

HUBUNGAN KADAR CA, ZN & FE SERUM PADA PASIEN TB DAN PASIEN TB RESIST OAT DI KOTA JAMBI

Aminahtun Latifah*¹, Dewi Kurniasih¹, Muslina¹

¹Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jambi 36128

* Korespondensi penulis: aminahtunlatifah@yahoo.com

ABSTRAK

Latar Belakang : Angka kesakitan dan kematian tuberkulosis (TB) tertinggi ada di negara berkembang, termasuk di Indonesia. Status gizi penderita TB diperlukan untuk menilai keefektifan konseling di semua sarana kesehatan. Penelitian ini bertujuan mengetahui status gizi khususnya mikroelemen Ca, Zn dan Fe penderita TB dan TB resisten OAT.

Metode: Penelitian dilakukan di 4 Puskesmas di Kota Jambi. Waktu penelitian dilaksanakan pada tahun 2021 dengan menggunakan metode penelitian crosssectional. Data sekunder merupakan status penderita/responden yang diperoleh dari puskesmas tempat responden melakukan pengobatan. Data primer diperoleh melalui wawancara dan pemeriksaan laboratorium pada 25 responden penderita TB non resisten OAT dan 5 responden penderita TB resisten OAT. Pemeriksaan kadar kalsium, zink dan besi dilakukan di laboratorium kesehatan daerah provinsi Jambi.

Hasil: Berdasarkan hasil penelitian diperoleh bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar besi antara penderita TB resisten OAT dan non resisten OAT ($p\text{-value}=0,00$). Sementara tidak ada perbedaan bermakna yang ditemukan pada kadar Ca ($p\text{-value}=0,235$) dan kadar Zn ($p\text{-value} = 0,92$).

Kesimpulan: Terdapat perbedaan yang signifikan kadar zat besi antara penderita TB dan TB resisten OAT. Sementara kadar kalsium dan Zinc tidak mengalami perbedaan bermakna.

Kata kunci: Fe serum; kadar Ca ; TB resist

RELATIONSHIP BETWEEN CA, ZN and FE SERUM LEVELS IN TB AND PATIENTS TB RESIST OAT PATIENTS IN JAMBI CITY

ABSTRACT

Background: The highest tuberculosis (TB) morbidity and mortality rates are in developing countries, including in Indonesia. The nutritional status of TB sufferers is needed to assess the effectiveness of counseling in all health facilities. This study aims to determine the nutritional status, especially the Ca, Zn and Fe microelements in patients with TB and TB resistant to OAT.

Methods: The study was conducted at 4 Community Health Centers in Jambi City. When the research will be carried out in 2021 using a cross-sectional research method. Secondary data is the status of the patient/respondent obtained from the health center where the respondent received treatment. Primary data were obtained through interviews and laboratory examinations on 25 respondents with non-OAT-resistant TB and 5 respondents with OAT-resistant TB. Examination of calcium, zinc and iron levels was carried out at the regional health laboratory in Jambi province.

Results: Based on the results of the study, it was found that there were significant differences in iron levels between TB patients with OAT-resistant and non-resistant TB ($p\text{-value} = 0.00$). Meanwhile, no significant difference was found in Ca levels ($p\text{-value} = 0.235$) and Zn levels ($p\text{-value} = 0.92$).

Conclusion: There is a significant difference in iron levels between TB patients and OAT-resistant TB. While the levels of calcium and zincid not experience a significant difference

Keywords: serum Fe; Ca level; TB resistant

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit dengan peringkat kesembilan dari 10 penyebab kematian di dunia. Jumlah kasus TB di dunia adalah 10,4 juta dan 45% kasus terjadi di kawasan Asia Tenggara dan 25% terjadi di kawasan Afrika.¹ TB menyebabkan 1,6 juta kematian. Jumlah kasus TB pada tahun 2018 di Indonesia adalah 511.893 kasus. Kasus TB di provinsi Jambi pada tahun 2018 adalah 4.297 kasus.²

Data tersebut memperlihatkan bahwa TB masih merupakan salah satu masalah terpenting dalam kesehatan masyarakat di seluruh dunia, walaupun sudah dilakukan berbagai upaya pengendalian dan strategi terapi. TB menyebabkan masalah menjadi lebih rumit karena prognosis menjadi lebih buruk, pengobatan menjadi lebih lama sehingga biaya menjadi lebih mahal, resiko tinggi penularan terhadap orang lain dan banyaknya efek samping dari pengobatannya sehingga perlu pemantauan yang lebih ketat.³

