. Biasanya, *Viral load* berkaitan dengan laju progresivitas HIV menjadi AIDS, walaupun kemampuan prediktabilitasnya masih lebih inferior dari CD4+. *Viral Load* juga digunakan untuk mengukur keberhasilan terapi ARV, dengan pemeriksaan di bulan ke 6 dan bulan ke 12 sejak dimulainya ARV, dan selanjutnya tiap 12 bulan terutama untuk daerah yang sudah dapat mengakses

pemeriksaan ini. Untuk daerah yang tidak ada akses pemeriksaan *Viral Load*, pemantauan keberhasilan terapi dapat menggunakan pemeriksaan jumlah CD4+.³⁹

Pemeriksaan kadar CD4+ tidak bisa digunakan sebagai penegak diagnosis dari HIV AIDS, namun hanya sebagai pemantau atau parameter untuk mengukur imunodefisiensi. Jika digunakan bersamaan dengan penilaian klinis, CD4+ dapat menjadi petunjuk dini progresivitas penyakit karena jumlah CD4+ menurun lebih dahulu dibandingkan munculnya kondisi klinis. Pemantauan CD4+ digunakan untuk memulai pemberian ARV atau penggantian obat ARV. Jumlah normal CD4+ berkisar antara 500-1500 sel/ μ L. Kemungkinan peningkatan atau penurunan jumlah CD4+ secara langsung terkait dengan replikasi HIV. Pemeriksaan jumlah CD4+ dapat dilakukan untuk pemantauan di daerah yang tidak ada akses pemeriksaan *Viral Load* dan juga untuk pemberian Kotrimoksazol, namun tidak menjadi syarat untuk memulai suatu terapi, karena WHO telah merekomendasikan penggunaan ART sesegera mungkin setelah diagnosis HIV ditegakkan tanpa memandang berapapun kadar CD4+.^{37,38}

2.3 Vitamin D

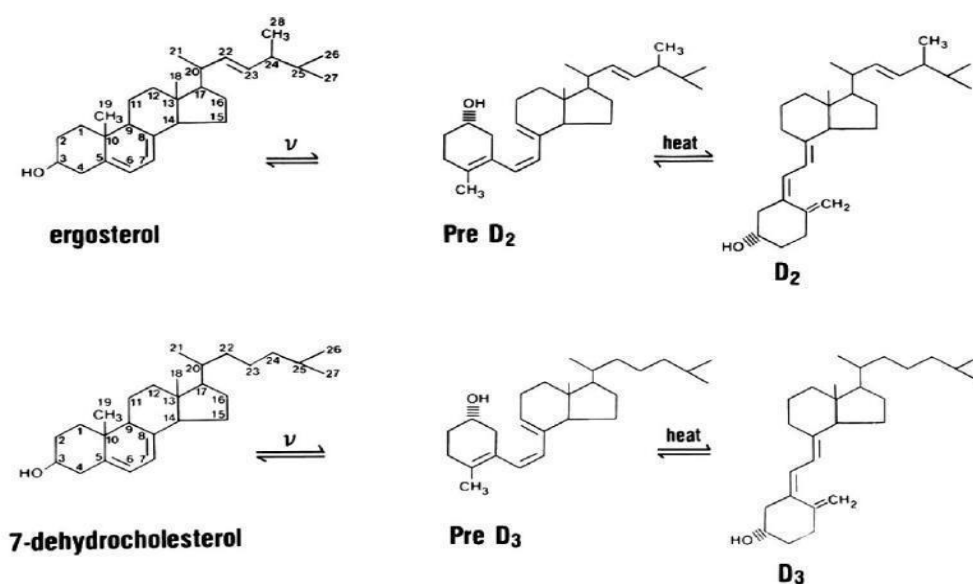
Vitamin D adalah vitamin yang mudah larut dalam lemak. Vitamin D terdapat di alam, terutama pada hewan, tetapi juga dapat ditemukan pada tumbuhan maupun ragi. Metabolit vitamin D merupakan suatu hormon immunomodulator penting yang mengaktivasi monosit dan mensupresi proliferasi limfosit, produksi immunoglobulin, dan sintesis sitokin. Adanya *vitamin D receptor* (VDR) pada monosit dan sel T teraktivasi di darah perifer menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara vitamin D dan sistem imun. Berbagai penelitian

telah membuktikan terdapatnya gangguan fungsi makrofag, seperti gangguan kemotaksis, fagositosis, dan peningkatan produksi sitokin proinflamasi pada kondisi defisiensi vitamin D.⁴⁰

2.3.1 Struktur Kimia dan Biosintesis Vitamin D

Vitamin D termasuk dalam kelompok *secosteroid* larut lemak yang berasal dari kolesterol. Karakteristik *secosteroid* adalah adanya ikatan yang rusak pada salah satu cincin steroidnya.

Vitamin D terdiri dari dua jenis, yaitu vitamin D₂ (*ergocalciferol*) dan vitamin D₃ (*cholecalciferol*). Kedua jenis vitamin D tersebut memiliki struktur kimia berbeda, namun fungsinya identik. Sebenarnya terdapat lebih kurang 10 derivat sterol yang memiliki aktivitas vitamin D, namun ergosterol dan 7 α -dehydrocholesterol, merupakan provitamin D utama yang menghasilkan secara berturut-turut D₂ dan D₃. Pada tumbuhan, iradiasi ergosterol menyebabkan terbentuknya *ergocalciferol*. Pada hewan, iradiasi 7 α -dehydrocholesterol menghasilkan *cholecalciferol*.⁴¹

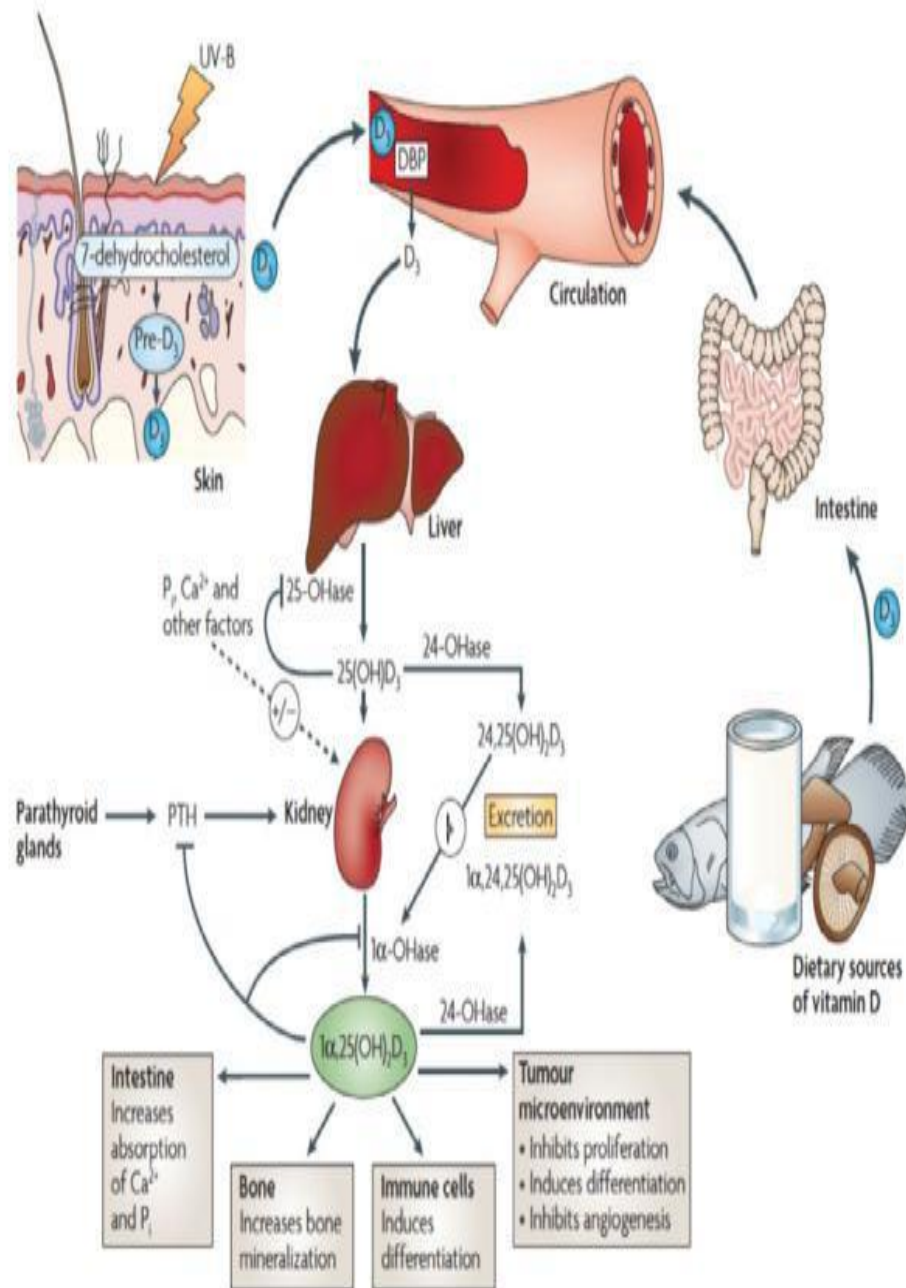


Gambar 2.6 Prekursor Vitamin D₂ dan Vitamin D₃⁴²

Ketika kulit terpapar oleh sinar matahari atau sinar artifisial tertentu, radiasi ultra violet (UV) memasuki epidermis dan menyebabkan transformasi 7 *dehydrocholesterol* menjadi vitamin D₃. Paparan sinar matahari yang cukup, suplementasi vitamin tidak diperlukan. Ketika tubuh terpapar sinar matahari yang cukup (sampai menimbulkan sedikit eritema pada kulit) kadar vitamin D di dalam darah meningkat setara dengan mengonsumsi vitamin D 10.000 – 25.000 IU peroral. Vitamin D (D₃ dan D₂) akan diangkut ke hati dan terikat oleh alfa globulin spesifik yaitu *Vitamin D Binding Protein* (DBP) dan sebagian kecil oleh albumin dan lipoprotein. Vitamin D₃ dihidroksilasi pada posisi ke-25, menjadi *calsidiol* (25-hidroxy-cholecalciferol / 25-hidroksi vitamin D₃) dengan bantuan enzim 25-D₃-hidroksilase (CYP2R1). 25 hidroksi vitamin D₃ (25OHD₃) memasuki sirkulasi menuju ginjal. Bila kadar kalsium dan fosfat darah rendah, kelenjar paratiroid mengeluarkan hormon paratiroid (PTH), dan *hormon Fibroblast-Like Growth Factor-23* (FGF23) mengurangi sintesisnya yang akan merubah *calsidiol* menjadi *calcitriol*. Proses ini terjadi di mitokondria tubulus proksimalis ginjal, dimana 25-hidroksi vitamin D₃ mengalami hidroksilasi pada posisi ke-1 menjadi 1 α -25-dihidroksi vitamin D₃, dengan bantuan enzim 1 α -hidroksilase (CYP27B1). Senyawa 1 α -25-dihidroksi vitamin D₃ inilah yang merupakan metabolit vitamin D₃ yang paling kuat dan berperan dalam meningkatkan absorpsi kalsium dalam usus dan reabsorpsi kalsium dalam ginjal.^{42,43}

Bila kadar kalsium darah tinggi, kelenjar tiroid mengeluarkan hormon *calcitonin* yang akan mengubah *calsidiol* menjadi 24,25-dihidroksi vitamin D₃ dengan adanya peran enzim 24-hidroksilase (CYP24A1) yang menghidrolisis 25-

hidroksi vitamin D3 pada posisi 24. Metabolit 24,25-dihidroksi vitamin D3 ($24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) ini adalah bentuk vitamin D inaktif, berkepentingan dalam peningkatan absorpsi kalsium dari usus, tetapi menurunkan kalsium dan fosfor serum untuk meningkatkan mineralisasi tulang.⁴³



Gambar 2.7 Metabolisme vitamin D ⁴²

2.3.2 Pengukuran Kadar Vitamin D

Pengukuran kadar vitamin D menggunakan 25-(OH)D serum. Kadar 25-(OH)D serum merupakan indikator terbaik status vitamin D karena kadar 25-(OH)D mencerminkan produksi vitamin D₃ dari kulit dan vitamin D₂ dari makanan. 25-(OH)D juga mempunyai waktu paruh di sirkulasi yang panjang yaitu sekitar 3-4 minggu. Walaupun metabolit aktif vitamin D adalah 1,25(OH)₂D₃, kadar 1,25(OH)₂D₃ serum tidak direkomendasikan untuk menentukan status vitamin D karena kadarnya dalam serum sangat rendah, yaitu 1000 kali lebih rendah dibandingkan dengan kadar 25(OH)D dan waktu paruh di sirkulasinya yang pendek yaitu hanya sekitar 4-6 jam dan. Selain itu, pada saat terjadi defisiensi vitamin D, sekresi hormon paratiroid akan meningkat sebagai respon kompensatori yang akan menstimulasi ginjal untuk meningkatkan produksi 1,25(OH)₂D, sehingga pada saat terjadi defisiensi vitamin D didapatkan kadar 25(OH)D menurun sedangkan kadar 1,25(OH)₂D dipertahankan pada kadar normal bahkan meningkat. Walaupun panduan terbaru merekomendasikan pengukuran kadar 25(OH)D untuk menilai status vitamin D ada pengecualian dimana pengukuran kadar 25(OH)D tidak dapat digunakan yaitu pada penyakit ginjal dimana kemampuan ginjal untuk memproduksi 1,25(OH)₂D₃ menurun.⁴⁴

Berbagai organisasi seperti *Vitamin D Council*, *Endocrine Society* dan *Food and Nutrition Board, Testing Laboratories* telah menentukan nilai rentang untuk vitamin D, dan nilai rentang yang ditetapkan oleh *Endocrine society* merupakan nilai rentang yang paling banyak digunakan di dunia kedokteran,

sehingga sebagian besar setuju definisi defisiensi vitamin D adalah apabila kadar 25(OH)D < 20 ng/mL.⁴⁵

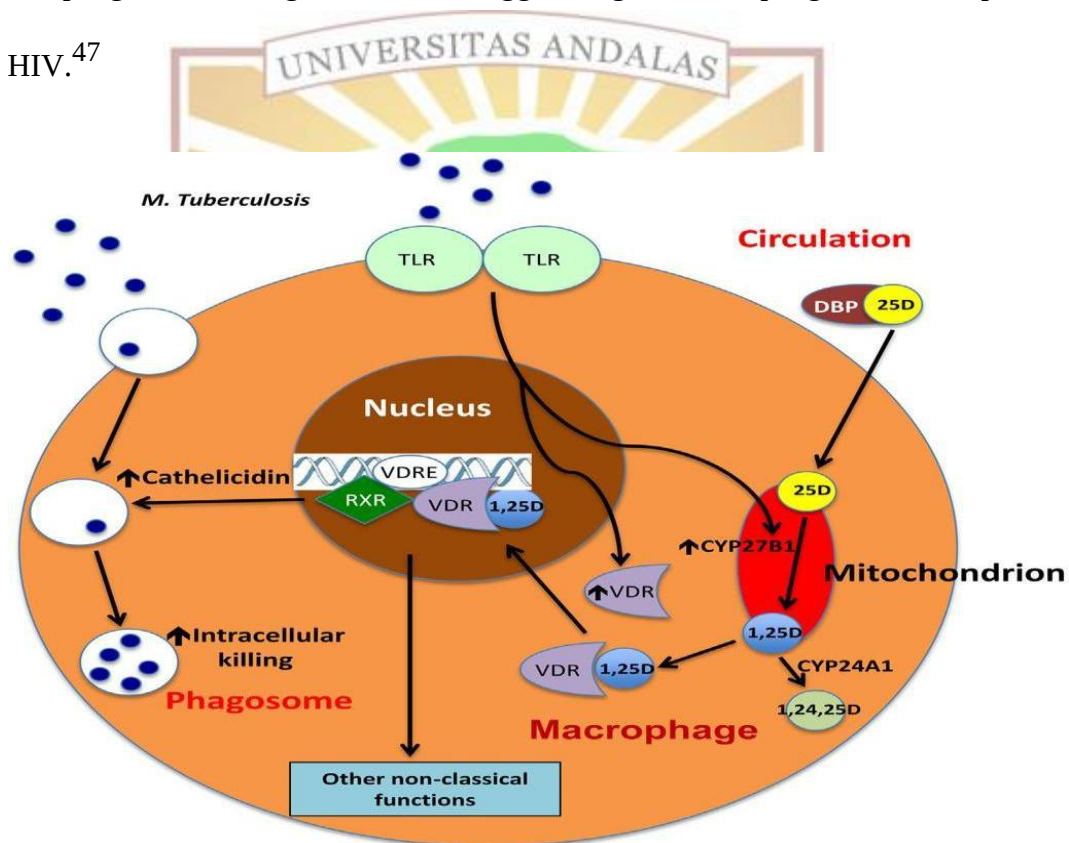
Table 2.4 Nilai Rentang Kadar 25(OH)D dari Berbagai Organisasi⁴⁶

	Vitamin D Council	Endocrine Society	Food and Nutrition Board	Testing Laboratories
Defisiensi	0-30 ng/ml	0-20 ng/ml	0-11 ng/ml	0-31 ng/ml
Insufisiensi	31-39 ng/ml	21-29 ng/ml	12-20 ng/ml	-----
Sufisiensi	40-80 ng/ml	30-100 ng/ml	>20 ng/ml	32-100 ng/ml
Toksik	>150 ng/ml	-----	-----	-----

2.3.3 Peran Vitamin D dalam *Innate Immunity*

Metabolit aktif dari vitamin D yaitu 1,25(OH)₂D₃ memulai sinyal kaskade dengan berikatan pada *Vitamin D Receptor (VDR)* dan *Retinoid X Receptor-α*, yang diekspresikan oleh sebagian besar organ termasuk otak, otot, jaringan adiposa, pankreas, kolon, payudara, dan sel imun. *Vitamin D Receptor* banyak terdapat pada sel imun seperti monosit yang menstimulasi makrofag, sel dendritik, sel natural killer dan sel T(CD4⁺ dan CD8) serta sel B yang membantu proliferasi dan diferensiasi sel tersebut. Beberapa studi telah mengaitkan status vitamin D dengan penyakit autoimun, penyakit kardiovaskular, kanker dan infeksi. Dalam konteks sel imun, 1,25(OH)₂D₃ telah dikenal sebagai mediator penting antara respon alami dan bawaan.⁴⁶

Vitamin D berfungsi sebagai antimikrobal yang kuat dengan mengaktifkan jalur *Toll Like Receptor (TLR)* oleh *Pathogen-Associated Membrane Patterns (PAMPs)*, oleh agen mikroba seperti *Mycobacterium tuberculosis*, mampu menstimulasi sintesis $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ di monosit dan makrofag untuk menghasilkan cathelicidin yang berfungsi menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis*. Selanjutnya vitamin D juga terbukti memicu autophagi di makrofag manusia, sehingga mengakibatkan penghambatan replikasi HIV.⁴⁷

