

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Kejadian Hipoksemia dan Faktor Yang Berpengaruh Pada Tindakan Bronkoskopi Diagnostik Kasus Tumor Paru

Peningkatan Kadar KL-6/MUC1 Serum, Netrofil dan Limfosit Sputum Pada Pekerja di Pasar Burung Splendid Malang

Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Perbaikan Foto Toraks Pada Pasien Tuberkulosis Paru Fase Intensif di Kota Medan

Prevalensi dan Determinan Kejadian Depresi pada Pasien *Multi-Drug Resistance Tuberculosis*: Studi di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Karakteristik dan Faktor yang Mempengaruhi Angka Tahan Hidup Satu Tahun Pasien Tumor Sel Germinal Mediastinum

Pengaruh Tekanan dan Lama Penyelaman Terhadap Faal Paru Pada Penyelam Profesional dan Bukan Penyelam Profesional

Hubungan Antara Ekspresi MAGE-A3 dengan Gambaran Histopatologi Pada Penderita NSCLC

Penyakit Virus Corona 2019

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas
Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan
Jamal Zaini
Farih Raharjo
Mia Elhidsi
Ginangjar Arum Desianti
Irandi Putra Pratomo
Fanny Fachrucha

Sekretariat

Yolanda Handayani
Suwondo
SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI
No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung
Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845
Email : editor@jurnalrespirologi.org
Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)
Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respirologi Indonesia

Akreditasi A
Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan
Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia
Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015
Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 40, NOMOR 2, April 2020

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Kejadian Hipoksemia dan Faktor Yang Berpengaruh Pada Tindakan Bronkoskopi Diagnostik Kasus Tumor Paru 66
Andre Prawira Putra, Menaldi Rasmin, Wahyu Aniwidyaningsih
- Peningkatan Kadar KL-6/MUC1 Serum, Netrofil dan Limfosit Sputum Pada Pekerja di Pasar Burung Splendid Malang 75
Zam Zam Firmansyah, Tri Wahyu Astuti, Garinda Alma Duta
- Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Perbaikan Foto Toraks Pada Pasien Tuberkulosis Paru Fase Intensif di Kota Medan 82
Budi Jefri, Bintang YM Sinaga, Parluhutan Siagian, Putri Chairani Eyanoer
- Prevalensi dan Determinan Kejadian Depresi pada Pasien *Multi-Drug Resistance Tuberculosis*: Studi di RSUP Dr. Kariadi Semarang 88
Mahalul Azam, Arulita Ika Fibriana, Fitri Indrawati, Indah Septiani
- Karakteristik dan Faktor yang Mempengaruhi Angka Tahan Hidup Satu Tahun Pasien Tumor Sel Germinal Mediastinum 97
Elisna Syahrudin, Mia Elhidsi, Erni Mudhiati, Jamal Zaini
- Pengaruh Tekanan dan Lama Penyelaman Terhadap Faal Paru Pada Penyelam Profesional dan Bukan Penyelam Profesional 103
Jerry Indra Setiawan, Suradi, Yusup Subagio Sutanto
- Hubungan Antara Ekspresi MAGE-A3 dengan Gambaran Histopatologi Pada Penderita NSCLC 112
Mokhammad Mukhlis, Isnin Anang Marhana
- Tinjauan Pustaka**
- Penyakit Virus Corona 2019 119
Diah Handayani, Dwi Rendra Hadi, Fathiyah Isbaniah, Erlina Burhan, Heidy Agustin

Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Perbaikan Foto Toraks Pada Pasien Tuberkulosis Paru Fase Intensif di Kota Medan

Budi Jefri¹, Bintang YM Sinaga¹, Parluhutan Siagian¹, Putri Chairani Eyanoe²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, RSUP H. Adam Malik, Medan

²Epi-Treat Unit Lembaga Penelitian Pengembangan Masyarakat Universitas Sumatera Utara, Medan

Abstrak

Latar Belakang: Tuberkulosis (TB) sampai saat ini masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di dunia. Vitamin C adalah mikronutrien yang larut dalam air, memberikan perlindungan terhadap oksigen reaktif dan nitrogen reaktif yang dihasilkan selama infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, terlibat dalam sintesis kolagen, transportasi besi, dan bertindak sebagai antioksidan. Vitamin C sebagai antioksidan berperan dalam membunuh kuman *Mycobacterium tuberculosis* melalui reaksi fenton. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin C terhadap perbaikan foto toraks pada pasien TB paru fase intensif.