Indonesia saat ini berada pada peringkat kelima negara dengan beban TB tertinggi di dunia yaitu negara dengan prevalensi tinggi TB, TB HIV dan TB MDR. Secara global, kasus TB yang dilaporkan terjadi pada 3.3% kasus TB baru dan 20% kasus yang sudah mendapatkan pengobatan sebelumnya, dimana kejadiannya meningkat dalam beberapa tahun terakhir. Kementerian Kesehatan memperkirakan terdapat 845.000 kasus TB di Indonesia.³

Angka penemuan kasus TB semakin meningkat setiap tahunnya tetapi tidak diimbangi dengan angka pengobatan pasien TB. Pada tahun 2017, angka pengobatan pasien TB sebesar 59% namun menurun pada tahun 2018 menjadi 51% dan angka putus berobat/ lost to follow up (LFU) sebesar 30%. Masih tingginya angka LFU TB resistensi OAT menjadi permasalahan tersendiri.³

Kejadian TB di Kota Jambi pada tahun 2018 dan 2019 adalah 68 dan 20 kasus dan tahun 2020 sampai dengan bulan Agustus adalah 10 kasus.²

Berbagai faktor dapat mempengaruhi kejadian dan perkembangan TB di dalam tubuh, salah satunya adalah malnutrisi. Berbagai nutrisi seperti nutrisi makro dan mikro (vitamin dan mineral) dikaitkan dengan peningkatan respons imun terhadap patogen intraseluler seperti *Mycobacterium tuberculosis* (*M. Tuberculosis*). Nutrisi ini memiliki efek imunomodulator dalam mengendalikan proses infeksi dan peradangan. Kekurangan nutrisi menyebabkan perubahan homeostasis kekebalan, yang sangat meningkatkan kerentanan individu terhadap infeksi atau perkembangan infeksi menjadi penyakit.⁴

Elemen jejak seperti kalsium (Ca), zink/seng (Zn) dan besi (Fe), adalah nutrisi penting dan memainkan peran penting dalam banyak sistem biologis. Fungsi logam ini sangat penting untuk pemeliharaan dan pertumbuhan jaringan dan organ manusia. Terlebih lagi, unsur-unsur ini sekarang telah ditentukan sebagai faktor kunci potensial dalam banyak penyakit menular. Serangkaian bukti menunjukkan bahwa beberapa logam transisi membantu sistem kekebalan serta menekan mikroorganisme seperti *M. Tuberculosis*.⁵

Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit granulo matous yang mengubah status konsentrasi kalsium plasma. Di Amerika Serikat 16% sampai 28% pasien tuberkulosis paru (TB paru) ditemukan menderita hiperkalsemia.⁶ Hiperkalsemia terdeteksi pada 25% pasien Yunani.⁷

Pada tuberkulosis paru, ada fungsi abnormal dari kelenjar paratiroid untuk memproduksi lebih banyak PTH, yang menyebabkan hiperkalsemia kalsium bebas. Albumin yang sangat rendah dalam sistem juga dapat menyebabkan hipokalsemia kalsium yang terikat plasma. Sedangkan hipokalsemia adalah masalah pada tuberkulosis yang berhubungan dengan status gizi yang buruk, oleh karena itu agen kalsium fosfat diusulkan untuk digunakan selama terapi anti-TB.⁸

Mineral zink juga sangat berperan di dalam tubuh dimana zink digunakan oleh sel-sel sistem kekebalan untuk menghancurkan bakteri seperti *tubercle bacilli* atau *Escherichia coli*. Kadar zink yang lebih rendah dalam sampel darah pasien TB dan TB-HIV telah dilaporkan dalam beberapa penelitian sebelumnya.⁹

Selain kalsium dan zink, zat besi diperlukan untuk *M. tuberculosis* pertumbuhan di makrofag, dan peningkatan asupan zat besi dikaitkan dengan pengembangan aktif infeksi tuberkulosis dan mortalitasnya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kelebihan zat besi dalam tubuh manusia membantu *M. tuberculosis* dan multiplikasi HIV yang dapat menyebabkan koinfeksi HIV-TB pada banyak pasien. Peran zat besi dalam patogenitas, pertumbuhan dan metabolisme *M. tuberculosis* tergantung pada perolehan zat besi dari sumber inang, oleh karena itu prevalensi tinggi anemia defisiensi besi biasanya diamati di antara pasien yang terinfeksi TB.¹⁰

Berdasarkan penelitian Mishra, S. et al, bahwa protein serum, albumin, besi, transferin dan saturasi transferin secara signifikan menurun pada pasien PTB dibandingkan kontrol. Malnutrisi protein dan anemia defisiensi besi bukan hanya faktor predisposisi tetapi juga mempengaruhi kematian dan hasil akhir penyakit.