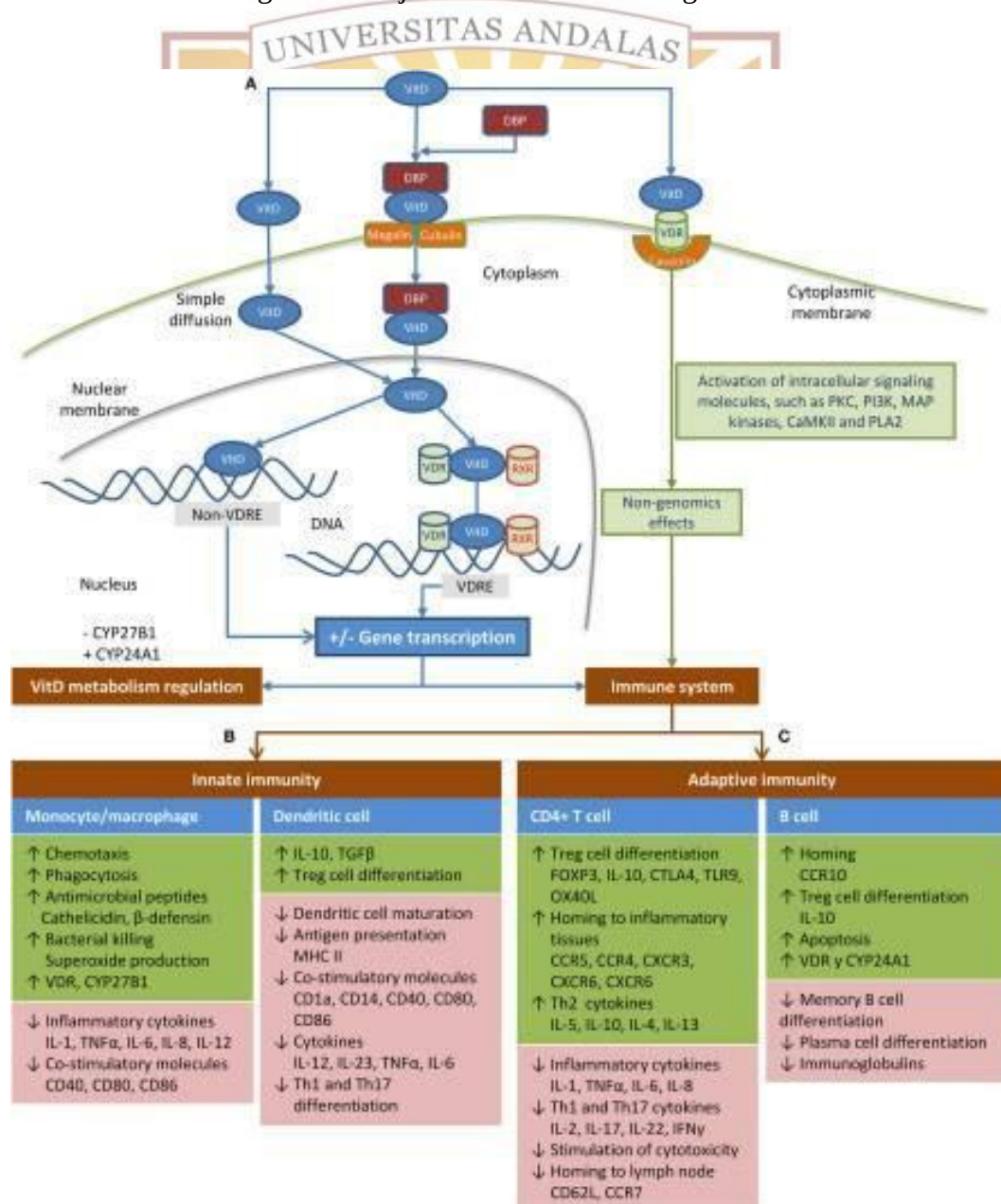


Gambar 2.8 Aktivasi *Innate Imunity* Dimediasi Vitamin D⁴⁸

2.3.4 Peran Vitamin D dalam *Adaptive Immunity*

Pada *Adaptive Immunity Antigen Presenting Cells (APCs)* seperti sel dendritik dan monosit merupakan target VDR dimana vitamin D meregulasi respon Sel T mediasi (Th1, Th2, Th17 dan sel T regulator). Th1 adalah sitokin proinflamatori dan mengeluarkan IL2, Interferon $\text{IFN } \gamma$, serta $\text{TNF}\alpha$. Th17

mengeluarkan IL-17 yang berperan dalam kerusakan jaringan. Berlawanan dengan Th1 dan Th17, Th2 berperan sebagai antiinflamatori dan mengeluarkan IL-3, IL-4, IL-5, IL-10. Th2 memiliki respon mediasi antibodi terhadap bakteri dan parasit atau antigen dari lingkungan seperti antigen alergi. Pada respon imun adaptif ini vitamin D berperan terhadap homeostasis sistem imun. Vitamin D bekerja dengan mengurangi dan menghambat induksi sitokin proinflamasi yang berasal dari Th1 dan Th17 dan meningkatkan kerja dari Th2 dan sel T regulator.⁴⁹



Gambar 2.9 Peran Vitamin D terhadap Imunitas Alami dan Bawaan⁵⁰

2.3.5 Peran Vitamin D pada Tuberkulosis

Hubungan antara defisiensi vitamin D dan TB telah dilaporkan dalam sejumlah penelitian. Bahkan pemberian vitamin D dosis tinggi telah banyak digunakan untuk mengobati TB aktif sejak era pre-antibiotik. Pada tahun 1946, Charpy dan Dowling mendiskusikan peran vitamin D pada TB kutan, vitamin D digunakan untuk mengobati TB kulit dan terbukti menunjukkan perbaikan pada pasien.⁵¹ Pada tahun 1854, Hermann Brehmer, seorang mahasiswa ilmu botani Silesian yang menderita TB, melakukan perjalanan ke gunung Himalaya untuk melanjutkan studinya di bidang botani dan menyembuhkan TB yang dideritanya. Nnoaham dan Clarke melakukan suatu *review* dan meta-analisis sistematis terhadap beberapa studi observasional yang dipublikasikan antara tahun 1980 dan Juli 2006, dan mereka menemukan bahwa kadar vitamin D dalam serum yang rendah berhubungan dengan risiko terjadinya TB aktif yang lebih tinggi.⁵²

Diet vegetarian, yang berhubungan dengan rendahnya kadar vitamin D dalam plasma, merupakan suatu faktor risiko independen untuk TB aktif di kelompok imigran Asia yang tinggal di London selatan. Dan pasien dengan gagal ginjal kronik juga mengalami peningkatan risiko untuk mengalami TB, karena toksin-toksin uremik tertentu dapat mensupresi sintesis 1,25OHD₃ dan aktivitas biologisnya.

Vitamin D diketahui dapat mensupresi pertumbuhan intraseluler *M tuberculosis in vitro*. Vitamin D berfungsi sebagai antimikrobal yang kuat dengan mengaktifkan jalur *Toll Like Receptor (TLR)* dan menstimulasi sintesis 1,25(OH)₂D₃ di monosit dan makrofag untuk menghasilkan cathelicidin yang berfungsi menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis*. Crowle dkk menunjukkan

bahwa konsentrasi $1,25\text{OHD}_3$ *in vivo* sebesar $4 \mu\text{g/mL}$ dapat menghambat multiplikasi basil tuberkel virulen dalam makrofag manusia yang dikultur.⁵¹ Pada tahun 1969, Brincourt melaporkan bahwa suplemen vitamin D dapat menghancurkan kavitas pada pasien TB. Lebih jauh lagi, dalam suatu percobaan acak, suplemen multivitamin termasuk vitamin D dapat mengurangi mortalitas sebesar 50% pada kelompok pasien TB yang terinfeksi-virus HIV.⁵⁴ Morcos dkk menangani 24 kasus TB pada anak-anak dan menemukan adanya perbaikan secara klinis dan radiologis setelah pengobatan dengan vitamin D. Dalam suatu penelitian lainnya, suplemen vitamin D terbukti menghasilkan klirens basil tahan asam pada sputum dan perbaikan radiologis yang lebih cepat di kelompok pasien TB di Indonesia. Terapi anti TB dan koreksi defisiensi vitamin D juga menghasilkan perbaikan secara klinis dan mikrobiologis pada seorang pasien TB yang rentan obat refrakter.⁵⁵

2.3.6 Peran Vitamin D pada HIV AIDS

Vitamin D terbukti memicu *autophagy* di makrofag manusia, sehingga mengakibatkan penghambatan replikasi HIV. Defisiensi vitamin D pada penderita HIV dapat disebabkan beberapa faktor. Disamping faktor risiko secara umum berupa berkurangnya sintesis previtamin D3 di kulit akibat usia dan pigmentasi kulit, paparan sinar matahari yang kurang, serta intake yang kurang, penyakit HIV sendiri dapat menyebabkan penurunan kadar $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ plasma melalui inhibisi 1α -hydroxylase di ginjal yang kemungkinan diinduksi oleh efek inhibisi dari $\text{TNF}\alpha$ atau sitokin lain. Kemungkinan lain dapat disebabkan oleh meningkatnya pemakaian $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ untuk maturasi dan proliferasi limfosit T selama proses infeksi HIV. Disamping itu, ARV juga dapat berinteraksi dengan

metabolisme vitamin D dan menyebabkan penurunan kadar vitamin D. *Protease Inhibitor (PI)* dan *Non Nukleosida Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI)* masing-masing dapat menghambat atau menginduksi enzim sitokrom P450 (CYP450) sehingga dapat mengganggu metabolisme vitamin D. *Invitro*, PI terbukti sebagai inhibitor yang kuat terhadap aktifitas enzim $1\alpha,25\text{-hydroxylase}$, dan inhibitor lemah terhadap enzim 24-hydroxylase , sehingga secara *in vivo* efeknya dapat menyebabkan penurunan konsentrasi $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$.¹⁷

2.4 Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α)

2.4.1 Definisi

Tumor Necrosis Factor Alpha merupakan salah satu sitokin yang disekresi oleh sel Th1 dan merupakan sitokin yang utama pada proses inflamasi akut.⁵⁵ *Tumor Necrosis Factor Alpha* juga diproduksi oleh sel mast, sel endotel, jaringan saraf dan sel limfosit seperti limfosit T dan B dan sel natural killer (NK).

Tumor Necrosis Factor Alpha biasanya tidak terdeteksi pada individu sehat tapi sering ditemukan dalam kondisi inflamasi dan infeksi dalam serum.⁵⁶ Kadar TNF- α normal sebagai sitokin sangat rendah yaitu $1 \times 10^{-9}\text{M}$ (Abbas et al., 2007).⁵⁷ Infeksi yang berat dapat memicu produksi TNF- α dalam jumlah yang besar dan menimbulkan reaksi sistemik. Pada kadar rendah, TNF- α bekerja terhadap leukosit dan endotel, menginduksi inflamasi akut. Pada kadar sedang, TNF- α berperan dalam inflamasi sistemik. Dan pada kadar tinggi, TNF- α menimbulkan kelainan patologik syok septik. TNF- α mempunyai banyak efek biologis diantaranya, pengerahan neutrofil dan monosit ke tempat infeksi dan juga mengaktifkan sel-sel tersebut guna menyingkirkan mikroba, merangsang

makrofag mensekresi kemokin dan menginduksi kemotaksis dan pengerahan leukosit, serta merangsang fagosit mononuklear untuk mensekresi IL-1 dengan efek yang sama seperti TNF- α (Baratawidjaja dan Rengganis, 2012).

Bioaktivitas TNF- α ditentukan oleh metode bioassay McGee & Clemens dengan modifikasi, menggunakan sel L929 sebagai target. Secara singkat, sel-sel L929 dikultur selama 24 jam di atas pelat datar dengan 96-lubang (1×10^4 sel / sumur), dengan medium RPMI 1640 pada 37° C di bawah atmosfer 5% CO₂ dan udara 95%. Lapisan tunggal sel L929 diinkubasi selama 2 jam dengan 1 mg / mL Actinomycin D (ActD). Serum pasien (disimpan pada -80°C) diinkubasi selama 18 jam. Setelah ini, sel-sel diwarnai dengan pewarnaan vital MTT. Semua sampel diuji pada saat yang sama. Pembacaan dilakukan dengan menggunakan pelat spektrofotometer pada panjang gelombang 540 nm. Persentase viabilitas sel dihitung menggunakan rumus: % viabilitas sel = kepadatan optik (sampel) / densitas optik (kontrol) x 100. Hasil akhir dari masing-masing sampel diperoleh melalui rata-rata delapan sumber. Tingkat serum TNF- α dihitung melalui kurva standar (persentase TNF- α rekombinan *versus* persentase sel).⁵⁸

2.4.2 TNF- α pada Tuberkulosis

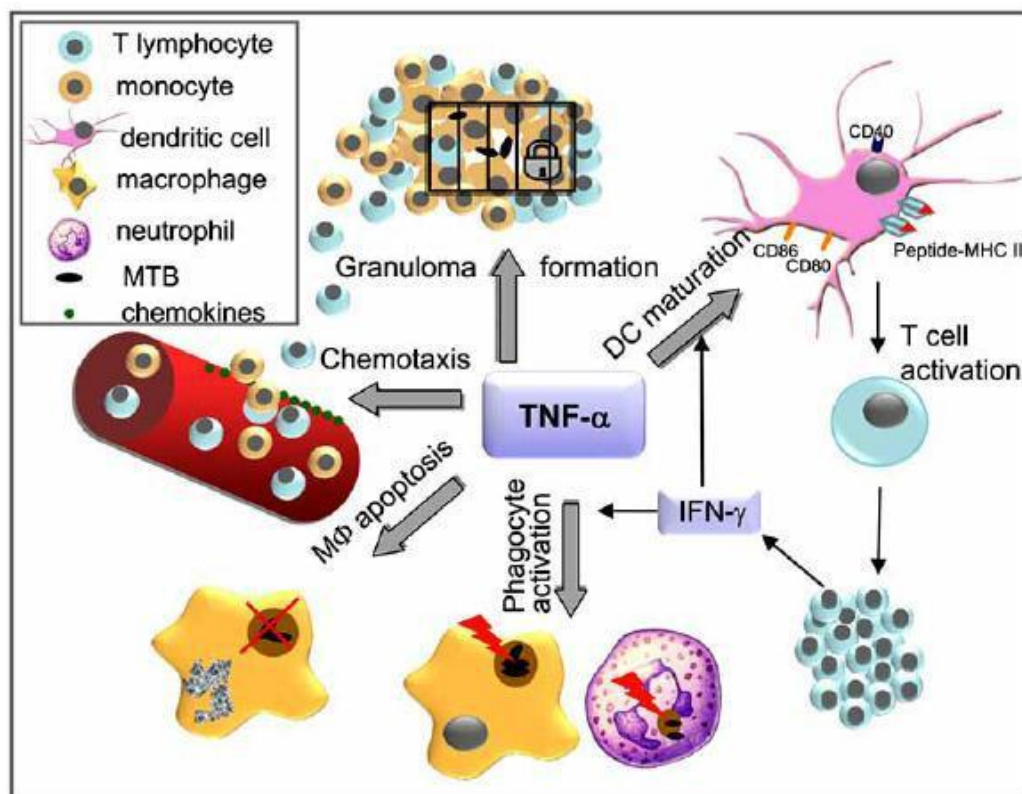
Respon imun protektif terhadap *M. tuberculosis* lebih dominan tergantung pada sel T dan ditandai dengan radang granulomatous, yang melibatkan keberadaan makrofag, limfosit dan fibroblas. Formasi granuloma adalah mekanisme pertahanan oleh tubuh, melawan bakteri *M. tuberculosis*. Pada pasien TB, Th1 sitokin diproduksi pada tingkat tinggi di tempat infeksi, tetapi ada bukti bahwa pada tingkat sistemik justru mungkin sebaliknya, dan tingkat sitokin Th2 di sistemik meningkat. Sitokin Th1 IFN-, IL-2 dan IL-12 mempromosikan imunitas

yang dimediasi sel, yang sangat penting untuk kontrol dari infeksi mikobakteri. IL-12 disekresi oleh *Dendritic Cell* dan makrofag yang terinfeksi mendorong diferensiasi sel Th0 menuju fenotip Th1, dengan sekresi IFN sebagai hasil utama. IFN memainkan peran penting dalam mengendalikan infeksi *Mycobacterial*, walaupun dengan informasi progresif produksi IFN sendiri tidak cukup untuk menghilangkan infeksi. Namun, ada peningkatan dalam produksi sitokin Th2, IL-4 dan IL-5, serta sitokin pengatur IL-10. Sitokin ini mempromosikan respon imun humoral, dan dapat melemahkan atau menghambat respon mediator Th1 pelindung untuk infeksi mikobakteri. Selain itu, mononuclear sel mensekresi faktor autokrin TNF- dan TGF-, dengan efek yang kontras pada aktivitas bakterisida dari sel-sel ini.⁵⁹

Tumor Necrosis Factor Alpha adalah aktivator kuat dari monosit atau makrofag, yang sinergi dengan IFN- untuk menginduksi aktivitas antimikroba melalui induksi oksigen dan nitrogen reaktif perantara (ROI dan RNI). RNI diyakini sangat penting untuk membunuh *M. tuberculosis* intraseluler, meskipun masih ada beberapa kontroversi apakah berperan pada manusia. Di sisi lain, TGF memamerkan kekebalan aktivitas supresif. Karena itu, respon imun terhadap infeksi mikobakteri melibatkan sejumlah besar sitokin, yang menunjukkan banyak efek seluler, dan kesemuanya aktivitas sitokin saling mempengaruhi yang akhirnya mengakhiri infeksi.⁵⁹

Kekebalan perlindungan tergantung pada kapasitas tubuh menghasilkan sitokin sel T spesifik yang meningkatkan produksi sel T antigen reaktif *M. tuberculosis* dan menginduksi makrofag melalui aktivasi melalui IFN- γ dan TNF- α , menghasilkan pembentukan granuloma. Namun, pembentukan granuloma tidak

terjadi sebagai respons langsung terhadap patogen *M. tuberculosis*. Bisa membutuhkan waktu hingga 3 minggu untuk jumlah sel yang cukup untuk direkrut mengandung pertumbuhan *M. tuberculosis*. Selama waktu itu, *bacilli* terus menyerang dan mereplikasi dengan cepat di dalam makrofag. Oleh karena itu, sistem kekebalan tubuh bawaan terus berlanjut. Untuk merangsang rekrutmen dan aktivasi makrofag yang menghasilkan beberapa faktor autokrin, di antaranya TNF- α adalah yang paling penting. *Tumor Necrosis Factor Alpha* adalah pusat dari suatu mempertahankan respon imun protektif terhadap *M. tuberculosis*.⁵⁹



Gambar 2.10 Peran TNF- α dalam Respon Imun Melawan *M.tuberculosis*⁵⁹

Kematian sel makrofag merupakan kejadian penting pada imunopatogenesis TB, karena tidak hanya ikut serta pada bakterisidal langsung pada proses respons imun *innate* tetapi juga memfasilitasi aktivitas respons imun adaptif. *Tumor Necrosis Factor Alpha* mempunyai kapasitas dominan untuk mempertahankan status dorman

infeksi *M. tuberculosis* pada manusia dan juga menunjukkan aktivitas antimikobakteri yang efektif pada sel mononuklear fagositik. Peran sitokin TNF- α meliputi induksi apoptosis, *maturasi dendritic cell* (DC) dan induksi respons sel T spesifik serta mengarahkan pergerakan leukosit. Penelitian terhadap hewan coba dan observasi klinis pada pasien autoimun yang mendapat terapi antagonis TNF- α menunjukkan bahwa pasien tersebut akan menderita tuberkulosis. Hal ini mengindikasikan bahwa TNF- α merupakan bagian penting dari respons imun protektif terhadap *M. tuberculosis*.^{5 6}

2.4.3 *Tumor Necrosis Factor Alpha* pada Tuberkulosis dengan HIV AIDS

Pada penderita HIV jumlah serta fungsi CD4 menurun secara progresif serta terjadi gangguan pada makrofag dan monosit. Makrofag merupakan komponen yang memiliki peran utama dalam pertahanan tubuh terhadap Mikobakterium. Salah satu aktivator replikasi HIV di dalam sel limfosit TB adalah TNF- α . *Tumor Necrosis Factor Alpha* terlibat dalam manifestasi klinis penyakit HIV-AIDS, perbedaan genotip dapat mempengaruhi regulasi transkripsi terutama diproduksi oleh makrofag, sel mast dan sel T, dengan fungsi utamanya mengatur sel imunitas, merangsang apoptosis, aktivasi makrofag dan sel T sitotoksik, menyebabkan reaksi radang, perkembangan tumor dan replikasi virus.