Metode: Ini adalah penelitian kuasi eksperimental dengan desain uji terkontrol acak tersamar tunggal. Subjek dibagi dalam 2 kelompok: kelompok pertama adalah pasien TB paru yang diberikan obat anti tuberkulosis (OAT) ditambah vitamin C dan kelompok kedua diberikan OAT ditambah plasebo. Penelitian dilakukan di beberapa puskesmas Kota Medan dengan pasien TB paru sputum BTA positif sebagai subjek penelitian selama fase intensif dari bulan Desember 2017 hingga Mei 2018. Analisis data menggunakan uji t berpasangan

Hasil: Subjek sebanyak 80 orang terdiri dari 53 laki-laki (66%) dan 27 perempuan (34%). Setelah 2 bulan diperoleh perbaikan gambaran luas lesi yang lebih baik pada kelompok dengan OAT ditambah vitamin C. Pada kelompok yang diberikan vitamin C, sebanyak 21 subjek (52,5%) mengalami perbaikan berupa lesi foto toraks tidak dijumpai lagi, sedangkan pada kelompok plasebo hal ini dijumpai pada 15 subjek (37,5%).

Kesimpulan: Pemberian vitamin C pada pasien TB paru fase intensif memberikan perbaikan gambaran foto toraks yang lebih baik. (*J Respir Indo. 2020; 40(2): 82-7*)

Kata kunci: foto toraks, vitamin C, tuberkulosis paru

The Effect of Vitamin C Supplementation on Chest X-Ray Improvement in Pulmonary Tuberculosis Patients During Intensive Phase in Medan

Abstract

Backgrounds: Tuberculosis (TB) is still a public health problem in the world. Vitamin C is a water-soluble micronutrient, protects the host from reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates generated during mycobacterial infection, involved in the synthesis of collagen, iron transport, and acts as physiological antioxidant. Vitamin C plays role in killing *Mycobacterium tuberculosis* by fenton reaction. This study was to determine the effect of vitamin C supplementation on chest X-ray (CXR) improvement in pulmonary TB patients during intensive phase.

Methods: This was a quasy experimental study with single blind-randomized controlled trial design. Subjects were divided into 2 groups, first group was pulmonary TB patients treated with anti tuberculosis drugs (ATD) plus vitamin C and the second group was treated with ATD plus placebo. This study was conducted in several public health center in Medan City. The subjects were pulmonary TB patients with positive AFB sputum in intensive phase from December 2017 to May 2018. Data were analyzed using t-test dependent.

Results: From 80 total subjects, 53 males (66%) and 27 females (34%). After 2 months of treatment, improvements in CXR images were found in the ATD plus vitamin C group, about 21 subjects (52.5%) had no more lesions on CXR, while the same condition was found on 15 subjects (37.5%) in the placebo group.

Conclusion: Vitamin C supplementation in pulmonary TB provided better improvements of CXR images. (*J Respir Indo. 2020; 40(2): 82-7*)

Keywords: chest X-ray, vitamin C, pulmonary tuberculosis

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) hingga saat ini masih menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat di dunia walaupun upaya pengendalian dengan strategi *Directly Observed Treatment Short-course* (DOTS) telah diterapkan di banyak negara sejak tahun 1995. Di Indonesia pada tahun 2015 ditemukan jumlah kasus TB sebanyak 330.910 kasus, meningkat bila dibandingkan dengan semua kasus TB yang ditemukan pada tahun 2014 yakni sebesar 324.539 kasus.¹

Telah banyak diketahui, status nutrisi yang rendah ditemukan lebih sering terjadi pada pasien TB aktif dibandingkan orang sehat.² Tuberkulosis dapat menyebabkan berat badan di bawah normal, defisiensi mikronutrien (multivitamin dan mineral), meningkatnya kebutuhan energi, terganggunya proses metabolisme dan berkurangnya asupan makanan karena penurunan nafsu makan serta mengarah pada terjadinya kondisi *wasting*.³