Metabolisme zat besi yang diatur secara ketat pada kondisi normal seringkali ditemukan mengalami gangguan pada berbagai kondisi patologis. Baik kekurangan dan kelebihan zat besi bebas mengganggu fungsi seluler dan kekebalan dan juga mempengaruhi kerentanan dan hasil penyakit.¹¹

Logam berat memiliki beberapa efek pada saluran pernapasan, sel epitel, sel endotel, dan makrofag alveolar. Sistem imun memiliki interaksi yang berbeda dan kompleks serta terdapat banyak target logam untuk mempengaruhi fungsi sel yang terlibat dalam respon imun.

Mengingat kurangnya informasi mengenai tingkat elemen jejak pada pasien tuberkulosis (TB), penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki konsentrasi serum Ca, Zn dan Fe pada penderita TB dan TB resisten obat anti tuberkulosis (OAT).

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian crosssectional yang bertujuan untuk melihat hubungan kadar kalsium (Ca), seng/zink (Zn) dan besi (Fe) antara penderita TB dan TB resisten OAT. Tempat penelitian dilakukan di beberapa puskesmas di Kota Jambi kemudian pemeriksaan kadar kalsium, zink, dan besi dilakukan di Laboratorium Kesehatan Daerah (Labkes) Provinsi Jambi. Penelitian dilakukan pada tahun 2021.

Populasi kasus adalah penderita TB dan TB resistensi OAT yang melakukan pemeriksaan dahak dengan GeneXpert MTB/RIF di laboratorium pada beberapa Puskesmas di Kota Jambi pada periode pengambilan data. Kasus adalah penderita TB dan TB resistensi OAT yang melakukan pemeriksaan di laboratorium pada beberapa Puskesmas di Kota Jambi. Kriteria inklusi dari kasus adalah sebagai berikut:

1. Penderita TB dan TB resistensi OAT berdasarkan hasil pemeriksaan sampel dahak dengan GeneXpert MTB/RIF.
2. Belum ataupun sudah mendapatkan pengobatan untuk TB resistensi OAT
3. Bersedia menjadi responden dan menandatangani informed consent

Sampel penelitian adalah total populasi (penderita TB dan TB resistensi OAT) yang melakukan pemeriksaan dahak dengan GeneXpert MTB/RIF di laboratorium pada Puskesmas di Kota Jambi pada periode pengambilan data. Pengambilan sampel dilakukan sebelum pengobatan dan didapatkan sampel sebanyak 30.

Total populasi yaitu semua penderita TB dan TB resistensi OAT yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi yang diambil sebagai sampel sampai memenuhi target waktu yang ditetapkan.

Data penelitian yang dikumpulkan merupakan data primer dan data sekunder. Data sekunder terdiri dari data status klinis responden (penderita TB dan TB resist OAT). Data primer terdiri dari kadar kalsium, zink, dan besi serum penderita TB dan TB resist OAT.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari penelitian yang telah dilakukan didapatkan 30 responden dengan karakteristik yang ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Distribusi frekuensi Karakteristik responden; (n=30)

Karakteristik Demografi Responden	f	%
Status OAT		
Non resisten	25	83,33
41- 60 Tahun (Dewasa Tua)	5	16,67
Waktukonsumsi OAT		
≤60 hari	10	33,33
61-180 hari	17	56,67
>180 hari	3	10

Berdasarkan tabel 1 terlihat bahwa jumlah penderita TB resisten OAT sebanyak 5 orang dan responden TB non resisten OAT sebanyak 25 orang.