Produksi TNF- α berlebih diketahui terkait dengan berbagai penyakit autoimun, dan infeksi. Peningkatan kadar TNF- α melalui aktivasi makrofag yang disebabkan oleh protein virus HIV. Dari beberapa studi mendapatkan adanya peranan beberapa protein dari virus HIV yaitu protein Nef, Tat Vpr, gp 120 dalam menginduksi peningkatan ekspresi gen TNF- α , sehingga meningkatkan

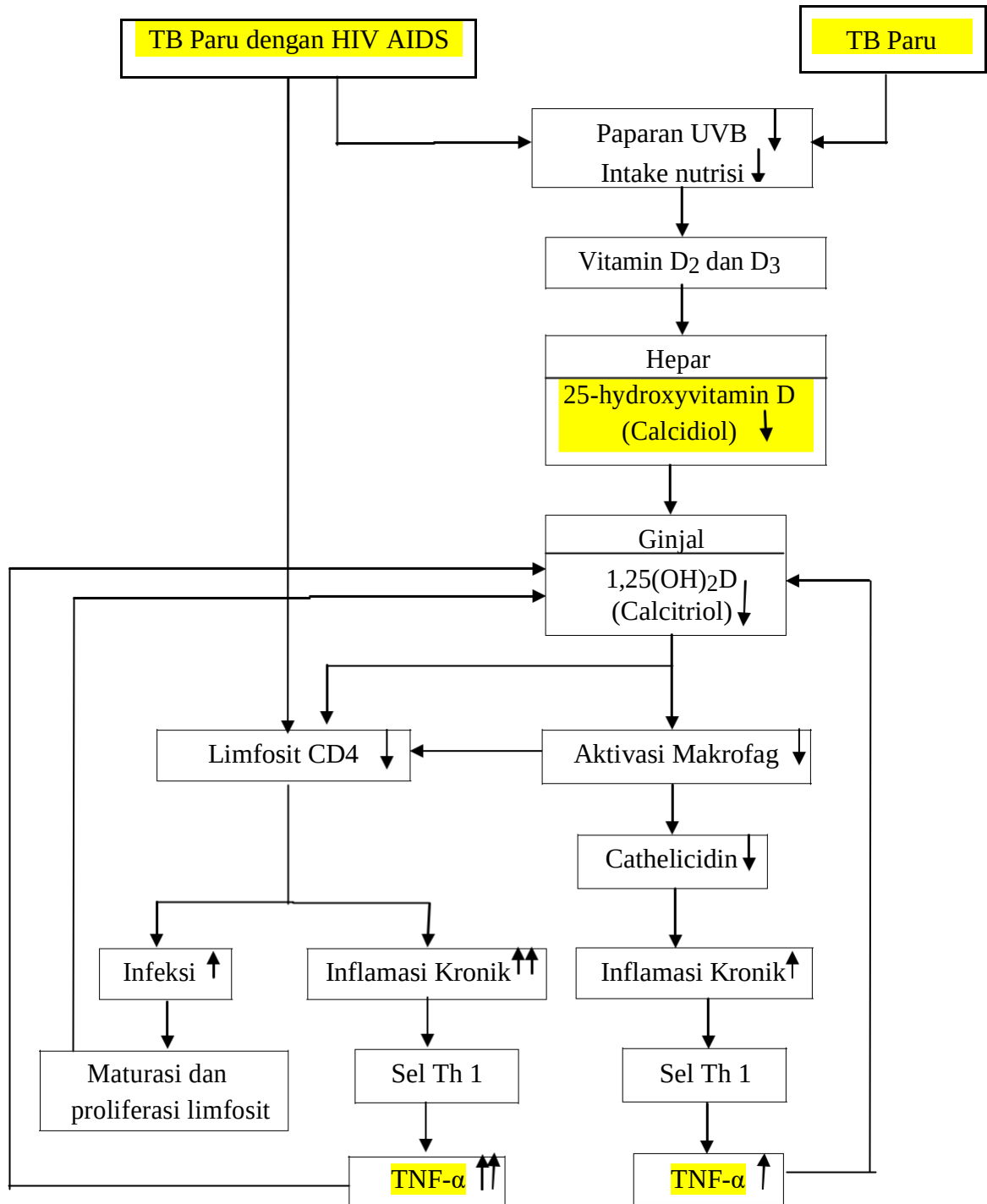
produksi TNF- α di makrofag.^{60,61,62} Kadar TNF- α 3-10x lebih tinggi pada mereka yang terinfeksi TB dengan HIV-AIDS dibandingkan dengan yang terinfeksi HIV saja tanpa TB.¹



BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual

Keterangan:

Pada pasien TB paru, asupan nutrisi yang rendah serta minimnya paparan sinar matahari akan menyebabkan menurunnya kadar vitamin D2 dan D3 dalam tubuh. Dan apabila bahan pembentuk vitamin D ini berkurang maka akan berakibat pada berkurangnya produksi 25(OH)D (calsidiol) di hepar, dan juga pembentukan metabolit aktif 1,25 (OH)2D3 (calsitriol) di ginjal juga akan ikut turun. Calsitriol yang rendah ini akan menyebabkan penurunan aktivasi makrofag, penurunan kadar Cathelicidin, terjadinya inflamasi kronik dan kenaikan TNF- α , sehingga akhirnya meningkatkan angka kesakitan pasien TB paru.

Sedangkan pada pasien TB paru dengan HIV AIDS, asupan nutrisi yang rendah serta minimnya paparan sinar matahari akan menyebabkan menurunnya kadar vitamin D2 dan D3 dalam tubuh. Menurunnya kadar vitamin D2 dan D3 dalam tubuh maka akan berakibat pada berkurangnya produksi 25(OH)D (calsidiol) di hepar, dan juga pembentukan metabolit aktif 1,25 (OH)2D3 (calsitriol) di ginjal juga menurun. Calsitriol yang menurun berpengaruh pada penurunan aktivasi makrofag dan Limfosit CD4 sehingga akan mengakibatkan peningkatan infeksi dan inflamasi kronik yang lebih tinggi. Inflamasi yang lebih tinggi menghasilkan TNF- α yang lebih meningkat, dan TNF- α tinggi ini akan mengakibatkan terganggunya kerja 1 α -hydroxilase di ginjal sehingga metabolit vitamin D tidak bisa terbentuk. Juga pemakaian 1 α ,25-(OH)2D3 akibat adanya infeksi untuk maturasi dan proliferasi limfosit T, akan menyebabkan semakin berkurangnya kadar vitamin D pada pasien TB paru dengan HIV AIDS.

3.2 Hipotesis Penelitian

Kadar *25-Hydroxyvitamin D* serum lebih tinggi pada pasien TB paru dibandingkan pasien TB paru dengan HIV AIDS. Kadar $\text{TNF-}\alpha$ pada pasien TB paru lebih rendah dibandingkan pasien TB paru dengan HIV AIDS.



BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Desain penelitian berupa analitik observasional dengan metode potong lintang (*Cross Sectional*).

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Poliklinik Paru dan Bangsal Ilmu Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang selama 6 bulan. Jadwal penelitian berdasarkan tahapan-tahapan yang akan dilalui tertulis dalam tabel 4.1

Tabel 4.1 Jadwal Penelitian

Kegiatan	Bulan I	Bulan II	Bulan III	Bulan IV	Bulan V	Bulan VI
Persiapan	X					
Pengumpulan data	X	X	X	X	X	
Analisis data					X	
Penulisan hasil						X

4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah pasien baru yang didiagnosis tuberkulosis paru dan pasien baru yang didiagnosis tuberkulosis paru dengan HIV AIDS, yang belum mendapatkan terapi, dan melakukan rawat jalan ke poliklinik paru RSUP DR. M. Djamil Padang serta dirawat inap di bangsal

penyakit dalam RSUP DR. M. Djamil Padang. Sampel penelitian adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

4.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

Kriteria Inklusi

1. Usia 18-59 tahun.
2. Pasien baru TB paru yang belum mendapatkan terapi.
3. Pasien baru TB paru dengan HIV AIDS yang belum mendapat terapi.
4. Bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan.

Kriteria Eksklusi

1. Diabetes Mellitus
2. Keganasan
3. Transplantasi organ
4. Mengonsumsi steroid dosis tinggi
5. Gangguan fungsi hati
6. Gangguan fungsi ginjal
7. Hamil dan menyusui

4.5 Estimasi Besar Sampel Penelitian

Besar sampel ditetapkan dengan menggunakan rumus besar sampel

$$n = n_2 = 2 \left[\frac{(Z_\alpha + Z_\beta)s}{x_1 - x_2} \right]^2$$

Keterangan :

$Z\alpha$: Tingkat kemaknaan yang nilainya tergantung α . Untuk penelitian

ini $\alpha = 0,05$, maka nilai $Z\alpha = 1,96$

$Z\beta$: Power penelitian = 90%. $\beta = 0,1$; maka nilai $Z\beta = 1,28$.

S : Simpang baku kedua kelompok = 5,6

$X_1 - X_2$: Perbedaan klinis yang diinginkan = 5

Dari perhitungan rumus besar sampel diatas didapatkan jumlah sampel 26,12 dan dikenakan menjadi 27 sampel. Pada penelitian ini terdapat 2 kelompok, sehingga dibutuhkan sebanyak 54 sampel: 27 sampel kelompok pasien baru TB paru dan 27 sampel pasien baru TB paru dengan HIV AIDS yang belum mendapatkan terapi.

4.6 Definisi Operasional

1. Pasien TB paru adalah yang terdiagnosis secara klinis atau terkonfirmasi secara bakteriologis (positif minimal salah satu dari pemeriksaan mikroskopik, GeneXpert atau biakan) terdapat kuman *M. tuberculosis* di paru.
2. Pasien HIV adalah pasien yang secara klinis sesuai dengan kriteria HIV berdasarkan stadium dari WHO telah terdiagnosis positif dengan pemeriksaan rapid test, yaitu pemeriksaan 3x tes antibodi HIV.
3. Kadar 25-Hydroxyvitamin D serum : Kadar 25(OH)D dengan satuan ng/mL dalam serum dari darah vena; yang diperiksa dengan metode *Chemiluminescence immunoassay* (CLIA). Kadar normal 30-100 ng/mL.
4. TNF- α merupakan salah satu sitokin yang disekresi oleh sel Th1 dan

merupakan sitokin yang utama pada proses inflamasi akut. Kadar TNF normal sebagai sitokin sangat rendah yaitu 0 – 2,1 pg/ml.

5. Penyakit ginjal kronik : kerusakan ginjal yang terjadi lebih dari 3 bulan, berupa kelainan struktural atau fungsional dengan laju filtrasi glomerulus < 60 ml/menit/1,73m².
6. Gangguan fungsi hati : gangguan hati yang dinilai secara laboratorium dimana terjadi peningkatan SGOT dan SGPT lebih dari 3x dari nilai normal.

4.7 Alur Penelitian

1. Pasien baru TB paru dan pasien baru TB paru dengan HIV AIDS yang belum mendapatkan terapi, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, akan diminta persetujuan dan kesediaan untuk mengikuti penelitian.
2. Mencatat nama, umur, jenis kelamin, menghitung tinggi dan berat badan, indeks massa tubuh, jenis pekerjaan, riwayat merokok dan menanyakan adanya penyakit komorbid.
3. Dilakukan pengambilan darah vena untuk pemeriksaan.
4. Dilakukan analisis statistik berdasarkan variabel-variabel yang dinilai.

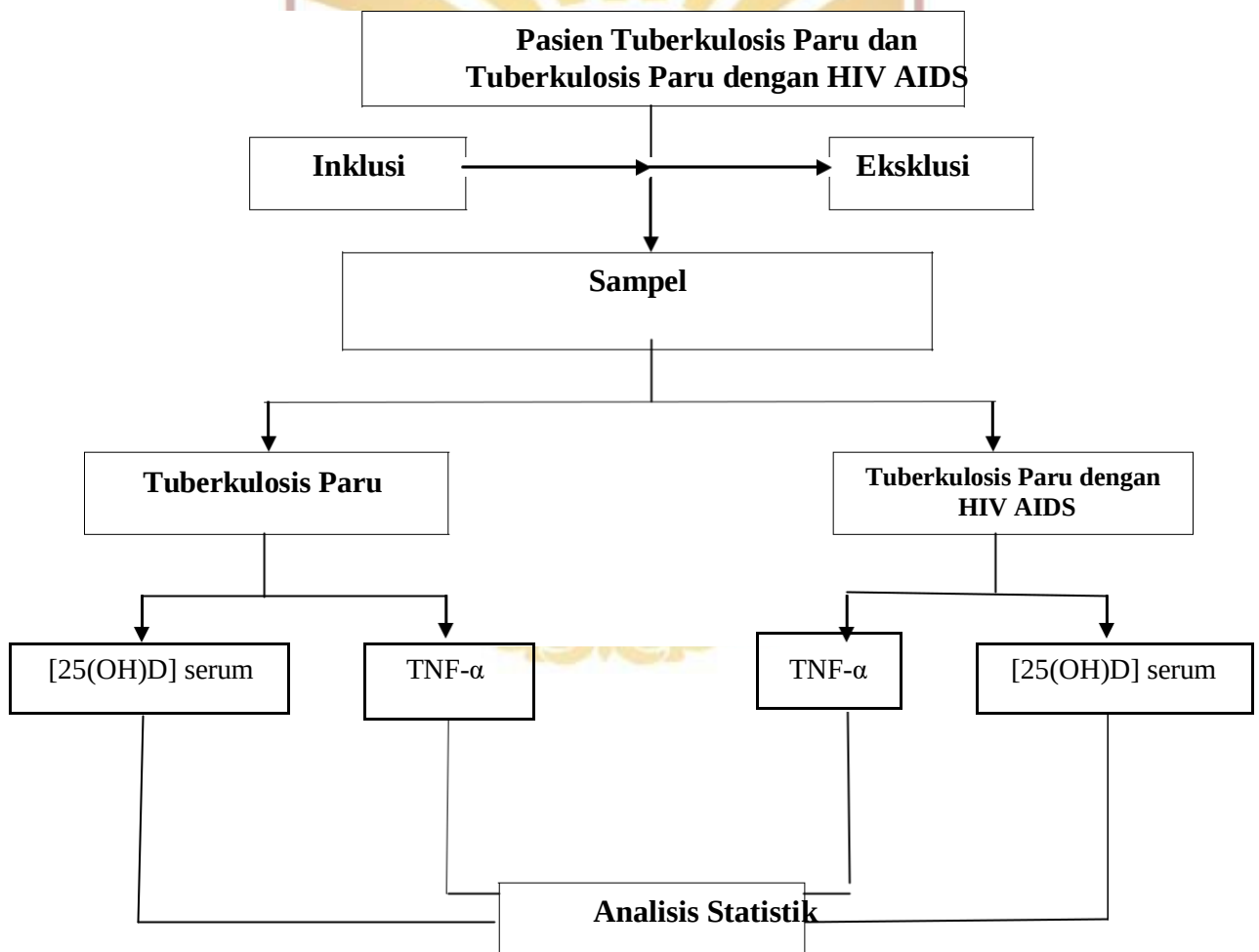
4.8 Analisis Data

Dilakukan analisis statistik terhadap data dasar yang meliputi karakteristik dasar sampel. Data numerik ditulis dalam bentuk rerata untuk sampel yang terdistribusi normal dan median untuk sampel yang terdistribusi tidak normal. Kemudian dilakukan analisis kadar 25(OH)D serum dan kadar TNF- α pada pasien sampel. Data numerik dengan dua variabel ini diuji melalui uji T tidak berpasangan bila sebaran data normal dan uji *Mann-Whitney* bila sebaran datanya tidak normal.

4.9 Etika Penelitian

Kepada penderita dan keluarganya diberikan penjelasan mengenai maksud dan tujuan penelitian serta manfaat yang diharapkan dari penelitian ini. Setelah memahami dengan jelas, penderita dan atau keluarganya diminta menandatangani surat persetujuan pernyataan tidak berkeberatan diikutsertakan pada penelitian ini. Kemudian dilakukan pengambilan sampel.

4.10 Kerangka Penelitian



Gambar 4.1 Kerangka Penelitian

BAB V

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian analitik observasional dengan metode *cross sectional* pada pasien baru yang telah didiagnosis TB paru dan TB Paru dengan HIV AIDS, yang belum mendapat terapi, dan melakukan rawat jalan ke poliklinik paru serta rawat inap di bangsal penyakit dalam RSUP DR. M. Djamil Padang. Pengumpulan sampel dilakukan dari bulan Februari 2020 sampai dengan Juli 2020.

5.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini menyajikan gambaran karakteristik 54 orang subyek penelitian, yang terbagi dalam 2 kelompok.