Penelitian-penelitian secara potong lintang mengindikasikan defisiensi vitamin A, thiamin (vitamin B1), vitamin B6, folat, vitamin E, riboflavin (vitamin B2), dan vitamin C sering terjadi pada pasien TB aktif.³ Defisiensi mikronutrien dan status nutrisi umum yang buruk pada pasien TB aktif dapat menekan sistem imun *cell-mediated* yang merupakan pertahanan utama *host* untuk melawan bakteri *Mycobacterium*.⁴ Pada pasien TB yang mendapat antioksidan ditemukan status antioksidan meningkat dan terjadi penurunan stres oksidatif.⁵ Pemberian vitamin C sebagai antioksidan dapat mempengaruhi penyembuhan penyakit melalui mekanisme perbaikan fungsi sel T dan menurunkan produksi prostaglandin E2 serta menekan efek radikal bebas.⁶ Suplementasi vitamin C berperan dalam fungsi sistem imun dan pertahanan tubuh, serta melindungi lipid dari proses oksidasi.

Pemberian vitamin C tidak mengganggu kerja obat anti TB (OAT). Pemberian vitamin C menginduksi perkembangan dormansi bakteri TB. Vitamin C juga menimbulkan respons stres asam dan oksidatif serta menginduksi fenotipe toleran isoniazid (INH). Respons ini menunjukkan bahwa vitamin C

memberikan potensi induksi awal 'fenotipe dormansi' dalam kondisi aerobik, dan bakteri dapat menunjukkan adaptasi fisiologis yang serupa dengan yang diamati pada kondisi penipisan O₂ bertahap (hipoksia) serta paparan *nitrite oxide* (NO). Vitamin C menghasilkan banyak tekanan yang menyerupai lingkungan makrofag.⁷ Suatu penelitian tahun 2010 di India mendapatkan bahwa vitamin C bekerja sebagai zat bakteristatik pada *M. tuberculosis* dan menginduksi toleransi obat pada kuman dorman.⁸

Uraian di atas mendasari peneliti untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin C terhadap gambaran foto toraks pada pasien TB paru dalam pengobatan fase intensif di Puskesmas Kota Medan.

METODE

Penelitian ini merupakan studi kuasi eksperimental dengan *purposive sampling*. Desain yang digunakan adalah uji terkontrol acak tersamar tunggal. Penelitian ini dilakukan di Puskesmas Kota Medan, dimulai dari Desember 2017 hingga Mei 2018.

Penelitian ini melibatkan 80 orang pasien TB paru dengan sputum BTA positif. Sampel dibagi dalam 2 kelompok, masing-masing 40 orang dengan pengobatan Kombinasi Dosis Tetap (KDT) ditambah vitamin C dan 40 orang lainnya dengan pengobatan KDT ditambah plasebo. Pada sampel dilakukan pemeriksaan sputum BTA 3 kali DS dan pemeriksaan foto toraks.

Kriteria inklusi sampel adalah pasien TB paru kasus baru, usia 18-65 tahun, pasien patuh dengan pengobatan, pasien kooperatif dan bersedia mengikuti penelitian setelah mendapat penjelasan atau *informed consent*. Kriteria eksklusinya yaitu memiliki riwayat klinis gangguan hati diabetes melitus, diketahui terinfeksi HIV berdasarkan anamnesis, pasien perempuan hamil dan menyusui.

Alat dan bahan yang digunakan adalah paket obat KDT (75mg INH, 150mg Rifampisin, 400mg Pyrazinamid, 275mg Etambutol), vitamin C 500mg tablet dan plasebo (tablet yang memiliki warna dan bentuk yang sama dengan vitamin C).

Data akan dianalisis secara deskriptif untuk mengetahui distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan karakteristiknya, kemudian dilakukan uji T berpasangan untuk menilai perbedaan kadar vitamin C sebelum dan sesudah intervensi. Data yang terkumpul diolah dan dianalisis dengan interval kepercayaan 95% dan kemaknaan $P < 0,05$. *Ethical Clearance* telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran USU, sebelum melakukan penelitian.