Penderita TB yang menjadi responden pada penelitian ini relatif sama jumlahnya antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan. Sebagian besar usia responden berada di usia produktif yaitu pada usia 23 hingga 70 tahun. Hanya 2 orang yang berusia anak-anak. Penyakit TB paru paling sering ditemukan pada usia produktif yaitu usia 15-50 tahun. Tingkat penularan penyakit ini lebih tinggi pada usia produktif karena lebih sering berinteraksi dengan lingkungan sekitar yang terpapar bakteri M. tuberculosis dan kontak dengan orang yang menderita TB.¹²

Tabel 2. Deskripsi Kadar Mineral Serum Penderita TB

Mineral Serum	n	Mean	Minimum	Maksimum	Std Deviasi
Kalsium (Ca)	30	9,4597	7,69	10,86	0,5888
Zink (Zn)	30	38,9633	0,90	108,30	28,6727
Besi (Fe)	30	111,76	17,50	424,90	86,4372

Tabel 2 menunjukkan analisa statistik dari hasil pemeriksaan kadar kalsium, zink dan besi serum dari responden. Berdasarkan tabel tersebut dari 30 sampel yang diperiksa didapatkan rata-rata kadar kalsium, zink dan besi dari serum responden berturut-turut adalah 9,45 mg/dL; 38,9633 µg/dL; dan 111,76 µg/dL. Dengan standar deviasinya berturut-turut adalah sebesar 0,5888; 28,6727 dan 86,4372.

Hasil pemeriksaan kadar kalsium serum pada penderita TB yang mengkonsumsi Obat Anti Tuberkulosis di beberapa Puskesmas di Kota Jambi dengan kadar kalsium serum paling banyak memiliki rata-rata kadar 9,45 mg/dl, dimana tidak ada perbedaan yang signifikan antara pasien (responden) dengan status resisten OAT dengan non OAT. Salah satu faktor yang menyebabkan kadar kalsium serum dalam rentang normal, adalah responden sering terpapar pada sinar matahari (khususnya matahari pagi di bawah jam 10) atau mengkonsumsi makanan kaya kalsium seperti daging, ikan laut (ikan teri), telur, susu maupun obat-obatan penambah kalsium (Vitamin D, C, K dan B12). Paparan sinar matahari mampu mempertahankan kadar kalsium dalam tubuh dan dapat menyuplai tingkat vitamin D yang memadai khususnya pada penderita Tuberkulosis.¹³

Hasil uji statistik yang membandingkan hasil pemeriksaan kadar kalsium, zink dan zat besi antara penderita TB non resisten dan resisten OAT ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Distribusi Rata-rata Mineral Serum Penderita TB dan TB Resist OAT

Mineral Serum	N	Mean	SD	P Value
Kalsium (Ca)				
Non Resisten	25	9,48	0,63	0,235
Resisten	5	9,31	0,31	
Zink (Zn)				
Non Resisten	25	31,77	23,58	0,92
Resisten	5	74,92	26,12	
Besi (Fe)				
Non Resisten	25	96,76	46,45	0,00
Resisten	5	186,74	181,07	

Tabel 3 memperlihatkan distribusi rata-rata mineral serum pada penderita TB dan TB resisten OAT, dimana pada tabel tersebut terlihat bahwa kadar kalsium pada penderita TB dan TB resisten OAT tidak ada perbedaan yang signifikan (p value = 0,235). Begitu pula kadar zink pada penderita TB dan TB resisten OAT berdasarkan analisa statistik tidak ada perbedaan yang signifikan (p value = 0,92). Sedangkan pada kadar besi serum penderita TB dan TB resisten OAT terlihat ada perbedaan yang signifikan (p value = 0,00).

Kadar kalsium rendah pada penelitian ini penurunan kadar kalsium tidak dipengaruhi oleh riwayat pengobatan namun dapat terjadi pada pasien yang lanjut usia, sehingga dapat terjadi inflamasi pada saat mengkonsumsi obat. Dan pada kadar kalsium tinggi sebanyak 1 orang responden dengan rata-rata kadar kalsium 10,86 mg/dl (4%). Kelebihan kalsium dapat terjadi hiperparatiroid, kanker, dan pada penderita TB dapat mengalami kerapuhan Otot atau hiperkalsemia.¹⁴

Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit granulo matous yang mengubah status konsentrasi kalsium plasma. Kelainan Kalsium serum telah dilaporkan secara bervariasi dalam penelitian yang dilakukan pada subjek. Dalam sebuah penelitian di Swedia, hiperkalsemia ditemukan pada 25% dari 67 pasien TB Paru. Di Amerika Serikat 16% sampai 28% pasien TB Paru ditemukan menderita hiperkalsemia meskipun kejadian hiperkalsemia yang lebih rendah juga telah dilaporkan dari AS. Hiperkalsemia terdeteksi pada 25% pasien Yunani. Dan pada 27,5% pasien Malaysia dengan tuberkulosis paru, dengan gejala hiperkalsemia hanya terdapat pada 5% dan 12% dari pasien ini. Hiperkalsemia dan hiperfosfatemia pada TB Paru juga telah dilaporkan dari Jerman.. Namun, persentase hiperkalsemia yang relatif rendah ditemukan dalam penelitian lain dari Hong Kong (6%). TB paru juga ditemukan terkait dengan hipokalsemia dalam beberapa penelitian. Dalam sebuah penelitian di Jepang, 38% pasien menunjukkan tingkat Ca lebih rendah dari kisaran referensi. Kadar Serum Ca dan hormon paratiroid (PTH) ditemukan berkurang secara signifikan pada kelompok pasien TB Paru di Mesir.

Begitu pula kadar zink pada penderita TB dan TB resisten OAT berdasarkan analisa statistik tidak ada perbedaan yang signifikan (p value = 0,92). Zink serum yang rendah pada pasien TB dapat disebabkan oleh redistribusi seng dari plasma ke jaringan lain, penurunan produksi protein pembawa zink α -2 makro globulin (α -2 M) di hati, dan peningkatan produksi metalothionin, protein yang mengangkut seng ke hati.¹⁵

Sedangkan pada kadar besi serum penderita TB dan TB resisten OAT terlihat ada perbedaan yang signifikan (p value = 0,00). Tetapi pada responden yang resisten OAT kadar zat besi serumnya lebih tinggi dibandingkan yang non resisten. Boelaert et al. menunjukkan bahwa kemampuan perkembangbiakan M. tuberculosi dalam makrofag inang bergantung pada zat besi yang tersedia. Oleh karena itu, terjadinya kekurangan zat besi yang pada pasien yang terinfeksi TB dapat disebabkan oleh konsumsi zat besi mikobakteri.

Sebuah studi di Cina dilakukan oleh Liu et al. menunjukkan kadar molibdenum, seng, copper, dan selenium yang sangat rendah dalam serum pasien tuberkulosis. Penelitian sebelumnya juga menyatakan bahwa penyakit TB paru mudah menyerang kelompok masyarakat dengan pengetahuan tentang pengobatan yang rendah, kemampuan menjalani pengobatan dengan tidak benar dan keadaan malnutrisi atau kekurangan kalori, protein, vitamin, zat besi dan lain-lain yang akan mempengaruhi daya tahan tubuh seseorang sehingga rentan terhadap penyakit termasuk TB paru. Terjadinya penurunan kadar besi pada penderita TB bisa disebabkan pasien TB paru aktif akan mengalami penurunan berat badan dan nafsu makan.¹⁶

Penderita TB paru membutuhkan vitamin dan mineral lebih banyak, dibandingkan orang sehat. Kekurangan vitamin dan mineral dapat menyebabkan sistem kekebalan tubuh penderita menurun dan lebih rentan terhadap infeksi, serta kurangnya asupan kalsium dapat terjadi malnutrisi terhadap penderita TB paru. Konsentrasi kalsium serum efeknya dapat mempengaruhi tulang, ginjal, dan usus yang mengakibatkan kalsium serum kembali normal.¹⁷

Asupan nutrisi yang lebih baik pada penderita TB dapat membantu kekebalan tubuh dari penderita TB dalam melawan infeksi yang dialami. Kecukupan kadar Kalsium dan Vitamin D diketahui dapat memiliki kemampuan anti bacterial dalam melawan kuman TB dengan cara membantu kerja sel Makrofag dan Monosit dalam meningkatkan produksi *Nitric Oxide* (NO). Hasil penelitian kali ini juga sejalan dengan penelitian terdahulu membuktikan bahwa pada kelompok yang diberikan intervensi asupan vitamin D dan Kalsium menunjukkan konversi *Acid-Fast Bacilli* (AFB) *sputum* dari positif ke negatif memiliki jumlah yang signifikan lebih besar dibandingkan kelompok kontrol.¹⁸

KESIMPULAN DAN SARAN

Terdapat perbedaan bermakna kadar zat besi pasien TB non resisten dan resisten OAT. Sementara hasil pemeriksaan kadar kalsium dan Zinc tidak ditemukan perbedaan bermakna.