Tabel 5.1. Karakteristik Dasar

No	Karakteristik	Tuberkulosis Paru		Tuberkulosis Paru dengan HIV AIDS		P
		n (%)	Rerata (SD)	n (%)	Rerata (SD)	
1.	Umur	27 (100)	40,62 (6,67)	27(100)	34,2 (5,62)	0,02
2.	Jenis Kelamin					
	Laki-laki	17 (62,96)		25(92,59)		
	Perempuan	10 (37,04)		2(7,41)		
3.	Indeks Massa Tubuh					0,15
	Kurang (< 18,5)	9 (33,33)		16(59,25)		
	Normal (18,5-22,9)	18 (66,67)		11(40,74)		
	Lebih (> 23)					
4.	Pekerjaan					0,53
	Terpapar Matahari (petani, pedagang, buruh, supir)	21 (77,77)		19 (70,3)		
	Jarang Terpapar (ibu rumah tangga, perawat, salon karyawan)	6 (22,23)		8(29,7)		
5.	Riwayat Merokok	19 (70,3)		25 (92,59)		0,03
	Perokok	8 (29,7)		2(7,41)		
	Bukan Perokok					

Tabel 5.1. berisikan karakteristik 54 orang subyek penelitian yang terdiri dari 27 orang pasien kelompok TB paru dan 27 orang pasien kelompok TB paru dengan HIV AIDS. Karakteristik dasar meliputi umur, jenis kelamin, indeks massa tubuh, jenis pekerjaan, dan riwayat merokok.

Kelompok pasien TB paru berjumlah 27 orang pasien yang terdiri dari 17 orang pasien laki-laki (62,96%) dan 10 orang pasien perempuan (37,04%). Pada kelompok ini didapatkan rerata umur subjek penelitian yaitu 40,62 (6,67) tahun. Pasien dengan indeks massa tubuh (IMT) kurang ($<18,5$) sebanyak 9 orang (33,33%), IMT normal (18,5-22,9) sebanyak 18 orang (66,67%), dan tidak ditemukan subjek dengan IMT lebih (>23). 21 pasien (77,77%) yang bekerja dengan klasifikasi pekerjaan yang sering terpapar sinar matahari (petani, pedagang asongan, buruh dan supir), sedangkan sebanyak 6 pasien (22,23%) subjek yang bekerja dengan klasifikasi pekerjaan yang jarang terpapar sinar matahari (ibu rumah tangga, perawat, pegawai salon dan karyawan swasta) . 19 pasien (70,3%) dengan riwayat merokok, dan 8 orang (29,7%) tanpa ada riwayat merokok.

Sedangkan pada kelompok pasien TB paru dengan HIV AIDS berjumlah 27 orang pasien yang terdiri dari 25 orang pasien laki-laki (92,59%) dan 2 orang pasien perempuan (7,41%). Pada kelompok ini didapatkan rerata umur subjek penelitian yaitu 34,2 (5,62) tahun. Pasien dengan IMT kurang ($<18,5$) sebanyak 16 orang (59,25%), IMT normal (18,5-22,9) sebanyak 11 orang (40,74%), dan tidak ditemukan subjek dengan IMT lebih (>23). 19 pasien (70,3%) yang bekerja dengan klasifikasi pekerjaan yang sering terpapar sinar matahari (petani, pedagang asongan, buruh dan supir), sedangkan sebanyak 8 pasien (29,7%)

subjek yang bekerja dengan klasifikasi pekerjaan yang jarang terpapar sinar matahari (ibu rumah tangga, perawat, pegawai salon dan karyawan swasta). 25 pasien (92,59%) dengan riwayat merokok, dan 2 orang (7,41%) tanpa ada riwayat merokok.

Pada hasil penelitian karakteristik umur, didapatkan nilai $p=0,02$, ini menandakan terdapat perbedaan yang bermakna antara rerata umur pasien TB paru dan pasien TB paru dengan HIV AIDS. Pada karakteristik IMT didapatkan nilai p sebesar 0,15, yang menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna antara IMT pasien TB paru dan pasien TB paru dengan HIV AIDS. Di karakteristik pekerjaan juga didapatkan hasil tidak adanya perbedaan yang bermakna antara pekerjaan pasien TB paru dan pasien TB paru dengan HIV AIDS dengan hasil $p=0,53$. Sementara pada karakteristik adanya riwayat kebiasaan merokok didapatkan hasil $p=0,03$, ini menandakan terdapat perbedaan yang bermakna antara riwayat merokok pada pasien TB paru dan pasien TB paru dengan HIV AIDS.

5.2. Kadar 25-Hydroxyvitamin D Serum dan Tumor Necrosis Factor Alpha antara Kelompok Tuberkulosis Paru dan Tuberkulosis Paru dengan HIV AIDS.

Pada penelitian ini, awal pengamatan variabel penelitian diuji secara statistik dengan uji Kolmogorov-Smirnov, bila hasil penelitian didapatkan nilai $p>0,05$ menunjukkan bahwa variabel penelitian terdistribusi normal (homogen). Dari hasil uji Kolmogorov-Smirnov didapatkan variabel 25(OH)D pada kelompok TB paru $p=0,16$ dan pada kelompok TB paru dengan HIV AIDS sebesar $p=0,2$. Dan TNF- α pada kelompok TB paru $p=0,2$, sedangkan pada kelompok TB paru

dengan HIV AIDS nilai $p=0,2$. Hasil ini menunjukkan secara garis besar variabel-variabel tersebut terdistribusi rata (homogen) pada kedua kelompok uji, yang selanjutnya akan dilakukan uji T tidak berpasangan pada kedua kelompok.

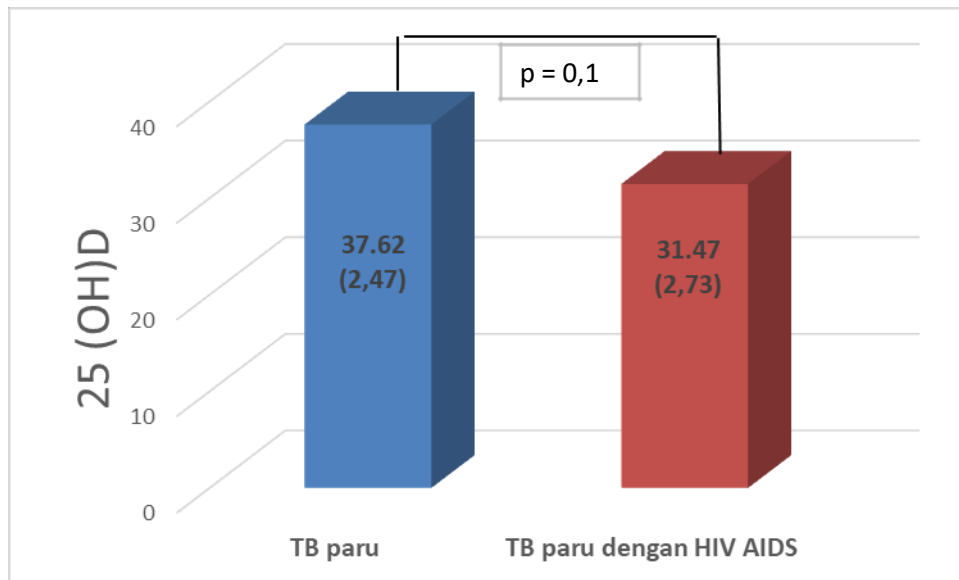
Tabel 5.2. Kadar 25-Hydroxyvitamin D Serum dan Tumor Necrosis Factor Alpha

No	Karakteristik	Tuberkulosis Paru	Tuberkulosis Paru dengan HIV AIDS	P
		Rerata (SD)	Rerata (SD)	
1	25(OH)D serum (N : 30-100 ng/ml)	37,62(2,47)	31,47 (2,73)	0,1
2	TNF- α (0 – 2,1 pg/ml)	2,98 (0,63)	2,97 (0,89)	0,6

Hasil penelitian ini, didapatkan rerata nilai 25(OH)D serum pada kelompok TB paru reratanya sebesar 37,62 (2,47), dan pada kelompok TB paru dengan HIV AIDS reratanya adalah 31,47 (2,73), dengan nilai p pada hasil uji T tidak berpasangan $p=0,1$. Hasil kadar TNF- α pada kelompok TB paru sebesar 2,98 (0,63), sedangkan pada kelompok TB paru dengan HIV AIDS reratanya adalah 2,97 (0,89), dengan nilai p pada hasil uji T tidak berpasangan $p=0,6$.

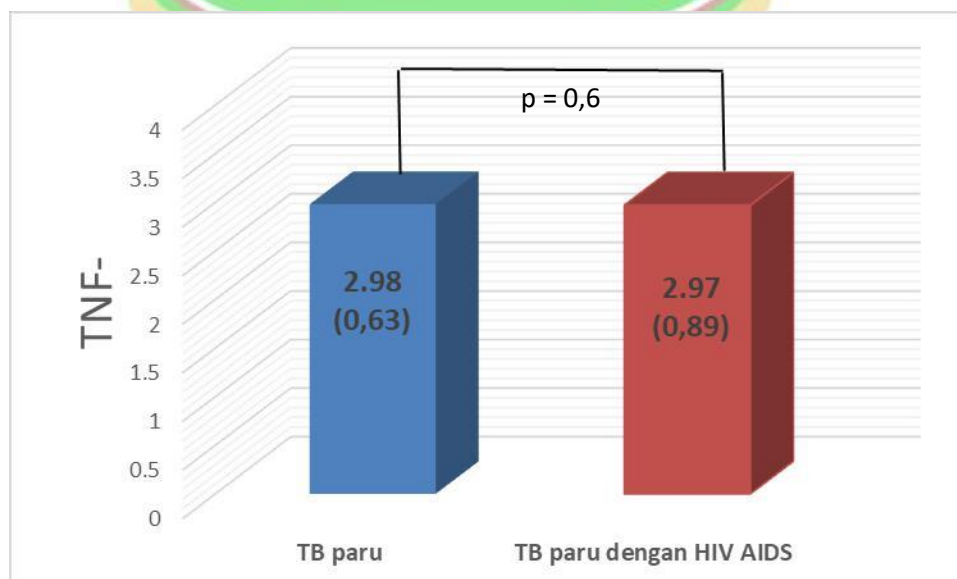
5.3. Uji T Tidak Berpasangan Kadar 25-Hydroxyvitamin D Serum dan Tumor Necrosis Factor Alpha

Pada uji T tidak berpasangan pada kedua kelompok, hasil yang diharapkan menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna diantara 2 kelompok yang diuji bila didapatkan hasil $p<0,05$. Pada penelitian ini didapatkan nilai p pada karakteristik Kadar 25(OH)D serum yaitu $p=0,1$, ini menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna pada kadar 25(OH)D serum pasien TB paru dan pasien TB paru dengan HIV AIDS.



Gambar 5.1 Uji T tidak berpasangan kadar 25(OH)D serum pasien TB Paru dan TB Paru dengan HIV AIDS

Berdasarkan uji T tidak berpasangan, kadar TNF- α pasien kelompok TB paru dan kelompok TB paru dengan HIV AIDS didapatkan nilai $p=0,6$, ini juga menunjukkan tidak terdapatnya perbedaan yang bermakna antara kadar TNF- α pasien kelompok TB paru dan kelompok TB paru dengan HIV AIDS.



Gambar 5.2 Uji T tidak berpasangan kadar TNF- α pasien TB Paru dan TB Paru dengan HIV AIDS

BAB VI

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 54 pasien, yaitu 27 pasien dengan TB paru dan 27 pasien dengan TB paru dengan HIV AIDS yang berobat rawat jalan di poliklinik Paru RSUP Dr .M.Djamil Padang dan berobat rawat inap di bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M.Djamil Padang selama periode Februari 2020 - Juni 2020. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan kadar 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) serum dan kadar TNF- α pada pasien TB paru dan pasien TB paru dengan HIV AIDS.

Sampel penelitian adalah pasien baru TB paru dan pasien TB paru dengan HIV AIDS yang belum pernah mendapatkan terapi, diambil secara konsekutif, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada pasien dilakukan pengambilan darah sebanyak 1 x, kemudian dilakukan uji dan selanjutnya dilakukan analisa.

6.1 Karakteristik Dasar Penelitian

Subjek penelitian pada kelompok TB paru didapatkan sampel laki-laki sebanyak 17 orang (62,96%) dan sampel perempuan sebanyak 10 orang (37,04%), dengan rerata umur 40,62 (6,67) tahun. Pada kelompok TB paru dengan HIV AIDS sebanyak 27 orang, 25 orang laki-laki (92,59%) dan 2 orang perempuan (7,41%), dengan rerata umur 34,2 (5,62) tahun. Menurut *World Health Organization (WHO)* pada *Global Tuberculosis Report 2018* menyatakan bahwa sekitar 75% pasien TB adalah kelompok usia yang paling produktif secara ekonomis (15-50 tahun).⁵ Profil Kesehatan Indonesia tahun 2018 juga menyatakan bahwa menurut jenis kelamin, jumlah kasus TB pada laki-laki lebih tinggi

daripada perempuan, yaitu sekitar 1,5 kali dibandingkan pada perempuan. Menurut kelompok umur, kasus TB pada tahun 2018 paling banyak ditemukan pada kelompok rentang usia 45-54 tahun, yaitu sebesar 16,69%, diikuti rentang usia 25-34 tahun yaitu sebesar 15,99% dan kelompok umur 35-44 tahun sebesar 15,62%.²² Banyaknya jumlah kasus yang terjadi pada laki-laki disebabkan karena laki-laki memiliki mobilitas yang tinggi daripada perempuan sehingga kemungkinan terpajan oleh M. tuberculosis lebih tinggi. Gaya hidup seperti merokok, pergaulan seks dan risiko pekerjaan yang berasal dari polutan udara dari luar ruangan khususnya yang berhubungan dengan paparan industri juga meningkatkan risiko terinfeksi TB paru dan juga HIV.^{63,64} Nilai p yang didapat dari hasil uji T tidak berpasangan adalah $p=0,02$ yang menandakan didapatkan perbedaan yang bermakna pada karakteristik umur pada kedua kelompok penelitian.

Dari hasil penelitian, didapatkan jumlah sampel dewasa muda (<40 tahun) pada kelompok TB paru sebanyak 13 sampel dengan rata-rata kadar 25(OH)D 37,4 ng/ml, sedangkan sampel dewasa muda pada kelompok TB paru dengan HIV AIDS sebanyak 21 sampel dengan rata-rata kadar 25(OH)D 29,9 ng/ml. Pada sampel dewasa madya (40-60 tahun) kelompok TB paru sebanyak 14 sampel dengan rata-rata kadar 25(OH)D 37,83 ng/ml, sedangkan sampel dewasa madya kelompok TB paru dengan HIV AIDS sebanyak 6 sampel dengan rata-rata kadar 25(OH)D 36,69 ng/ml. Ditemukan rata-rata kadar 25(OH)D pada sampel dewasa muda (<40 tahun) lebih rendah dibandingkan kadar rata-rata pada dewasa madya (umur 40-60 tahun). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan *Aljohara et al (2018)*, dimana melakukan penelitian pada 2.835 pria dan wanita Saudi berusia

30-75 tahun di 18 pusat perawatan kesehatan primer (PHCC) berbeda di Riyadh, dan disimpulkan pada laki-laki dewasa muda, rendahnya kadar 25(OH)D dikarenakan asupan susu yang rendah, obesitas sentral, dan kurangnya penggunaan suplemen vitamin D.⁶⁵

Hasil rerata kadar TNF- α pada dewasa muda (<40 tahun) kelompok TB paru sebesar 3,15 pg/ml dan rerata kadar TNF- α pada dewasa muda kelompok TB paru dengan HIV AIDS sebesar 3,54 pg/ml. Nilai yang meningkat ini, menandakan adanya suatu proses infeksi. Hasil yang didapatkan ini sudah sesuai dengan teori, dimana pada TB paru dengan HIV AIDS tingkat infeksi lebih tinggi, sehingga kadar TNF- α akan lebih meningkat. Rerata kadar TNF- α pada dewasa madya (40-60 tahun) kelompok TB paru sebesar 2,82 pg/ml dan rerata kadar TNF- α pada dewasa madya kelompok TB paru dengan HIV AIDS lebih rendah.

Pada kelompok pasien TB paru, didapatkan sampel yang memiliki IMT kurang (<18,5) sejumlah 9 orang (33,33%), dan yang memiliki IMT normal (18,5-22,9) sejumlah 18 orang (66,67%). Pada kelompok pasien TB paru dengan HIV AIDS yang memiliki IMT kurang (<18,5) sejumlah 16 orang (59,25%), dan yang memiliki IMT normal (18,5-22,9) sejumlah 11 orang (40,74%). Menurut Zachariah (2002) yang melakukan penelitian pada 1181 pasien TB dimana 80% nya merupakan TB dengan HIV didapatkan 673 pasien dengan IMT yang kurang (<18,5%), dan lainnya berada pada gizi buruk (IMT <17).⁶⁶ Menurut Getachew (2020) yang melakukan penelitian pada 284 sampel pasien TB di Ethiopia ditemukan bahwa 46,8% dari populasi penelitian mengalami gizi kurang (IMT <18,5 kg /m²) pada saat awal sebelum memperoleh pengobatan dan dari pasien yang kekurangan gizi, 54 sampel (19.0%) mengalami malnutrisi berat dan 78

sampel (27.5%) mengalami kekurangan gizi sedang.⁶⁷ Indeks massa tubuh yang rendah pada pasien infeksi diakibatkan karena pada umumnya pasien dengan infeksi akan mengalami penurunan berat badan akibat asupan makan yang rendah, yang dipicu oleh nafsu makan yang menurun. Penurunan nafsu makan pada TB paru terjadi karena infeksi *M. tuberculosis* merangsang aktivasi makrofag oleh IFN- γ dan produksi pirogen endogen IL-1, IL-4, IL-6 dan TNF. Pirogen endogen tersebut akan bersirkulasi secara sistemik dan memberi sinyal ke hipotalamus. Efek sitokin pirogen endogen pada hipotalamus menyebabkan produksi prostaglandin. Prostaglandin akan merangsang cortex cerebral sehingga terjadi peningkatan produksi leptin sehingga menimbulkan supresi nafsu makan.⁶⁴

Rerata kadar 25(OH)D pada IMT <18,5 kelompok TB paru (9 sampel) sebesar 36,4 ng/ml dan rerata kadar 25(OH)D pada IMT <18,5 kelompok TB paru dengan HIV AIDS (16 sampel) sebesar 33,26 ng/ml. Kesemuanya masih dalam batas normal. Begitu juga rerata hasil yang didapatkan pada IMT normal, menunjukkan nilai yang normal. Menurut Giovanna (2019) yang melakukan penelitian pada 500 subjek (250 laki-laki, usia $37,4 \pm 11,8$ tahun; 250 perempuan, usia $36,6 \pm 11,8$ tahun) memberikan hasil konsentrasi 25OHD yang lebih rendah pada perempuan dibandingkan laki-laki di semua kategori IMT dikarenakan korelasi yang erat antara konsentrasi 25OHD dan massa lemak, dapat dihipotesiskan bahwa konsentrasi 25OHD yang lebih rendah pada perempuan daripada laki-laki dikarenakan bahwa perempuan memiliki jumlah lemak yang lebih tinggi daripada laki-laki.⁶⁸ Hasil rerata kadar TNF- α pada IMT <18,5 kelompok TB paru (9 sampel) sebesar 2,3 pg/ml dan rerata kadar TNF- α pada IMT <18,5 kelompok TB paru dengan HIV AIDS (16 sampel) sebesar 2,16 pg/ml.