HASIL

Berdasarkan perhitungan besar sampel dengan 40 subjek untuk tiap kelompok, pada penelitian ini terdapat 80 pasien TB paru aktif yang berpartisipasi. Setelah dilakukan randomisasi sederhana dilakukan penelitian secara paralel pada masing-masing 40 pasien TB paru mendapat obat Vitamin C + paket OAT serta Plasebo + paket OAT.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik Pasien	Perlakuan		Kontrol	
	N	%	N	%
Jenis Kelamin				
Laki-laki	28	70,0	25	62,5
Perempuan	12	30,0	15	37,5
Usia				
20-40	19	47,5	20	50,0
40-60	18	45,0	17	42,5
>60	3	7,5	3	7,5
Total	40	100	40	100

Tabel 1 menunjukkan karakteristik demografis antara kelompok perlakuan dan kontrol menurut jenis kelamin dan usia. Tampak perbedaan jenis kelamin yang tidak jauh berbeda pada kelompok perlakuan dan kontrol, dengan jenis kelamin laki-laki berjumlah 53 subjek (66%) dan perempuan 27 subjek (34%). Jenis kelamin laki-laki mendominasi pada kedua kelompok. Berdasarkan usia terlihat pada kelompok perlakuan usia 20–40 tahun mendominasi yaitu 19 subjek (47,5%) dan pada kelompok kontrol sebanyak 20 subjek (50%).

Tabel 2 menunjukkan karakteristik luas lesi pada foto toraks di kedua kelompok. Pada penilaian awal luas lesi foto toraks diperoleh sebagian besar subjek memiliki lesi minimal pada 33 dari 80 subjek

(41%), lesi sedang pada 24 dari 80 subjek (30%) dan lesi luas pada 23 pada 80 subjek (29%).

Tabel 2. Perubahan luas lesi pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Kelompok Perubahan Luas Lesi	Lesi Sebelum		Lesi Sesudah	
	N	%	N	%
Hilang	0	0,0	21	52,5
Perlakuan Minimal (Vitamin C)	18	45,0	9	22,5
Sedang	11	27,5	7	17,5
Luas	11	27,5	3	7,5
Kontrol Hilang (Plasebo)	0	0,0	15	37,5
Minimal	15	37,5	12	30,0
Sedang	13	32,5	9	22,5
Luas	12	30,0	4	10,0

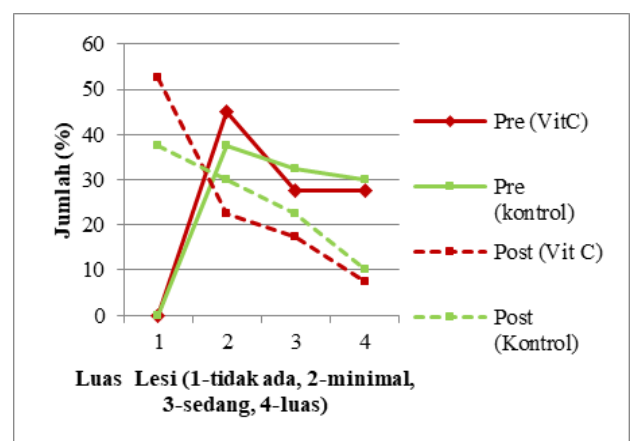
Tabel 3 menunjukkan perubahan luas lesi foto toraks. Pada kelompok pemberian vitamin C terdapat 18 subjek (45%) mengalami perubahan dari lesi minimal ke hilang, sedangkan pada kelompok pemberian plasebo sebanyak 14 subjek (35%) mengalami perubahan dari lesi minimal ke hilang.

Tabel 3. Perubahan luas lesi pada foto toraks subjek penelitian

Perubahan Luas Lesi	Vitamin C	Plasebo	Total
Tidak ada perubahan	3	7,5	7
Minimal → hilang	18	45	14
Sedang → hilang	3	7,5	1
Sedang → minimal	8	20	10
Luas → hilang	0	0	0
Luas → minimal	1	2,5	1
Luas → sedang	7	17,5	7

Pada Gambar 1 terlihat perubahan luas lesi yang dialami pada kedua kelompok, dengan kelompok pemberian vitamin C mengalami perubahan lesi tertinggi (dari lesi minimal ke lesi hilang) yakni 45% dan pada kelompok plasebo 37,5%.

Tabel 4 memperlihatkan hasil analisis perbedaan rerata kadar vitamin C dalam plasma sebelum dan sesudah 8 minggu.