Bagi penderita Tuberkulosis paru khususnya yang sedang mengkonsumsi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) untuk selalu meminum obat dengan teratur, berolahraga, beraktifitas yang cukup, berjemur dibawah paparan sinar matahari, dan mengkonsumsi makanan kaya kalsium dan bergizi. Bagi petugas kesehatan dapat melakukan edukasi atau penyuluhan kepada pasien TB tentang pentingnya menyelesaikan tahapan pengobatan sampai tuntas agar tidak menjadi resisten terhadap kesembuhan pasien. Bagi peneliti untuk selanjutnya dapat

melakukan pemeriksaan dengan variabel yang lain terhadap pasien TB Paru yang mengkonsumsi Obat Anti Tuberkulosis (OAT).

DAFTAR PUSTAKA

1. Pusat Data dan Informasi Kesehatan Kemenkes RI: 2018: Tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2018
2. Dinkes Kota Jambi. 2019. Profil Kesehatan Kota Jambi tahun 2018. Jambi: Dinas Kesehatan Kota Jambi; 2019
3. Direktorat pencegahan dan pengendalian penyakit menular. Situasi TBC di Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2020
4. Chandrasekaran, S., N., Ramalingam Bethunaickan, R., and Srikanth Tripathy, S. Malnutrition: Modulator of Immune Responses in Tuberculosis. *Front. Immunol.* 2017;8:1316
5. Hood, M. I and Skaar, E. P., 2012. Nutritional immunity: transition metals at the pathogen-host interface. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10(8): 10.1038/nrmicro2836.
6. Malakar, S., Negi, B. D., Singh, G., Sharma, T. 2019. Nephrocalcinosis in a patients with extrapulmonary tuberculosis – A rare entity. *Journal of Family Medicine and Primary Care.* 2019;8(1): 296-298.
7. Şule Gül, Ali Çetinkaya, Yağmur Başhan, Mehmet Atilla Uysal. A severe Case of Hypercalcemia due to Pulmonary Tuberculosis Reactivation. *Respir Case Rep* 2019;8(2):54-57
8. S. Bhandari, S. Gautam, A. K. Parajuli, Z. G. Badade, P. Potdar. Hypocalcemia and hyperphosphatemia in tuberculosis. *IJPBS.* 2014; 4(3):78-82.
9. Z. Sepehri et al., Essential and toxic metals in serum of individuals with active pulmonary tuberculosis in an endemic region. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases.* 2017;6:8–13.
10. Rafiou Agoro and Catherine Mura. 2019. Iron Supplementation Therapy, A Friend and Foe of Mycobacterial Infections? *Pharmaceuticals* (Basel). 2019;12(2): 75
11. Mishra, S., Taparia, M. P., Yadav, D., & Koolwal, S. Study of iron metabolism in pulmonary tuberculosis patients. *Int. J. Health Sci. Res.* 2018;8:70-77.
12. Manalu HSP. 2010. Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian TB paru dan upaya penanggulangannya. *Jurnal Ekologi Kesehatan* 2010;9(4):1340-6.
13. Junaid, K., & Rehman, A. Impact of vitamin D on infectious disease-tuberculosis-a review. *Clinical Nutrition Experimental.* 2019;25:1-10.
14. John, S. M., Sagar, S., Aparna, J. K., Joy, S., & Mishra, A. K. Risk factors for hypercalcemia in patients with tuberculosis. *International Journal of Mycobacteriology.* 2020;9(1):7.
15. Barman, N., Khan, M. M. H., Ghosh, D., Towhid, M. I. I., Uddin, M. N., Paul, D., & Haque, M. A. Serum zinc level and its association with multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Mycobacteriology.* 2021;10(2): 177.
16. Suswati E. Hubungan tingkat pendidikan dengan kepatuhan minum obat pada penderita tuberkulosis paru. *Pengembangan Pendidikan* 2006;3(1):67-73
17. Choubey, S., Shankar, M., & Ejazi, M. A. 25-Hydroxy

- Vitamin D and Calcium Levels in Patients of Drug Resistant Tuberculosis: A Retrospective Study from a Tertiary Care Institute of Eastern India. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. 2022;16(3).
18. Taslim, Nurpudji Astuti, et al. Effect of chocolate soybean drink on nutritional status, gamma interferon, vitamin D, and calcium in newly lung tuberculosis patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2020;8(T2):210-214.