Semua nilai tersebut meningkat dari nilai normal, yang menandakan adanya suatu proses infeksi. Hasil yang didapatkan ini sudah sesuai dengan teori, namun berdasarkan uji statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.

Pekerjaan pasien sampel pada penelitian ini beragam. Dikelompokkan menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok dengan pekerjaan yang sering terpapar sinar matahari, dan kelompok yang jarang mendapat paparan sinar matahari. Pasien yang jarang terpapar sinar matahari dikatakan bila pasien bekerja di dalam ruangan tertutup sehingga jarang terpapar sinar matahari, mempunyai aktifitas luar ruangan yang terbatas atau jam bekerja dimulai dari pagi hingga sore hari dan menggunakan pakaian yang menutup seluruh tubuh. Pada penelitian ini penulis memasukkan sampel dengan pekerjaan ibu rumah tangga, perawat, pegawai salon dan karyawan swasta masuk dalam kelompok pekerjaan yang jarang terpapar sinar matahari. Sedangkan pekerjaan yang sering terpapar matahari yaitu mereka yang sering berada di luar ruangan, terpapar matahari tanpa menggunakan pelindung sejenis *sunblock* dan tabir surya serta tanpa menggunakan pakaian yang menutup seluruh tubuh. Sampel yang dimasukkan dalam kelompok ini adalah petani, pedagang asongan, buruh dan supir. Dari hasil penelitian ini didapatkan jumlah sampel dengan pekerjaan yang sering terpapar matahari pada kelompok TB paru sebanyak 21 orang (77,77%) dan pekerjaan yang jarang terpapar matahari sebanyak 6 orang (22,23%). Sedangkan pada kelompok TB paru dengan HIV AIDS sebanyak 19 orang (70,3%) dan pekerjaan yang jarang terpapar matahari sebanyak 8 (29,7%). Menurut Dusso dan Zhang, ketika kulit terpapar oleh sinar matahari atau sinar artifisial tertentu, radiasi Ultra Violet (UV) memasuki epidermis dan menyebabkan transformasi 7 *dehydrocholersterol*

menjadi vitamin D3. Dengan paparan sinar matahari yang cukup, suplementasi vitamin tidak diperlukan. Ketika tubuh terpapar sinar matahari yang cukup (sampai menimbulkan sedikit eritema pada kulit) kadar vitamin D di dalam darah meningkat setara dengan mengonsumsi vitamin D 10.000 – 25.000 IU peroral.^{42,43} Hal ini menunjukkan semakin banyak dan lama intensitas seseorang terpapar sinar matahari maka akan semakin tinggi pula kadar vit D dalam tubuhnya, inilah yang menurut peneliti penyebab tingginya kadar 25(OH)D serum pada kedua kelompok yang diteliti.

Rerata kadar 25(OH)D pada sampel yang sering terpapar sinar matahari pada kelompok TB paru (21 sampel) sebesar 36,99 ng/ml, dan pada sampel yang sering terpapar sinar matahari pada kelompok TB paru dengan HIV AIDS (19 sampel) sebesar 30,65 ng/ml. Semua masih menunjukkan nilai normal. Menurut Sowah (2017), yang melakukan penelitian pada kelompok pekerja luar ruangan dan pekerja dalam ruangan, kekurangan 25(OH)D <50 nmol / L, lebih tinggi pada pekerja shift (80%) dan pekerja dalam ruangan (78%) dibandingkan pekerja luar ruangan (48%).⁶⁹ Menurut Dharmshaktu (2019), yang melakukan penelitian pada 573 orang pekerja luar ruangan dan 72 pekerja dalam ruangan di India, menghasilkan kadar serum 25(OH)D yang cukup atau hampir mencukupi pada pekerja luar ruangan dan kadar rata-rata serum 25(OH)D yang lebih rendah sebesar 12,7 nmol/L pada pekerja dalam ruangan.⁷⁰ Dari hasil penelitian ini ditemukan bahwa kadar 25(OH)D pada sampel yang sering terpapar sinar matahari kelompok TB Paru lebih tinggi daripada sampel yang sering terpapar sinar matahari pada kelompok TB Paru dengan HIV AIDS. Walaupun secara uji statistik tidak didapatkan hasil perbedaan yang bermakna.

Hasil rerata kadar TNF- α kelompok sering terpapar sinar matahari pada TB paru (21 sampel) sebesar 3,2 pg/ml dan rerata kadar TNF- α kelompok sering terpapar sinar matahari pada TB paru dengan HIV AIDS (19 sampel) sebesar 2,89 pg/ml. Semua nilai tersebut meningkat dari nilai normal, yang menandakan adanya suatu proses infeksi, namun menurut teori seharusnya didapatkan nilai TNF- α yang lebih tinggi pada kelompok TB Paru dengan HIV AIDS dikarenakan proses infeksi yang lebih tinggi.

Dari hasil penelitian, didapatkan sebanyak 25 sampel pasien (92,59%) dari kelompok TB paru dengan HIV AIDS yang memiliki riwayat merokok, dan sejumlah 2 sampel (7,41%) pasien tanpa adanya riwayat merokok. Pada kelompok TB paru yang memiliki riwayat merokok sebanyak 19 sampel (70,3%) dan 8 sampel (29,7%) tanpa memiliki riwayat merokok. Jumlah sampel yang merokok maupun yang memiliki riwayat merokok pada kedua kelompok memiliki jumlah yang sangat besar dibandingkan dengan sampel yang bukan perokok. Ditemukan lebih banyaknya sampel perokok pada kelompok TB paru dengan HIV AIDS dibanding pada kelompok TB paru menunjukkan adanya hubungan antara riwayat merokok dengan tingkat kesakitan TB paru, dan TB paru ini akan hadir sebagai infeksi oportunistik yang sering ditemukan pada pasien HIV AIDS. Nilai $p=0,03$ menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna kebiasaan merokok antara 2 kelompok uji.

Kemenkes tahun 2013 dikatakan bahwa Indonesia menempati urutan ke-3 pengkonsumsi rokok di dunia yaitu 28% (65 juta penduduk Indonesia) atau 1 dari 4 penduduk, dan bahwa mereka yang merokok (termasuk mereka yang masih merokok dan yang telah berhenti merokok) mempunyai risiko menderita TB 3x

lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang bukan perokok. Paparan tembakau baik secara aktif maupun pasif dapat meningkatkan risiko terkena sakit TB. Risiko terkena TB akan meningkat 9x lipat bila ada 1 perokok dalam satu rumah.⁷ TB merupakan infeksi oportunistik kedua yang paling banyak ditemukan pada kasus AIDS setelah kandidiasis.¹⁵

Rerata kadar 25(OH)D pada sampel perokok kelompok TB paru (19 sampel) sebesar 38 ng/ml, dan pada perokok kelompok TB paru dengan HIV AIDS (25 sampel) sebesar 30,65 ng/ml. Semua masih dalam nilai normal, namun hasil penelitian ini ditemukan bahwa kadar 25(OH)D pada sampel perokok kelompok TB paru lebih tinggi daripada sampel perokok pada kelompok TB paru dengan HIV AIDS. Walaupun secara uji statistik tidak didapatkan hasil perbedaan yang bermakna. Menurut Kassi (2014), adanya korelasi yang kuat antara 25(OH)D dan merokok dimana tingkat 25(OH)D lebih rendah sekitar 4,3 ng / dl ($p < 0,001$) pada seorang perokok dibandingkan dengan non-perokok, dan nilai ini meningkat menjadi 9,2 ng/ml pada subkelompok 40-50 tahun, pada perokok muda (20-29 tahun) memiliki kemungkinan 58% lebih tinggi mengalami defisiensi vitamin D dibandingkan dengan bukan perokok pada kelompok usia yang sama.⁷¹

Hasil rerata kadar TNF- α sampel perokok kelompok TB paru (19 sampel) sebesar 1,86 pg/ml dan rerata kadar TNF- α sampel perokok kelompok pada TB paru dengan HIV AIDS (25 sampel) sebesar 2,64 pg/ml. Nilai TNF- α sampel perokok kelompok TB paru berada pada nilai normal, yang seharusnya nilai ini harus lebih tinggi, dikarenakan adanya infeksi. Nilai TNF- α pada TB paru dengan HIV AIDS lebih dari nilai normal, yang menandakan adanya suatu proses infeksi,

6.2 Perbedaan kadar 25-hydroxyvitamin D serum pada kelompok Tuberkulosis Paru dan kelompok Tuberkulosis Paru dengan HIV AIDS.

Hasil penelitian, kadar 25(OH)D serum pada kelompok TB paru didapatkan nilai terendah kadar 25(OH)D serum sebesar 16,25 ng/ml dan nilai tertinggi sebesar 60,37 ng/dl, dengan rerata 37,62 (2,47) ng/dl. Pada kelompok TB paru dengan HIV AIDS didapatkan nilai terendah sebesar 11,63 ng/ml dan nilai tertinggi sebesar 58,22 ng/dl, dengan hasil rerata 31,47 (2,73) ng/dl.. Dilakukan uji Kolmogorov-Smirnov pada kedua kelompok ini dan didapatkan pada kelompok TB paru nilai $p=0,16$, yang menunjukkan menunjukkan variabel-variabel tersebut terdistribusi rata (homogen). Begitu juga kadar 25(OH)D serum pada kelompok TB paru dengan HIV AIDS didapatkan nilai $p=0,2$, yang juga menunjukkan terdistribusi secara homogen. Yang kemudian selanjutnya keduanya dilakukan uji T tidak berpasangan.

Nilai rerata dari hasil penelitian ini menunjukkan hasil normal, dimana nilai rentang untuk 25(OH)D serum yang ditetapkan oleh *Endocrine society*, yang merupakan nilai rentang yang paling banyak digunakan di dunia kedokteran, sebagian besar setuju definisi defisiensi vitamin D adalah apabila kadar 25(OH)D serum < 20 ng/mL. Nilai hasil ini bila dilihat dari ketetapan *Vitamin D council* masuk dalam kriteria insufisiensi yaitu 31-39 ng/dl dan dari *Food and Nutrition Board* nilai hasil ini masuk pada kriteria sufisiensi (yaitu >20 ng/ml).⁴⁵ Hal ini kurang sesuai dengan teori yang ada, dimana seharusnya pada pasien Tuberkulosis paru dan Tuberkulosis paru dengan HIV AIDS akan didapatkan nilai 25(OH)D serum yang dibawah normal, baik insufisiensi (21-29 ng/ml) ataupun defisiensi (< 20 ng/mL).

Namun dari hasil penelitian ini didapatkan walaupun rerata nilai rentang untuk 25(OH)D serum normal, tapi nilai rerata kadar 25(OH)D serum pada kelompok TB paru dengan HIV AIDS lebih rendah dibandingkan rerata kadar 25(OH)D serum pada kelompok TB paru. Ini sesuai dengan penelitian Dini dan Bianchi, 2012, menyebutkan bahwa pasien TB memiliki kadar 25(OH)D3 yang rendah dan diduga kadar 25(OH)D3 yang rendah ini disebabkan proses imunitas tubuh dalam melawan Tuberkulosis.¹⁰ Menurut *Talat et al*, 2010, dengan desain kohort pada 129 pasien terbukti defisiensi vitamin D menambah resiko perkembangan TB.¹² Dan dari *USA National Health and Nutrition Examination Survei (NHANES)* menyatakan bahwa prevalensi pasien dengan HIV AIDS yang mengalami defisiensi vitamin D berkisar antara 70,3-83,7%.¹⁴

Kadar 25(OH)D serum pada seseorang dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor diantaranya adalah dari asupan yang cukup mengandung vitamin D ataupun didapat dari paparan sinar matahari. Hal ini menunjukkan semakin banyak dan lama intensitas seseorang terpapar sinar matahari maka akan semakin banyak pula kadar vit D dalam tubuhnya, ini juga yang menurut peneliti penyebab tingginya kadar 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) serum pada kedua kelompok yang diteliti. Namun pada penelitian ini, peneliti tidak melihat besarnya asupan vitamin D pada tiap sampel, bila rerata asupan vitamin D sampel didapatkan baik, maka hal ini juga membuat semakin tingginya kadar 25(OH)D serum pada kedua kelompok yang penelitian.

6.3 Perbedaan Kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* pada Kelompok Tuberkulosis Paru dan Kelompok Tuberkulosis Paru dengan HIV AIDS

Pada penelitian kadar TNF- α di kelompok TB paru didapatkan nilai terendah kadar TNF- α sebesar 0,09 pg/ml dan nilai tertinggi sebesar 11,99 pg/dl, dengan rerata 2,98 (0,63) pg/dl. Pada kelompok TB paru dengan HIV AIDS didapatkan nilai terendah sebesar 0,09 pg/ml dan nilai tertinggi sebesar 27,4 pg/dl, dengan hasil rerata 2,97 (0,89) pg/dl. Dilakukan uji Kolmogorov-Smirnov, didapatkan pada kelompok TB paru dengan HIV AIDS nilai $p=0,2$, yang menunjukkan menunjukkan variabel-variabel tersebut terdistribusi rata (homogen). Begitu juga kadar TNF- α pada kelompok TB paru didapat nilai $p=0,2$ yang juga menunjukkan terdistribusi secara homogen. Yang kemudian keduanya dilakukan uji T tidak berpasangan.

Kadar TNF- α normal sebagai sitokin sangat rendah yaitu 0 – 2,1 pg/ml. Adapula yang lain menyatakan, yaitu *Abbas et al* (2007) kadar normal dari TNF- α yaitu $1 \times 10^{-9} \text{M}$.⁵⁷ *Tumor Necrosis Factor Alpha* merupakan salah satu sitokin yang disekresi oleh sel Th1 dan merupakan sitokin yang utama pada proses inflamasi akut.⁵⁵ Hal ini dapat diartikan semakin tinggi tingkat infeksi yang diderita seseorang maka akan semakin tinggi pula kadar TNF- α nya.

Hasil penelitian ini, didapatkan kadar TNF- α pada kelompok TB paru reratanya adalah sebesar 2,98 (0,63) pg/ml. Nilai ini diatas nilai normal dari kadar TNF- α dan sesuai dengan teori yang ada, dimana nilai TNF- α akan meningkat bila seseorang jatuh dalam keadaan inflamasi atau infeksi. Begitu pula pada kelompok TB paru dengan HIV AIDS, hasil rerata kadar TNF- α nya adalah 2,97 (0,89) pg/ml, nilai ini juga meningkat dari nilai normal dan sesuai dengan teori. Namun

hasil ini kurang sesuai, karena dikatakan semakin tinggi tingkat infeksi yang diderita seseorang maka akan semakin tinggi pula kadar TNF- α nya dan hal itu berarti seharusnya akan didapatkan nilai kadar TNF- α yang lebih tinggi pada pasien kelompok TB paru dengan HIV AIDS dibanding pada kelompok TB paru.

Perlu kita ingat bahwa kadar TNF- α sangat berhubungan dengan kadar vitamin D, dimana vitamin D berperan pada imunitas adaptif, salah satunya adalah menekan TNF- α .⁵⁶ Vitamin D juga bekerja dengan mengurangi dan menghambat induksi sitokin proinflamasi yang berasal dari Th1 dan Th17 dan meningkatkan kerja dari Th2 dan sel T regulator.⁴⁹ Inilah yang menurut peneliti penyebab ditemukannya hasil kadar TNF- α yang hampir sama pada kedua kelompok penelitian, dimana kadar 25(OH)D serum pada kedua kelompok penelitian semua berada pada nilai normal, dan dengan angka yang hampir sama sehingga setelah diuji dengan uji T tidak berpasangan antara kadar TNF- α pasien TB paru dengan HIV AIDS dan TB paru didapatkan hasil nilai $p=0,69$, ini juga menunjukkan tidak terdapatnya perbedaan yang bermakna antara kadar TNF- α pasien kelompok TB paru dan kelompok TB paru dengan HIV AIDS.

6.4. Keterbatasan Penelitian

Tidak homogenya umur, asupan vitamin D, paparan matahari dan riwayat merokok antara kedua kelompok penelitian, dikarenakan keterbatasan jumlah pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS pada tempat dilakukannya penelitian. Penelitian ini juga tidak menghomogenkan derajat beratnya TB paru (*mild, moderate, severe*).

BAB 7

PENUTUP

7.1. Kesimpulan

1. Rerata kadar 25(OH)D serum pada pasien TB paru 37,62 ng/ml (berada pada nilai normal).
2. Rerata kadar 25(OH)D serum pada pasien TB paru dengan HIV AIDS 31,47 ng/ml (berada pada nilai normal).
3. Rerata kadar TNF- α pada pasien TB paru 2,98 pg/ml (lebih tinggi dari normal), bermakna secara statistik.
4. Rerata kadar TNF- α pada pasien TB paru dengan HIV AIDS 2,97 pg/ml (lebih tinggi dari normal), bermakna secara statistik.
5. Rerata kadar 25(OH)D serum pada pasien TB paru lebih tinggi dibandingkan rerata kadar 25(OH)D serum pada pasien TB paru dengan HIV AIDS, namun secara uji statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.
6. Rerata kadar TNF- α pada pasien TB paru sama dengan rerata kadar TNF- α pada pasien TB paru dengan HIV AIDS, dan secara uji statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.

7.2. Saran

1. Lebih memperhatikan keseragaman pasien, baik dari umur, asupan vitamin D, jenis pekerjaan, riwayat merokok dan derajat berat TB.
2. Diperlukan penelitian lanjutan dengan subjek penelitian yang lebih banyak dan berasal dari multisenter.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bozzano F , Marras F , Maria AD. Immunology of Tuberculosis. Mediterrean Journal of Haematology and Infectious Disease. 2014: P. 1-11.
2. Suharti N. Imunologi Tuberkulosis dan Aplikasi Diagnostiknya. Majalah Kedokteran Universitas Andalas. 2010: hal. 41-48.
3. Bikle D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical application. 2014; 21–45.
4. Amanda, Gina. Peran Aerosol M. tuberculosis pada Penyebaran Infeksi Tuberkulosis.CDK-260. 2018; Vol. 45 (1): 63-65.
5. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2018. France : WHO; 2018.
6. Kementerian Kesehatan RI 2018. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Tuberkulosis. Jakarta:2018.
7. Kementerian Kesehatan RI 2013. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Tuberkulosis. Jakarta:2013.
8. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2015. 20th ed. 2015.
9. Amin M, Alsagaff H, Saleh T, WBM. Pengantar Ilmu Penyakit Paru. Airlangga University Press. Surabaya: 1993:hal 13-26.
10. Dini C , Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. Infectious Disease Journal. 2012: p. 319-326.
11. Salahuddin N , Ali F , Hasan Z , Rao N , Aqeel M , Mahmood F. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmona. BMC Infectious Diseases. 2013: hal. 1-11.