Gambar 1. Perubahan luas lesi (%) pada pasien TB paru dalam pengobatan fase intensif dengan dan tanpa intervensi

Tabel 4. Kadar Vitamin C Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Rerata kadar vitamin C (mg/dL)	Vitamin C + Paket OAT (n=40)	Plasebo + Paket OAT (n=40)
Sebelum Terapi	73,39 (25,53)	74,59 (25,51)
Setelah Terapi	372,84 (36,06)	161,66 (35,79)
Selisih	299,45 (31,56)	87,05 (39,60)
P	0,0001*	0,0001*

Ket: Uji T berpasangan

Dari hasil analisis didapatkan kenaikan kadar vitamin C pada kedua kelompok yaitu kelompok dengan pemberian vitamin C + paket OAT sebesar 299,45 (31,56) dan kelompok plasebo + paket OAT sebesar 87,05 (39,60). Kenaikan kadar vitamin C ini bermakna pada kedua kelompok, tetapi kenaikan kadar vitamin C pada kelompok perlakuan tampak lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini dikelompokkan berdasarkan usia, yang terbanyak pada kelompok usia 20-40 tahun yaitu 39 subjek (48,75%). Data ini menunjukkan bahwa pasien TB paru rerata adalah orang dewasa. Data WHO tahun 2012 melaporkan persentase kelompok usia pasien TB paru BTA positif di Indonesia terdiri dari usia 14-44 tahun sebesar 58,45%, kelompok usia 45-65 tahun sebesar 34,06%, ≥65 tahun sebesar 6,6% dan sisanya usia 0-14 tahun.⁹ Jumlah pasien TB paru lebih tinggi pada kelompok usia tertentu kemungkinan disebabkan oleh proses fisiologis tubuh yang berbeda pada setiap tingkatan usia, seperti peranan interaksi hormon terhadap infeksi TB.

Berdasarkan jenis kelamin subjek penelitian pada kelompok intervensi dan pembandingan, jenis kelamin laki-laki ditemukan lebih banyak dibandingkan perempuan. Beberapa penelitian lain menyatakan bahwa TB pada jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Hal ini disebabkan oleh faktor risiko seperti merokok, pekerjaan dan polusi udara.^{10,11,12} Dari laporan Kemenkes RI tahun 2010 mengenai status kesehatan masyarakat berbasis jenis kelamin, didapatkan bahwa proporsi laki-laki (57%) lebih banyak dari perempuan (43%).¹³ Hasil penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Blanquer dkk¹⁴ tahun 2015 di Spanyol yang

menunjukkan bahwa pasien TB Paru lebih banyak pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan (65% : 35%).² Diketahui bahwa laki-laki sebagai kepala keluarga dan pencari nafkah lebih sering beraktivitas diluar rumah lebih rentan terhadap penularan TB Paru.

Berdasarkan luas lesi pada foto toraks sesuai dengan Tabel 3 terlihat terjadi pengurangan lesi dibanding pada saat awal. Setelah 2 bulan kelompok dengan vitamin C + paket OAT mengalami perbaikan total sebanyak 21 subjek (52,5%) dan kelompok plasebo + paket OAT sebanyak 15 subjek (37,5%). Kelompok dengan pemberian vitamin C mengalami perbaikan lesi foto toraks lebih banyak dibandingkan kelompok dengan pemberian plasebo.

Vitamin C adalah kofaktor enzimatis penting yang terlibat dalam sel *mast*, hambatan epitel dan endotel serta berfungsi penting dalam menjaga integritas jaringan. Vitamin C mempengaruhi respons kekebalan seluler dan humoral serta mengatur fungsi sistem kekebalan bawaan dan adaptif. Vitamin C memiliki efek menguntungkan pada peradangan sel *mast* sistemik. Oleh sebab itu, vitamin C dikaitkan dengan terganggunya imunitas yang dimediasi oleh sel. Ada kemungkinan vitamin C dapat memperbaiki peradangan dan digunakan sebagai senyawa terapi adjuvan dalam beberapa inflamasi. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa kekurangan vitamin C menekan respons sel T sitotoksik, aktivitas sel pembunuh alami/*natural killer* (NK), respons antibakteri dan berperan dalam hipersensitivitas tipe terlambat.¹⁵

Pada penelitian ini kelompok yang tidak diberikan vitamin C juga mengalami peningkatan kadar vitamin C secara bermakna sebelum dan sesudah 2 bulan terapi, namun peningkatan ini ditemukan lebih tinggi pada kelompok yang diberikan suplementasi vitamin C. Peningkatan yang ditemukan pada pasien yang tidak diberikan suplementasi vitamin C ini mungkin disebabkan oleh konsumsi vitamin C yang didapat dari makanan sehingga kadar vitamin C juga turut meningkatkan.