12. Talat N , Perry S , Parsonnet J , Dawood G , Hussain R. Vitamin D deficiency and Tuberculosis Progression. *Emerging Infectious Disease*. 2010; 16: hal. 853-855.
13. World Health Organization. Summary of Global Endemic. 2017.
14. UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic; 2018.
15. Kementerian Kesehatan RI 2015. Rencana Aksi Nasional Kolaborasi TB-HIV 2015-2019. Jakarta:2018.
16. Keerti G, Edwards S, Benn P, D Grant A. Prevalence of vitamin D deficiency in HIV-positive, antiretroviral treatment-naive patients in a single centre study. 2013; 25(7): 488–92.
17. Prieti B, Treiber G, Pieber T, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013; 5(7): 2502–21.
18. Rahma I, Jusak N, Betty A, Francisca S. Respons Sitokin TNF-A Dan Il-4 Pasca Stimulasi Antigen Fusi Resat-6-CFP-10. *Buletin Penelitian Kesehatan*, Vol.46, No.1, Surabaya: 2018; 53-60.
19. Mulyadi, Fitrika Y. Penatalaksanaan Tuberkulosis Pada Penderita HIV – AIDS. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*. 2010; 3 : 169
20. Sharma A , Bloss E , Heilig CM , Click ES. Tuberculosis Caused by *Mycobacterium africanum* United States, 2004–2013. *Emerging Infectious Disease*. 2016; p. 396-403.
21. Scott G , Cavanaugh JS , Pratt R , Silk BJ , Lobue P , Moonan PK. Human Tuberculosis Caused by *Mycobacterium bovis* in the United States, 2006–2013. *Clinical Infectious Disease*. 2016; p. 594-601.
22. Kementerian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia. 2018.
23. Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat. Profil Kesehatan Provinsi Sumatera Barat. 2017.
24. Raja A. Immunology of tuberculosis. *Indian Journal Medical Research*. 2004; p. 213-232.
25. Garra AO , Redford PS , McNab FW , Bloom CI , Wilkinson RJ , Berry MP. The Immune Response in Tuberculosis. *Annual Review of Immunology*. 2014; 31: p. 475-527.

26. Torrelles JB , Schlesinger LS. Integrating Lung Physiology, Immunology, and Tuberculosis. *Trends in Microbiology journal*. 2017; p. 1-17.
27. Lyadova I. Inflammation and Immunopathogenesis of Tuberculosis Progression. *Intech*. 2012; p. 1-25.
28. Nagata T , Koide Y. Immune Responses Against tuberculosis. *Intech*. 2012; p. 391-457.
29. Dotulong, J. F., Sapulete, M. R., & Kandou, G. D. (2015). Hubungan Faktor Risiko Umur, Jenis Kelamin Dan Kepadatan Hunian Dengan Kejadian Penyakit TB Paru di Desa Wori Kecamatan Wori. *Jurnal Kedokteran Komunitas dan Tropik: Volume III (2) April 2015*, 57-68.
30. Perhimpunan Respirologi dan Penyakit Kritis Indonesia. Modul PPM TB Perhimpunan Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. 1st ed. Uyainah A KHF, editor. Jakarta: PERPARI.2017.
31. Kementerian Kesehatan RI 2014. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. 1210th ed. Siagian V DT, editor. 2014.
32. Clatt E. Pathology of HIV/AIDS Savanah: Mercer University School of Medicine. 2016.
33. Seitz R. Human Immunodeficiency Virus (HIV). 2016; 43–54.
34. Kementerian Kesehatan RI. Petunjuk Teknis Tatalaksana Koinfeksi TB-HIV. Indonesia. 2012.
35. Wohl D, Orkin C, Doroana M, Pilotto J, Sungkanuparph S, Yeni P, et al. Change in Vitamin D levels and risk of severe vitamin D deficiency over 48 weeks among HIV-1-infected, treatment-naïve adult receiving rilpivirine or efavirenz in a phase III trial (ECHO). *Antiviral Therapy*. 2014; 19: 191–200.
36. Qaseem A, Sno V, Shekele P, Hopkins R, Owens. Screening for HIV in health care settings: a guidance statement from the American College of Physicians and HIV Medicine Association. *Ann Intern Med*. 2009; 150(2):125–31.
37. Kementerian Kesehatan RI. Petunjuk Teknis Program Pengendalian HIV-AIDS dan PIMS Indonesia. 2016.
38. Ford N, Meintjes G, Victoria M, Greene G, Chiller T. The evolving role of CD4 cell counts in HIV care. *Curr Opin HIV/AIDS*. 2017; 12 : 123–28.

39. US Preventive Task Force. Screening for HIV. USA. 2015.
40. Von Rosenberg S , Wehr U, Bachmann H. Effect of vitamin D-containing plant extracts on osteoporotic bone. *Journal Steroid Biochemical Molecular biology*. 2007; p. 596-600.
41. Ross AC , Manson JE , Abrams SA , Aloia JF , Patsy M , Steven KC , et al. The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and. *Journal Of Academy nutrition and dietetics*. 2011; p. 524-527.
42. Dusso AS. Renal vitamin D receptor expression and vitamin D renoprotection. *Kidney International Journal*. 2012; p 937-939.
43. Zhang R , Naughton DP. Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutrition Journal*. 2010; p. 1-13.
44. Hermann M, Farrell C, Pusceddu I, Cabello NF. Assessment of vitamin D status – a changing landscape. *Clin Chem Lab Med*. 2017; 55(1): 3–26.
45. Stechschulte S, Kirsner R, Federman D. Vitamin D; Bone and beyond, rationale and recommendation for supplementation. *Am J Med*. 2009; 122(9): 793–802.
46. Dankers W, Colin E, Van Hamburg J, Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Frontiers in Immunology*. 2011;7: 1–26.
47. Pinzone M, Di Rosa M, Malaguarnara M, Madeddu G, Foca E, Ceccareli G. Vitamin D deficiency in HIV infection: an underestimated and undertreated epidemic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17: 1218–32.
48. Sutaria N , Liu C , Chen TC. Vitamin D status, receptor gene polymorphisms, and supplementation on tuberculosis: A systematic review of case-control studies and randomized controlled trials. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2014; p. 151-160.
49. Mossad T, Mostafa M, Elwasify M, Youssef H, Omar N. Vitamin D and immune system. *Vitamins and Mineral*. 2017; 6(1): 1–15.
50. Jimenes-sousa M, Martinez I, Medrano L, Rodriguez A, Resino S. Vitamin D in human immunodeficiency virus infection: Influence on immunity and disease. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9: 1–11.

51. Dowling GB, Prosser Thomas EW. Treatment of lupus vulgaris with calciferol. *Lancet*. 1946;1:919–922.
52. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2008; 37:113–119.
53. Crowle AJ, Ross EJ, May MH. Inhibition by 1,25(OH)₂-vitamin D₃ of the multiplication of virulent tubercle bacilli in cultured human macrophages. *Infect Immun*. 1987;55:2945–2950.
54. Brincourt J. Liquefying effect on suppurations of an oral dose of calciferol. *Presse Med*. 1969;77(13):467-70.
55. Baratawidjaja, K. G., dan Rengganis, I. *Imunologi Dasar*. Badan Penerbit FKUI. Jakarta. 2012 ;259-282.
56. Morcos MM, Gabr AA, Samuel S, et al. Vitamin D administration to tuberculous children and its value. *Boll Chim Farm*. 1998;137(5):157-64.
57. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. *Cellular and Molecular Immunology 6th Edition*, Elsevier Publisher, Philadelphia. 2007.
58. Vila Y, Cavalcanti N, Carolina M, Brelaz A, Kelle J, Lemoine DA, et al. Role of TNF-Alpha, IFN-Gamma, and IL-10 in the Development of Pulmonary Tuberculosis. *Hindawi Publishing Corporation*; 2012.
59. Amanda M, Elena S, Mauricio A. Arias, Rajko R. TNF Alpha in Tuberculosis: A Cytokine with a Split Personality. *Inflammation & Allergy - Drug Targets*, 2009, 8, 53-62.
60. McGee Z.A., Clemens C.M. Effect of bacterial products on tumor necrosis factor production: quantitation in biological fluids or tissues. *Meth Enzymol* 1994; 236:23-31.
61. Tachado SD, Zhang J, Zhu J, Patel N, Koziel H. HIV impairs TNF-alpha release in response to Toll-like receptor 4 stimulation in human macrophages in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005 Dec;33(6):610-21
62. Mangino G, Percario ZA, Fiorucci G, Vaccari G, Acconcia F, Chiarabelli C, et al. HIV-1 Nef Induces Proinflammatory State in Macrophages through Its Acidic Cluster Domain: Involvement of TNF Alpha Receptor Associated Factor 2 *Plos ONE* 6(8).2011.

63. Zamy, D. A., Lestari, B. W. & Hartantri, Y. Gambaran Hasil Terapi TB Paru pada Pasien TB-HIV di RSUP dr.Hasan Sadikin Bandung Tahun 2012-2014. *e-Jurnal Kedokteran Indonesia*. 2016; 3(3): 7–12.
64. Nyoko, Y. O., IWG Artawan Eka Putra., A. A.S., Sawitri. Hubungan Karakteristik Demografi, Klinis dan Faktor Risiko Terinfeksi HIV dengan Koinfeksi HIV / TB di Klinik Amertha Yayasan Kerti Praja Denpasar. *Public Health and Preventive Medicine Archive*. 2014; 2(2):124–132.
65. AlJohara M A, Ambreen K, Mona F, Nada A. Age and gender differences in the prevalence and correlates of vitamin D deficiency. *Arch osteoporos*. 2018 Apr 29; 13(1):49.
66. R Zachariah , M P Spielmann, A D Harries, F M L Salaniponi. Moderate to severe malnutrition in patients with tuberculosis is a risk factor associated with early death, *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002; 96(3):291-4.
67. Getachew Sei , Marta Ayele. Undernutrition and Mortality among Adult Tuberculosis Patients in Addis Ababa, Ethiopia; *Adv Prev Med*. 2020 Jul 27; 2020:5238010.
68. Giovanna M, Luigi B, Carolina D S, Daniela L, Ciro S, Gabriella P. Sex Differences of Vitamin D Status across BMI Classes: An Observational Prospective Cohort Study. *Nutrient*. 2019 Dec; 11(12): 3034.
69. Sowah D, Fan X, Dennett L , Hagtvedt R, Straube S. Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review. 2017 Jun 22;17(1):519.
70. Dharmshaktu P, Saha S, Kar P, Sreenivas V, Ramakrishnan L, Goswami R. Absence of vitamin D deficiency among common outdoor workers in Delhi. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Aug;91(2):356-362.
71. Kassi EN, Stavropoulos S, Kokkoris P, Galanos A, Moutsatsou P, Dimas C, Papatheodorou A, Zafeiris C, G L. Smoking is a significant determinant of low serum vitamin D in young and middle-aged healthy males. *Hormones(Athens)*. 2014;14(2):245–50.

Lampiran 1

STRUKTUR ORGANISASI PENELITIAN

- Pelindung : Dr.dr. Najirman, SpPD-KR, FINASIM
- Pembimbing : 1. Dr.dr. Raveinal, Sp.PD-KAI, FINASIM
2. dr. Fauzar, Sp.PD-KP, FINASIM
- Konsultan Statistik : Dr.dr.Hafni Bachtiar, MPH
- Peneliti Utama : dr. Lia Dwi Lestari
- Tim Peneliti : 1. dr. Muthia Faurin
2. dr. Rika Florensia
3. dr. Septia Harma Putri
4. dr. Muhammad Ahmad Syammakh
5. dr. Ali Ardanny
6. dr. Reza Febryan
7. dr. Muhammad Ridwan F



ETHICAL CLEARANCE



KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
RSUP Dr. M. DJAMIL PADANG

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"

No : 181/KEPK/2020

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti utama : dr. Lia Dwi Lestari
Principal Investigator

Nama Institusi : PPDS Penyakit Dalam FK UNAND
Name of the Institution

Dengan Judul :
Title

"Perbedaan Kadar 25-Hydroxyvitamin D Serum dan Tumor Necrosis Factor Alpha pada Pasien Tuberkulosis dengan HIV AIDS dan Tuberkulosis Tanpa HIV AIDS"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu April 2020 sampai dengan April 2021

This declaration of ethics applies during the period April 2020 until April 2021

Padang, 16 April 2020
Chairperson

DR. dr. Qaira Anum, Sp. KK(K)
NIP. 19681126 200801 2 014

Lampiran 3

PROTOKOL PENELITIAN

NO SAMPEL :
Nama :
Jenis Kelamin : Laki-laki/ Perempuan
Umur :
Indeks Massa Tubuh
Pekerjaan :
Riwayat Merokok :
Alamat :
No Telepon :
Diagnosis : 1.
2.
3.
Kadar 25-hydroxyvitamin D :
(25(OH)D) serum
Kadar TNF- α :



Padang, Februari 2020

dr. Lia Dwi Lestari



Lampiran 4

RSUP DR. M. DJAMIL

Jl. Perintis Kemerdekaan Padang – 25127

Telp: (0751) 32371, 810253, 810254 Fax: (0751) 32371

Nama :
MR :
Tanggal Lahir :
(Mohon diisi atau tempelkan striker jika ada)

FORMAT PERSETUJUAN IKUT DALAM PENELITIAN (INFORMED CONSENT)

PEMBERIAN INFORMASI			
Peneliti Utama		Nama : dr. Lia Dwi Lestari Alamat Kantor : Bagian Ilmu Penyakit Dalam Nomor kontak : 082127320543	
Pemberi informasi			
Penerima informasi/Pemberi persetujuan			
JENIS INFORMASI		ISI INFORMASI	TANDA (v)
1	Tujuan Penelitian	Mengetahui perbedaan kadar 25-Hydroxyvitamin D Serum dan <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> antara pasien TB Paru dan TB Paru dengan HIV AIDS	
2	Manfaat Penelitian	1. Diharapkan dapat memberikan sumbangan data dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang gambaran kadar 25-hydroxyvitamin D serum dan kadar TNF- α antara pasien TB Paru dan TB Paru dengan HIV AIDS. 2. Diharapkan dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya, yaitu pemeriksaan kadar 25-hydroxyvitamin D serum dan kadar TNF- α pada pasien TB Paru dan TB Paru dengan HIV AIDS.	
3	Tindakan	Pemeriksaan kadar 25 hydroxyvitamin D serum dan kadar TNF- α	
4	Tata cara	1. Inform consent 2. Memenuhi kriteria inklusi & eksklusi 3. Dilakukan Pemeriksaan kadar 25 hydroxyvitamin D serum dan kadar TNF- α Analisa data	
5	Risiko	Rasa tidak nyaman dan nyeri	
6	Komplikasi	Pendarahan di area pengambilan sampel	
7	Tindakan atasi Komplikasi	Balut tekan dan anti pendarahan	
8	Alternatif		
9	LAIN-LAIN		



RSUP DR. M. DJAMIL

Jl. Perintis Kemerdekaan Padang – 25127

Telp: (0751) 32371, 810253, 810254 Fax: (0751) 32371

Nama :
MR :
Tanggal Lahir :
(Mohon diisi atau tempelkan striker jika ada)

Dengan ini menyatakan bahwa saya telah menerangkan hal-hal di Tanda Tangan atas secara benar dan jelas dan memberikan kesempatan untuk bertanya dan / atau berdiskusi

Dengan ini menyatakan bahwa saya telah menerima informasi Tanda Tangan sebagaimana di atas yang saya beri tanda/paraf di kolom kanannya, dan telah memahaminya

*Bila subjek penelitian tidak kompeten atau tidak mau menerima informasi, maka penerima informasi adalah wali atau keluarga terdekat.

PERSETUJUAN IKUT DALAM PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya, nama _____, umur _____ tahun, laki-laki/perempuan*, alamat _____, dengan ini menyatakan persetujuan untuk menjadi subjek penelitian terhadap saya/ _____ saya* bernama _____, umur _____ tahun, laki-laki/perempuan*, alamat _____

Saya memahami perlunya dan manfaat penelitian tersebut sebagaimana telah dijelaskan seperti di atas kepada saya, termasuk risiko dan komplikasi yang mungkin timbul. Jika terjadi komplikasi, maka peneliti akan memberikan pengobatan/tindakan yang akan ditanggung oleh peneliti. Partisipasi saya untuk ikut serta dalam penelitian ini sepenuhnya bersifat sukarela. Jika saya menolak berpartisipasi, hal ini tidak akan mengganggu hubungan saya dengan dokter yang meneliti, tetap dilayani dan mendapat pengobatan sebagaimana mestinya. Semua data pribadi dan hasil pemeriksaan saya akan dijaga kerahasiaannya. Informasi penelitian ini akan disimpan oleh peneliti dan diperlakukan sebagai data rekam medis yang dijaga kerahasiaannya. Dan saya/keluarga telah diberi informasi cara mendapatkan akses ke penelitian yang relevan dengan kebutuhan pengobatan saya.

_____, tanggal _____ pukul _____

Yang menyatakan*

Peneliti

Saksi I

Saksi II

() () () ()



Lampiran 5

CURICULUM VITAE

Nama : dr. Lia Dwi Lestari

Jenis Kelamin : Perempuan

Tempat/Tgl Lahir : Jakarta/ 21 April 1983

Alamat : Komplek Puri Berlindo No.16 Padang

Nama Suami : Koko Handoko, S.T

Nama Anak : Audrey Zahra Handoko

Tabinda Arasella Handoko

Nama Orang Tua : Ayah : Drs. H. Martoyono Tamkani

Ibu : Hj. Yayah Rokayah

Riwayat Pendidikan : SDN Kuranji Kota Cirebon, tahun 1988-1994

SLTP Negeri 6 Kota Cirebon, tahun 1994-1997

SMA Neeri 2 Kota Cirebon, tahun 1997-2000

FK Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta,
tahun 2000-2008

PPDS Ilmu Penyakit Dalam UNAND, tahun 2015-Sekarang

Riwayat Pekerjaan : Dokter Umum RS. Bhayangkara Indramayu (2008-2009)

PNS Puskesmas Larangan Kota Cirebon (2009-2014)



Lampiran 6

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Lia Dwi Lestari

Status : Peserta PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam FK Unand/

RSUP Dr. M.Djamil Padang

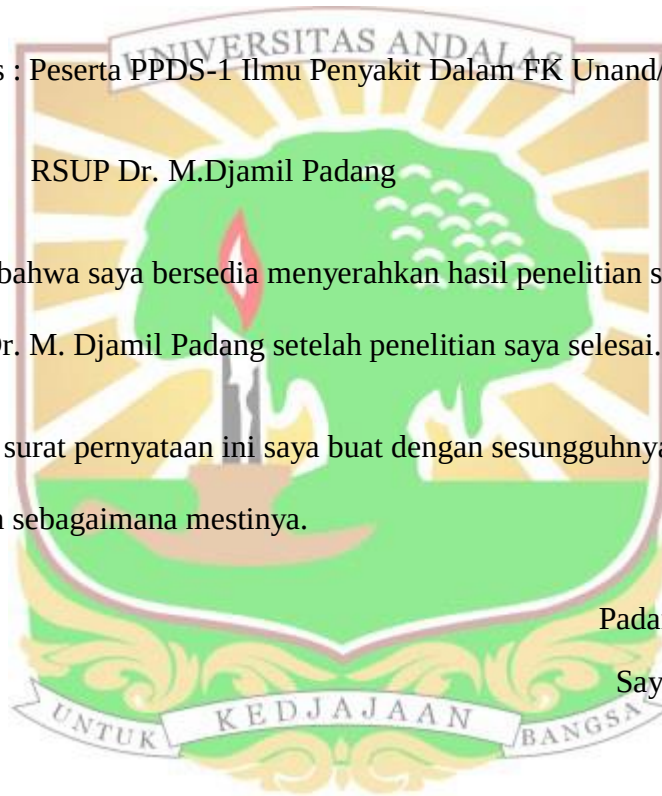
Menyatakan bahwa saya bersedia menyerahkan hasil penelitian saya kepada Komite Etik RSUP Dr. M. Djamil Padang setelah penelitian saya selesai.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Padang, Februari 2020

Saya yang menyatakan,

dr. Lia Dwi Lestari



INDEKS MASSA TUBUH

Statistics

		UMUR	INDEKS MASSA TUBUH	25(0H)D	TNF ALFA
N	Valid	54	54	54	54
	Missing	0	0	0	0
Mean		37.26	18.262	34.54787	2.98056
Median		33.50	18.540	33.79000	1.59300
Mode		31	17.2	26.830	1.989
Std. Deviation		10.901	1.1903	13.770189	4.001636
Minimum		19	15.5	11.637	.093
Maximum		66	20.4	60.371	17.206

JENIS KELAMIN

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Laki-laki	42	77.8	77.8	77.8
	Perempuan	12	22.2	22.2	100.0
	Total	54	100.0	100.0	

PEKERJAAN

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Sering Terpapar	40	74.1	74.1	74.1
	Jarang Terpapar	14	25.9	25.9	100.0
	Total	54	100.0	100.0	

RIW.MEROKOK

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Perokok	44	81.5	81.5	81.5
	Bukan Perokok	10	18.5	18.5	100.0
	Total	54	100.0	100.0	

T-Test

Group Statistics

Kel		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
UMUR	TB HIV	27	34.00	8.435	1.623
	TB Biasa	27	40.52	12.208	2.349

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
UMUR	Equal variances assumed	5.995	.018	-2.283	52	.027	-6.519	2.856	-12.249	-.788
	Equal variances not assumed			-2.283	46.218	.027	-6.519	2.856	-12.266	-.771

T-Test

Group Statistics

Kel		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
INDEKS MASSA TUBUH	TB HIV	27	18.029	1.2838	.2471
	TB Biasa	27	18.495	1.0615	.2043

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
INDEKS MASSA TUBUH	Equal variances assumed	.614	.437	-1.456	52	.152	-.4667	.3206	-1.1100	.1767
	Equal variances not assumed			-1.456	50.228	.152	-.4667	.3206	-1.1105	.1772

Crosstabs

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
PEKERJAAN * Kel	54	100.0%	0	.0%	54	100.0%
RIW. MEROKOK * Kel	54	100.0%	0	.0%	54	100.0%

Crosstab

			Kel		Total
			TB HIV	TB Biasa	
PEKERJAAN	Sering Terpapar	Count	19	21	40
		% within PEKERJAAN	47.5%	52.5%	100.0%
	Jarang Terpapar	Count	8	6	14
		% within PEKERJAAN	57.1%	42.9%	100.0%
Total		Count	27	27	54
		% within PEKERJAAN	50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square ^a	.386 ^b	1	.535		
Continuity Correction	.096	1	.756		
Likelihood Ratio	.387	1	.534		
Fisher's Exact Test				.757	.379
Linear-by-Linear Association	.379	1	.538		
N of Valid Cases	54				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.00.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for PEKERJAAN (Sering Terpapar / Jarang Terpapar)	.679	.199	2.315
For cohort Kel = TB HIV	.831	.476	1.453
For cohort Kel = TB Biasa	1.225	.625	2.401
N of Valid Cases	54		

RIW.MEROKOK

Crosstab

			Kel		Total
			TB HIV	TB Biasa	
RIW. MEROKOK	Perokok	Count	25	19	44
		% within RIW.MEROKOK	56.8%	43.2%	100.0%
	Bukan Perokok	Count	2	8	10
		% within RIW.MEROKOK	20.0%	80.0%	100.0%
Total		Count	27	27	54
		% within RIW.MEROKOK	50.0%	50.0%	100.0%



Chi-Square Tests

	Value	df	Asy mp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.418 ^b	1	.036	.076	.038
Continuity Correction ^a	3.068	1	.080		
Likelihood Ratio	4.676	1	.031		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	4.336	1	.037		
N of Valid Cases	54				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.00.



Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for RIW. MEROKOK (Perokok / Bukan Perokok)	5.263	1.000	27.690
For cohort Kel = TB HIV	2.841	.801	10.076
For cohort Kel = TB Biasa	.540	.341	.854
N of Valid Cases	54		

IMT <18,5

IMT

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid < 18,5	25	100,0	100,0	100,0

Statistics

	JENIS KELAMIN	PEKERJAAN	RIW. MEROKOK	Kel
N	Valid	25	25	25
	Missing	0	0	0

JENIS KELAMIN

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Laki-laki	24	96,0	96,0	96,0
Perempuan	1	4,0	4,0	100,0
Total	25	100,0	100,0	

PEKERJAAN

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Sering Terpapar	21	84,0	84,0	84,0
Jarang Terpapar	4	16,0	16,0	100,0
Total	25	100,0	100,0	

RIW.MEROKOK

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Perokok	24	96,0	96,0	96,0
Bukan Perokok	1	4,0	4,0	100,0
Total	25	100,0	100,0	

Kel

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid TB HIV	16	64,0	64,0	64,0
TB Biasa	9	36,0	36,0	100,0
Total	25	100,0	100,0	

Case Processing Summary

Kel		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
25(OH)D	TB HIV	16	100,0%	0	,0%	16	100,0%
	TB Biasa	9	100,0%	0	,0%	9	100,0%

Descriptives

Kel			Statistic	Std. Error
25(OH)D	TB HIV	Mean	33,26131	3,513880
		95% Confidence Interval for Mean	25,77165	
		Lower Bound	40,75097	
		Upper Bound		
		5% Trimmed Mean	33,30340	
		Median	31,58150	
		Variance	197,558	
		Std. Deviation	14,05521	
		Minimum	11,637	
		Maximum	54,128	
		Range	42,491	
		Interquartile Range	23,438	
		Skewness	,035	
		Kurtosis	-1,237	
				,564
				1,091
	TB Biasa	Mean	36,43689	4,537424
		95% Confidence Interval for Mean	25,97357	
		Lower Bound	46,90021	
		Upper Bound		
		5% Trimmed Mean	36,47099	
		Median	34,45900	
		Variance	185,294	
		Std. Deviation	13,612273	
		Minimum	16,254	
		Maximum	56,006	
		Range	39,752	
		Interquartile Range	23,216	
		Skewness	,114	
		Kurtosis	-1,206	
				,717
				1,400

Tests of Normality

Kel		Kolmogorov -Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
25(OH)D	TB HIV	,104	16	,200*	,946	16	,436
	TB Biasa	,149	9	,200*	,954	9	,729

*. This is a lower bound of the true significance. a. Lilliefors Significance Correction

T-Test Untuk IMT < 18,5

Group Statistics

Kel	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
25(OH)D TB HIV	16	33,26131	14,055521	3,513880
TB Biasa	9	36,43689	13,612273	4,537424

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
25(OH)D	Equal variances assumed	,035	,853	-,548	23	,589	-3,175576	5,792896	-15,1591	8,807942
	Equal variances not assumed			-,553	17,178	,587	-3,175576	5,738952	-15,2742	8,923010

TNF ALPHA IMT < 18,5

Case Processing Summary

		Cases					
		Valid		Missing		Total	
Kel		N	Percent	N	Percent	N	Percent
TNF ALFA	TB HIV	16	100,0%	0	,0%	16	100,0%
	TB Biasa	9	100,0%	0	,0%	9	100,0%

Descriptives

Kel			Statistic	Std. Error
TNF ALFATB HIV	Mean		2,16725	,902076
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	,24452	
		Upper Bound	4,08998	
	5% Trimmed Mean		1,55350	
	Median		1,30600	
	Variance		13,020	
	Std. Deviation		3,608304	
	Minimum		,095	
	Maximum		15,287	
	Range		15,192	
	Interquartile Range		1,588	
	Skewness		3,606	
	Kurtosis		13,743	
				1,091
TB Biasa	Mean		2,30456	1,089286
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-,20734	
		Upper Bound	4,81645	
	5% Trimmed Mean		1,97362	
	Median		,84900	
	Variance		10,679	
	Std. Deviation		3,267858	
	Minimum		,093	
	Maximum		10,473	
	Range		10,380	
	Interquartile Range		2,590	
	Skewness		2,361	
	Kurtosis		6,047	
				,717
				1,400

Tests of Normality

Kel	Kolmogorov -Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TNF ALFA TB HIV	,331	16	,000	,498	16	,000
TB Biasa	,255	9	,094	,691	9	,001

a. Lilliefors Significance Correction

Mann-Whitney Test

Ranks			
Kel	N	Mean Rank	Sum of Ranks
TNF ALFA TB HIV	16	13,09	209,50
TB Biasa	9	12,83	115,50
Total	25		

Test Statistics^b

		TNF ALFA
Mann-Whitney U		70,500
Wilcoxon W		115,500
Z		-,085 ,932
Asymp. Sig. (2-tailed)		
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,934 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kel

Riwayat Pekerjaan Yang Sering Terpapar

Case Processing Summary

Kel		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
25(OH)D	TB HIV	19	100,0%	0	,0%	19	100,0%
	TB Biasa	21	100,0%	0	,0%	21	100,0%

Descriptives

Kel			Statistic	Std. Error
25(OH)D	TB HIV	Mean	30,65921	3,390604
		95% Confidence Interval for Mean	23,53582	
		Lower Bound	37,78261	
		Upper Bound		
		5% Trimmed Mean	30,18485	
		Median	27,25500	
		Variance	218,428	
		Std. Deviation	14,779301	
		Minimum	11,637	
		Maximum	58,220	
		Range	46,583	
		Interquartile Range	26,745	
		Skewness	,474	
		Kurtosis	-,911	
				,524
				1,014
	TB Biasa	Mean	36,99376	2,960069
		95% Confidence Interval for Mean	30,81917	
		Lower Bound	43,16836	
		Upper Bound		
		5% Trimmed Mean	36,83752	
		Median	34,61800	
		Variance	184,002	
		Std. Deviation	13,564739	
		Minimum	16,254	
		Maximum	60,371	
		Range	44,117	
		Interquartile Range	24,051	
		Skewness	,365	
		Kurtosis	-1,109	
				,501
				,972

Tests of Normality

Kel	Kolmogorov -Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
25(OH)D TB HIV	,117	19	,200*	,931	19	,179
TB Biasa	,148	21	,200*	,938	21	,200

*. This is a lower bound of the true signif

icance. a. Lillief ors Signif icance Correction

T-Test Untuk Riwayat Pekerjaan Yang Sering Terpapar

Group Statistics

Kel	N	Mean	Std. Dev iation	Std. Error Mean
25(OH)D TB HIV	19	30,65921	14,779301	3,390604
TB Biasa	21	36,99376	13,564739	2,960069

Independent Samples Test

		Levene's Test f or Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Dif f erence	Std. Error Dif f erence	95% Confidence Interv al of the Dif f erence	
25(OH)D	Equal v ariances assumed	,129	,721	-1,414	38	,166	-6,334551	4,481194	-15,4063	2,737152
	Equal v ariances not assumed			-1,407	36,705	,168	-6,334551	4,500911	-15,4567	2,787639

Case Processing Summary

Kel		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
TNF ALFA	TB HIV	19	100,0%	0	,0%	19	100,0%
	TB Biasa	21	100,0%	0	,0%	21	100,0%

Descriptives

Kel				Statistic	Std. Error
TNF ALFA	TB HIV	Mean		2,89574	1,111145
		95% Confidence	Lower Bound	,56131	
		Interv al for Mean	Upper Bound	5,23017	
		5% Trimmed Mean		2,25632	
		Median		1,03800	
		Variance		23,458	
		Std. Dev iation		4,843369	
		Minimum		,095	
		Maximum		17,206	
		Range		17,111	
		Interquartile Range		2,280	
		Skewness		2,562	
		Kurtosis		5,717	
TB Biasa		Mean		3,25062	,809177
		95% Confidence	Lower Bound	1,56271	
		Interv al for Mean	Upper Bound	4,93853	
		5% Trimmed Mean		2,94432	
		Median		1,76900	
		Variance		13,750	
		Std. Dev iation		3,708113	
		Minimum		,093	
		Maximum		11,994	
		Range		11,901	
		Interquartile Range		4,925	
		Skewness		1,245	
		Kurtosis		,363	

Tests of Normality

Kel		Kolmogorov -Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TNF ALFA	TB HIV	,317	19	,000	,568	19	,000
	TB Biasa	,218	21	,011	,802	21	,001

a. Lillief ors Significance Correction

Mann-Whitney Test

Ranks

Kel	N	Mean Rank	Sum of Ranks
TNF ALFA TB HIV	19	19,66	373,50
TB Biasa	21	21,26	446,50
Total	40		

Test Statistics^b

	TNF ALFA
Mann-Whitney U	183,500
Wilcoxon W	373,500
Z	-,434
Asy mp. Sig. (2-tailed)	,665
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,668 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kel

Karakteristik Riwayat Merokok

Case Processing Summary

Kel	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
25(0H)D TB HIV	25	100,0%	0	,0%	25	100,0%
TB Biasa	19	100,0%	0	,0%	19	100,0%

Descriptives

Kel			Statistic	Std. Error
25(OH)D	TB HIV	Mean	31,33876	2,954056
		95% Confidence Interval for Mean	25,24189	
		Lower Bound		
		Upper Bound	37,43563	
		5% Trimmed Mean	30,96983	
		Median	27,25500	
		Variance	218,161	
		Std. Deviation	14,770279	
		Minimum	11,637	
		Maximum	58,220	
		Range	46,583	
		Interquartile Range	26,636	
		Skewness	,295	,464
		Kurtosis	-1,242	,902
TB Biasa	TB Biasa	Mean	38,02042	3,153472
		95% Confidence Interval for Mean	31,39522	
		Lower Bound		
		Upper Bound	44,64562	
		5% Trimmed Mean	37,98797	
		Median	35,17500	
		Variance	188,943	
		Std. Deviation	13,745665	
		Minimum	16,254	
		Maximum	60,371	
		Range	44,117	
		Interquartile Range	25,061	
		Skewness	,219	,524
		Kurtosis	-1,217	1,014

Tests of Normality

Kel	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
25(OH)D TB HIV	,129	25	,200*	,924	25	,063
TB Biasa	,125	19	,200*	,941	19	,273

*. This is a lower bound of the true significance. a. Lilliefors Significance Correction

T-Test Riwayat Merokok

Group Statistics

Kel	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
25(0H)D TB HIV	25	31,33876	14,770279	2,954056
TB Biasa	19	38,02042	13,745665	3,153472

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
25(0H)D	Equal variances assumed	,292	,592	-1,531	42	,133	-6,681661	4,364480	-15,4895	2,126216
	Equal variances not assumed			-1,546	40,222	,130	-6,681661	4,320976	-15,4132	2,049855

TNF ALPHA Riwayat Perokok

Case Processing Summary

		Cases					
		Valid		Missing		Total	
Kel		N	Percent	N	Percent	N	Percent
TNF ALFA	TB HIV	25	100,0%	0	,0%	25	100,0%
	TB Biasa	19	100,0%	0	,0%	19	100,0%

Descriptives

Kel				Statistic	Std. Error
TNF ALFA	TB HIV	Mean		2,64184	,844383
		95% Confidence	Lower Bound	,89912	
		Interval for Mean	Upper Bound	4,38456	
		5% Trimmed Mean		1,99344	
		Median		1,39900	
		Variance		17,825	
		Std. Deviation		4,221914	
		Minimum		,095	
		Maximum		17,206	
		Range		17,111	
		Interquartile Range		1,668	
		Skewness		3,014	,464
		Kurtosis		8,511	,902
TB Biasa		Mean		1,86737	,427503
		95% Confidence	Lower Bound	,96922	
		Interval for Mean	Upper Bound	2,76552	
		5% Trimmed Mean		1,66085	
		Median		,84900	
		Variance		3,472	
		Std. Deviation		1,863445	
		Minimum		,093	
		Maximum		7,359	
		Range		7,266	
		Interquartile Range		2,950	
		Skewness		1,526	,524
		Kurtosis		2,830	1,014

Tests of Normality

Kel		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TNF ALFA	TB HIV	,347	25	,000	,527	25	,000
	TB Biasa	,234	19	,007	,836	19	,004

a. Lilliefors Significance Correction

NPar Tests Untuk Riwayat Perokok

Mann-Whitney Test

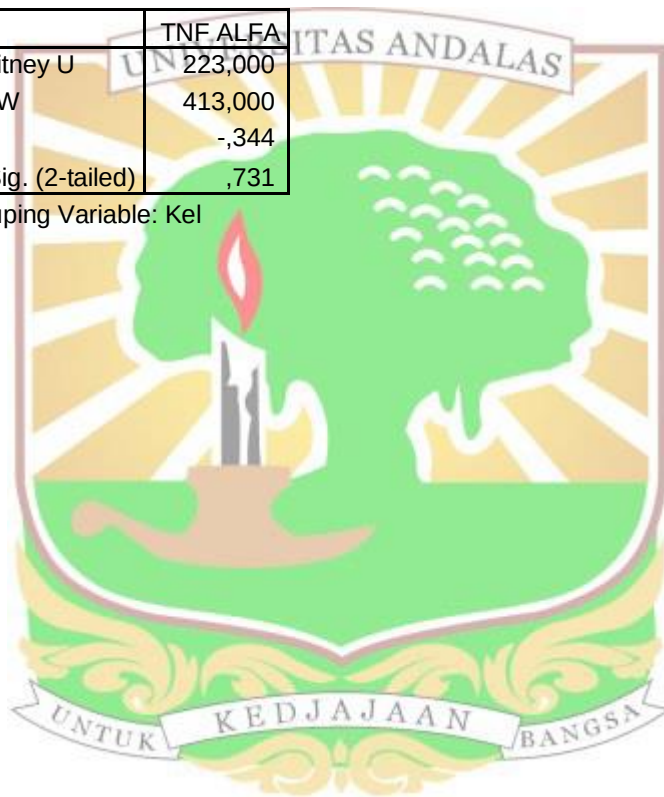
Ranks

Kel	N	Mean Rank	Sum of Ranks
TNF ALFA TB HIV	25	23,08	577,00
TB Biasa	19	21,74	413,00
Total	44		