Vitamin C berperan dalam menjaga dan memperkuat imunitas terhadap infeksi. Vitamin C

berperan penting dalam sintesis kolagen, karnitin dan norepinefrine. Pada tubuh, vitamin C terdapat di banyak jaringan, termasuk di darah dan leukosit. Di dalam tubuh, vitamin C berfungsi penting dalam beberapa proses metabolisme tubuh, antara lain: 1) sebagai kofaktor sejumlah reaksi hidroksilasi, 2) katalisator NO degradasi heparin sulfat, 3) homeostasis redoks pada proses respirasi mitokondria melalui reaksi fenton.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah belum ada penelitian pembandingan mengenai pengaruh pemberian vitamin C terhadap gambaran foto toraks pada pasien TB paru fase intensif. Jumlah subjek penelitian yang memiliki lesi luas hanya sebesar 7,5% sehingga kurang dapat menggambarkan manfaat suplementasi vitamin C secara umum pada pasien TB paru dengan lesi luas. Diperlukan penelitian lanjutan menggunakan jumlah subjek dengan lesi luas yang lebih banyak. Selain hal-hal tersebut, asupan gizi pada pasien yang tidak diberikan vitamin C tidak diketahui secara detail padahal kelompok tersebut juga mengalami kenaikan kadar vitamin C yang bermakna.

KESIMPULAN

Terdapat pengaruh pemberian vitamin C terhadap gambaran foto toraks pada pasien TB paru BTA positif dengan terapi OAT fase intensif di kota Medan. Kelompok dengan pemberian vitamin C mengalami perbaikan gambaran foto toraks lebih banyak dibandingkan dengan kelompok plasebo.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan RI. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015. p.160,162,167. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/profil-kesehatan-Indonesia-2015.pdf>
2. USAID, Africa's Health for 2010. Nutrition and tuberculosis: a review of the literature and considerations for TB control programs. Washington DC: Agency for International Development, 2008.
3. Grobler L, Nagpal S, Sudarsanam TD, Sinclair D. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;6.
4. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8:286–98.
5. Vilchèze C, Hartman T, Weinrick B, Jacobs WR. Mycobacterium tuberculosis is extraordinarily sensitive to killing by a vitamin C-induced Fenton reaction. Nat Commun. 2013;4:1881.
6. Pawar BD, Suryakar AN, Khandelwal AS. Effect of micronutrients supplementation on oxidative stress and antioxidant status in pulmonary tuberculosis. Biomedical Research. 2011;22:455-9.
7. Sikri K, Batra SD, Nandi M, Kumari P, Taneja NK, et al. The pleiotropic transcriptional response of Mycobacterium tuberculosis to vitamin C is robust and overlaps with the bacterial response to multiple intracellular stresses. Microbiology. 2015;161:739–53.
8. Taneja NK, Dhingra S, Mittal A, Naresh M, Tyagi JS. Mycobacterium tuberculosis transcriptional adaptation, growth arrest and dormancy phenotype development is triggered by vitamin C. PLoS ONE. 2010;5:1-13.
9. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI (InfoDATIN). TUBERKULOSIS: Temukan Obati Sampai Sembuh. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI, 2012.
10. Selvaraj P, Vidyarani M, Alagarasu K, Anand SP, Narayanan PR. Regulatory role of promoter and 3' UTR variants of vitamin D receptor gene on cytokine response in pulmonary tuberculosis. J Clin Immunol. 2008;28:306-13.
11. Haddad MD, Mitruka K, Oeltmann JE, Johns EB, Navin TR. Characteristics of tuberculosis cases that started outbreaks in the United States, 2002–2011. Emerg Infect Dis. 2015;21:508-10.

12. Allotey P, Gyapong M. Gender in tuberculosis research. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12:831-6.
13. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar: RISKESDAS 2010. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2010.
14. Blanquer R, Rodrigo T, Casals M, Ruiz Manzano J, García-García JM, et al. Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en spaña durante 2010–2011: Estudio RETUBES. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:24-30.
15. Pacier C, Martirosyan DM. Vitamin C: optimal dosages, supplementation and use in disease prevention. *Functional Foods in Health and Disease.* 2015;5:89-107.