Test Statistics^a

	TNF ALFA
Mann-Whitney U	223,000
Wilcoxon W	413,000
Z	-,344
Asymp. Sig. (2-tailed)	,731

a. Grouping Variable: Kel



VIT. D

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Absorbansi Vit D	Konsentrasi Vit D (ng/ml)	Absorbansi TNF ALPHA	Konsentrasi TNF ALPHA (ng/ml)
N		54	54	54	54
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	,47781	34,54787	,08619	2,98056
	Std. Deviation	,178302	13,770189	,025660	4,001636
Most Extreme	Absolute	,088	,091	,213	,282
Differences	Positive	,088	,086	,213	,282
	Negative	-,066	-,091	-,163	-,235
Kolmogorov-Smirnov Z		,649	,672	1,562	2,074
Asymp. Sig. (2-tailed)		,794	,757	,015	,000

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Case Processing Summary

		Cases					
		Valid		Missing		Total	
Kel		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Konsentrasi Vit D (ng/ml)	TB HIV	27	100,0%	0	,0%	27	100,0%
	TB Biasa	27	100,0%	0	,0%	27	100,0%

Descriptives

Kel		Statistic	Std. Error
Konsentrasi Vit D (ng/ml)	Mean	31,47019	2,734431
	95% Confidence Interval for Mean	25,84948	
	Lower Bound	37,09089	
	Upper Bound		
	5% Trimmed Mean	31,12473	
	Median	29,56900	
	Variance	201,882	
	Std. Deviation	14,208519	
	Minimum	11,637	
	Maximum	58,220	
	Range	46,583	
	Interquartile Range	26,351	
	Skewness	,274	,448
	Kurtosis	-1,095	,872
TB Biasa	Mean	37,62556	2,471874
	95% Confidence Interval for Mean	32,54455	
	Lower Bound	42,70656	
	Upper Bound		
	5% Trimmed Mean	37,49634	
	Median	34,61800	
	Variance	164,974	
	Std. Deviation	12,844232	
	Minimum	16,254	
	Maximum	60,371	
	Range	44,117	
	Interquartile Range	22,853	
	Skewness	,226	,448
	Kurtosis	-1,148	,872

Tests of Normality

Kel	Kolmogorov -Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Konsentrasi Vit D (ng/ml) TB HIV	,113	27	,200*	,940	27	,124
TB Biasa	,143	27	,169	,945	27	,160

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

T-Test

Group Statistics

Kel	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Konsentrasi Vit D (ng/ml) TB HIV	27	31,47019	14,208519	2,734431
TB Biasa	27	37,62556	12,844232	2,471874

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Konsentrasi Vit D (ng/ml)	Equal variances assumed	,280	,599	-1,670	52	,101	-6,155370	3,686092	-13,5521	1,241313
	Equal variances not assumed			-1,670	51,479	,101	-6,155370	3,686092	-13,5538	1,243096

TNF ALPHA

Case Processing Summary

Kel		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Konsentrasi TNF	TB HIV	27	100,0%	0	,0%	27	100,0%
ALPHA (ng/ml)	TB Biasa	27	100,0%	0	,0%	27	100,0%

Descriptives

Kel				Statistic	Std. Error		
Konsentrasi TNF ALPHA (ng/ml)	TB HIV	Mean		2,97367	,896094		
		95% Confidence	Lower Bound	1,13172			
		Interval for Mean	Upper Bound	4,81561			
		5% Trimmed Mean		2,37055			
		Median		1,39900			
		Variance		21,681			
		Std. Deviation		4,656239			
		Minimum		,095			
		Maximum		17,206			
		Range		17,111			
		Interquartile Range		1,853			
		Skewness		2,450			
		Kurtosis		4,877			
		TB Biasa	Mean	95% Confidence	Lower Bound	2,98744	,637164
				Interval for Mean	Upper Bound	1,67773	
5% Trimmed Mean				4,29715			
Median				2,66979			
Variance				1,98900			
Std. Deviation				10,961			
Minimum				3,310803			
Maximum				,093			
Range				11,994			
Interquartile Range				11,901			
Skewness				2,944			
Kurtosis				1,548			
				1,534			
				,872			

Tests of Normality

Kel		Kolmogorov -Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Konsentrasi TNF	TB HIV	,350	27	,000	,572	27	,000
ALPHA (ng/ml)	TB Biasa	,224	27	,001	,787	27	,000

a. Lilliefors Significance Correction

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	Kel	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Konsentrasi TNF	TB HIV	27	26,33	711,00
ALPHA (ng/ml)	TB Biasa	27	28,67	774,00
	Total	54		

Case Processing Summary

		Cases					
		Valid		Missing		Total	
	Kel	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Konsentrasi TNF	TB HIV	27	100,0%	0	,0%	27	100,0%
ALPHA (ng/ml)	TB Biasa	27	100,0%	0	,0%	27	100,0%

Test Statistics^a

	Konsentrasi TNF ALPHA (ng/ml)
Mann-Whitney U	333,000
Wilcoxon W	711,000
Z	-,545
Asymp. Sig. (2-tailed)	,586

a. Grouping Variable: Kel

Descriptives

Kel			Statistic	Std. Error
KonsenTNFAIf a_log	TB HIV	Mean	,1156	,11031
		95% Confidence Lower Bound	-,1111	
		Interv al for Mean Upper Bound	,3424	
		5% Trimmed Mean	,1174	
		Median	,1458	
		Variance	,329	
		Std. Dev iation	,57317	
		Minimum	-1,02	
		Maximum	1,24	
		Range	2,26	
		Interquartile Range	,58	
		Skewness	,012	
		Kurtosis	,267	
TB Biasa		Mean	,1773	,11403
		95% Confidence Lower Bound	-,0570	
		Interv al for Mean Upper Bound	,4117	
		5% Trimmed Mean	,1953	
		Median	,2986	
		Variance	,351	
		Std. Dev iation	,59251	
		Minimum	-1,03	
		Maximum	1,08	
		Range	2,11	
		Interquartile Range	,74	
		Skewness	-,595	
		Kurtosis	-,009	

Tests of Normality

Kel		Kolmogorov -Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
KonsenTNFAIf a_log	TB HIV	,119	27	,200*	,956	27	,303
	TB Biasa	,103	27	,200*	,939	27	,116

*, This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

T-Test

Group Statistics

	Kel	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
KonsenTNFAIf a_log	TB HIV	27	,1156	,57317	,11031
	TB Biasa	27	,1773	,59251	,11403

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
KonsenTNFAIf a_log	Equal variances assumed	,177	,676	-,389	52	,699	-,06170	,15865	-,38005	,25666
	Equal variances not assumed			-,389	51,943	,699	-,06170	,15865	-,38006	,25667



TNF ALPHA TB PARU DENGAN HIV AIDS

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TNF ALPHA	27	2.97367	4.656239	.896094

One-Sample Test

Test Value = 2						
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
TNF ALPHA	1.087	26	.287	.973667	-.86828	2.81561

TNF ALPHA TB PARU

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TNF ALPHA	27	2.98744	3.310803	.637164

One-Sample Test

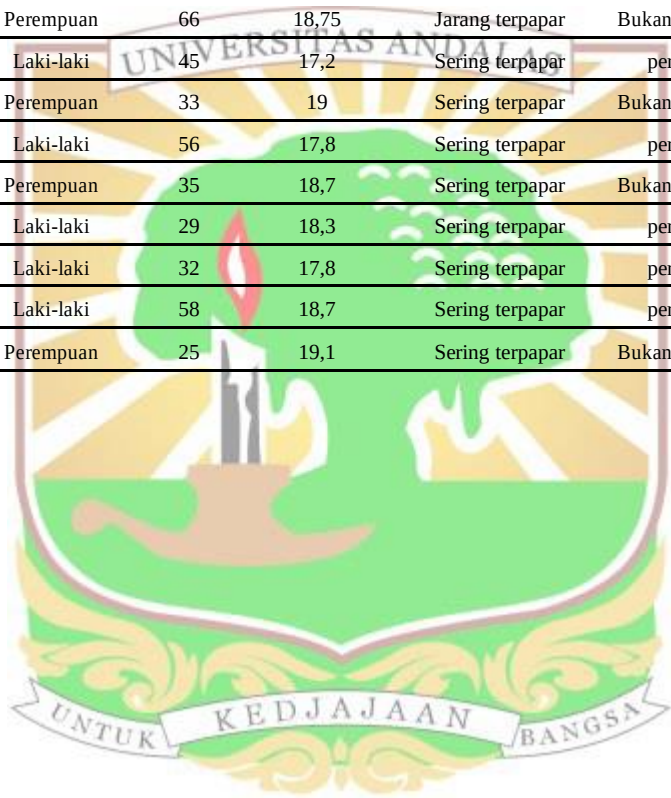
Test Value = 2						
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
TNF ALPHA	1.550	26	.133	.987444	-.32227	2.29715

Lampiran 8

TABEL INDUK PENELITIAN

NO	NAMA	JENIS KELAMIN	UMUR	INDEKS MASSA TUBUH	PEKERJAAN	RIW MEROKOK	25(OH)D	TNF- α
1	Adi Saputra	Laki-laki	27	16,7	Sering terpapar	perokok	19.719	0.654
2	Yudi	Laki-laki	29	19,92	Jarang terpapar	perokok	42.449	2.507
3	Suwandi	Laki-laki	42	17,2	Jarang terpapar	perokok	45.017	1.769
4	Padri Ilahi	Laki-laki	28	15,5	Sering terpapar	Perokok	29.569	0.283
5	Robby Ferdedes	Laki-laki	32	16,07	Jarang terpapar	Perokok	39.277	0.467
6	Yafni Derisna	Perempuan	40	20,4	Sering terpapar	Bukan perokok	35.015	0.095
7	Nofri Jonni	Laki-laki	33	17,8	Sering terpapar	perokok	27.255	1.989
8	Yuldi Hendra	Laki-laki	38	19,6	Jarang terpapar	perokok	26.83	1.989
9	Andre Muhammad	Laki-laki	31	15,62	Sering terpapar	perokok	11.637	1.038
10	Bima Sakti	Laki-laki	55	16,9	Sering terpapar	perokok	26.479	2.507
11	Djasnan	Laki-laki	48	18,7	Sering terpapar	perokok	36.627	1.769
12	Zulbakri	Laki-laki	50	18,6	Sering terpapar	perokok	43.063	0.283
13	Jefrindo	Laki-laki	23	18,9	Sering terpapar	perokok	23.216	0.467
14	Robi Sugara	Laki-laki	27	16,1	Sering terpapar	perokok	33.594	0.095
15	Lilian Handayani	Perempuan	28	19,1	Jarang terpapar	Bukan perokok	49.051	1.989
16	Weni	Laki-laki	50	18,54	Sering terpapar	perokok	22.627	3.967
17	M. Fajri Nazar	Laki-laki	26	19	Sering terpapar	perokok	14.714	17.206
18	Zulhaimi	Laki-laki	31	19,6	Sering terpapar	perokok	13.035	4.148
19	Rian Zelvandy	Laki-laki	37	17,2	Jarang terpapar	perokok	16.536	2.139
20	Ermawati	Perempuan	58	17,2	Sering terpapar	Bukan perokok	29.128	10.473
21	Susiyanti	Perempuan	43	19,6	Jarang terpapar	Bukan perokok	49.332	1.399
22	Abdul Hamid	Laki-laki	40	17,2	Sering terpapar	perokok	53.249	3.421
23	Dodi Rahmad	Laki-laki	38	18,75	Jarang terpapar	perokok	14.339	1.038
24	Tri Zulharian	Laki-laki	26	17,2	Sering terpapar	perokok	43.592	1.989
25	Zasvi Wedi	Laki-laki	30	16,07	Sering terpapar	perokok	34.459	0.093
26	Doni Saputra	Laki-laki	32	18,07	Jarang terpapar	perokok	51.511	1.213
27	Alif Usman	Laki-laki	35	17,9	Sering terpapar	perokok	41.667	3.239
28	Fero Fernando	Laki-laki	28	17,5	Sering terpapar	perokok	10.54	27.407
29	M. Nur	Laki-laki	58	19,92	Sering terpapar	perokok	34.618	0.471
30	Yulia	Perempuan	33	20,4	Jarang terpapar	perokok	24.35	2.371
31	Romzi	Laki-laki	41	19,6	Sering terpapar	perokok	28.473	3.604
32	Ramaini	Perempuan	42	18,54	Sering terpapar	perokok	60.371	7.359
33	Yunefri	Laki-laki	25	19,1	Sering terpapar	perokok	22.496	2.323
34	Masteri Zalukhu	Laki-laki	31	17,2	Sering terpapar	perokok	56.006	0.66
35	Malasari	Perempuan	31	19,1	Jarang terpapar	Bukan perokok	31.211	14.148

36	Haryoto	Laki-laki	40	17,8	Sering terpapar	perokok	26.83	0.283
37	Al Musawir	Laki-laki	27	19,6	Sering terpapar	perokok	49.613	0.849
38	Zul Agusman	Laki-laki	36	17,5	Sering terpapar	perokok	24.552	0.095
39	Putri Pradella	Perempuan	28	19	Jarang terpapar	Bukan perokok	33.986	1.038
40	Iqbal	Laki-laki	31	18,3	Sering terpapar	perokok	25.028	1.399
41	Muslim Chairul	Laki-laki	44	18,75	Sering terpapar	perokok	35.175	0.093
42	Doni Seldes	Laki-laki	30	17,9	Sering terpapar	perokok	14.18	1.417
43	Irwan Doni	Laki-laki	46	17,8	Sering terpapar	perokok	44.213	0.849
44	Rajaddin	Laki-laki	19	18,54	Sering terpapar	perokok	58.22	1.027
45	Dicky Elyas	Laki-laki	34	19,6	Jarang terpapar	perokok	48.864	3.421
46	Burhanuddin	Laki-laki	60	18,7	Sering terpapar	perokok	16.142	0.849
47	Indrawati	Perempuan	66	18,75	Jarang terpapar	Bukan perokok	33.438	2.18
48	Syofyanto	Laki-laki	45	17,2	Sering terpapar	perokok	54.128	2.563
49	Yulia Yanur Laia	Perempuan	33	19	Sering terpapar	Bukan perokok	49.519	7.007
50	Mulyadi	Laki-laki	56	17,8	Sering terpapar	perokok	16.254	0.654
51	Hasni Fitri	Perempuan	35	18,7	Sering terpapar	Bukan perokok	28.401	9.101
52	M. Ibnu Hazam	Laki-laki	29	18,3	Sering terpapar	perokok	53.346	15.287
53	Tito Alfatri	Laki-laki	32	17,8	Sering terpapar	perokok	42.887	0.841
54	Syafrizal	Laki-laki	58	18,7	Sering terpapar	perokok	59.65	0.841
55	Ayunda Husna	Perempuan	25	19,1	Sering terpapar	Bukan perokok	20.647	11.994





KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS ANDALAS/ RSUP. Dr. M. DJAMIL PADANG
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1
ILMU PENYAKIT DALAM

Jl. Perintis Kemerdekaan Padang, Telp/Fax. (0751) 37771
Email : kpsppdsipd_fkunand@yahoo.com , Website : www.interne.fk.unand.ac.id



Padang, 29 Desember 2020

Hal : Bimbingan Statistik

Kepada Yth :
KPS PPDS Ilmu Penyakit Dalam
FK. Unand/RS.Dr.M. Djamil
Padang

Dengan hormat,

Bersama ini disampaikan kepada Saudara bahwa :

Nama : dr. Lia Dwi Lestari
Jabatan : PPDS Ilmu Penyakit Dalam
Judul Penelitian Akhir : “ Perbedaan Kadar 25-Hydroxyvitamin D Serum dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* pada Pasien Tuberkulosis Dengan HIV AIDS dan Tuberkulosis Tanpa HIV AIDS.”

Bahwa yang bersangkutan telah melakukan bimbingan Statistik dengan Dr.dr. Hafni Bachtiar, MPH
Demikianlah kami sampaikan, atas perhatiannya diucapkan terima kasih.

NB :

Analisis sudah benar,
tapi utk yg tidak ter-
distribusi normal,
dilakukan transformasi dan
hasil uji t basis data yg
sudah ditransformasi, harus
utk melihat nilai p,
sedangkan nilai rata-rata
sebelum data sebelum
ditransformasi

Pembimbing Statistik

Dr.dr. Hafni Bachtiar, MPH

REVIEW SEMINAR HASIL (Kamis, 21 Januari 2021)

No	Nama Dosen	Pertanyaan/Kritik/Saran	Jawaban/Tindak Lanjut
1	Prof. Dr. dr. Zulkarnain Arsyad, Sp.PD- KP, FINASIM	1. Apa perbedaan manfaat penelitian point 2 dengan penelitian saat ini? Tuliskan lebih jelas manfaatnya untuk pemberian suplemen vit.D pada pasien 2. Apakah ada hubungan antara makrofag yang rendah dengan limfosit CD4? Bila ada tambahkan panah 3. Lebih baik pada hipotesis point 1 dan 2 digabung sehingga lebih mudah ditangkap pengertiannya 4. Bila dari awal penggolongan TB dibagi menjadi 3 (Mild, moderate,severe), kemungkinan homogen akan lebih terjadi	1. Sudah dilakukan 2. Sudah dilakukan 3. Sudah dilakukan 4. Pada penelitian ini, penulis tidak membagi TB berdasarkan derajat berat (<i>mild, moderate, severe</i>)

2. Prof. Dr. dr. Nasrul Zubir,Sp.PD-KGEH, FINASIM	1. Lebih pertajam latar belakang, sehingga akan terlihat perbedaan pada kesimpulan 2. Tuliskan lebih jelas manfaat pada <i>point</i> 2, lebih baik dituliskan manfaat pada bidang medis/<i>treatment</i> pada pasien yang diteliti 3. Coba cari range vit.D dari penelitian, jangan hanya dari literatur, dilihat apakah ada perbedaan 4. Pada kerangka konsep beri panah antara makrofag Dan limfosit CD4 bila ada hubungan 5. Pada hal 68 ubah kata “kita” , buat saja sesuai literatur	1. Sudah dilakukan 2. Sudah dilakukan 3. Belum ditemukan 4. Sudah dilakukan 5. Sudah dilakukan
3 Dr.dr.Irza Wahid,Sp.PD-KHOM,FINASIM	1. Pada tujuan khusus no.5 dibagi menjadi 2, 25(OH)D dan TNF-α 2. Pada kesimpulan no.5 dan 6, tuliskan hasilnya secara uji statistik 3. Kesimpulan no.3 dan 4 buktikan secara one Sample T test 4. Cari kembali penyebab tidak bermakna (pre Analitik,analitik,post analitik)	1. Sudah dilakukan 2. Sudah dilakukan 3. Sudah dilakukan 4. Sudah dilakukan sesuai dengan prosedur.
4. Prof. Dr. dr. Eva Decroli, Sp.PD- KEMD FINASIM	1. Cari range normal 25(OH)D dari penelitian 2. Cari hal lain yang bisa menjadi pembeda antara 2 kelompok	1. Belum ditemukan 2. Pembagian TB berdasarkan derajat berat TB paru

