

The Association of Vitamin D Levels with Monocyte-to-Lymphocyte-Ratio in Pulmonary Tuberculosis Patients

Kadek Nandita Nugraha^{1*}, Indana Eva Ajmala², Bayu Tirta Dirja³, Marie Yuni Andari⁴

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Kota Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

²Bagian Ilmu Penyakit Paru, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Kota Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

³Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Kota Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

⁴Bagian Ilmu Penyakit Mata, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Kota Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : October 20th, 2024

Revised : November 10th, 2024

Accepted : November 28th, 2024

*Corresponding Author:

Kadek Nandita Nugraha,
Program Studi Pendidikan
Dokter, Fakultas Kedokteran
dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Mataram, Kota
Mataram, Nusa Tenggara
Barat, Indonesia;

Email:

nanditanugraha4@gmail.com

Abstract: One of the conditions associated with pulmonary tuberculosis (TB) is low vitamin D levels. Vitamin D has a role in stimulating antimicrobial peptides in various immune cells to create optimal immune function. Immune function is closely related to pulmonary TB pathophysiology, especially hematology changes. This makes the monocyte-lymphocyte ratio (MLR) a novel, affordable, and easy-to-perform inflammatory marker in pulmonary TB disease. This study aimed to determine whether there is a relationship between vitamin D levels and monocyte-lymphocyte ratio in patients with pulmonary tuberculosis at West Nusa Tenggara Provincial Hospital. This study was cross-sectional. The study subjects were all pulmonary TB patients in the period 2023-2024 in the inpatient installation who met the inclusion and exclusion criteria. Statistical analysis was performed using the Spearman rho correlation test. There were 43 samples in total, the majority of which were male (53.5%), in the productive age range of 18-64 years (74.4%), and body mass index in the underweight category (46.5%). The status category of vitamin D levels in patients was divided into deficiency (<20 ng/mL) (69.8%), insufficiency (21-29 ng/mL) (20.9%), normal (30-100 ng/mL) (9.3%), and toxicity (>100 ng/mL) (0%). The monocyte-lymphocyte ratio (MLR) level from the patient's blood test results obtained a median of 0.66 with a minimum-maximum of 0.15-6.09. The results of statistical analysis obtained a p-value of >0.05. There is no significant relationship between vitamin D levels and monocyte-lymphocyte ratio in pulmonary tuberculosis patients at West Nusa Tenggara Provincial Hospital.

Keywords: MLR, pulmonary TB, vitamin D.

Pendahuluan

Mycobacterium tuberculosis (MTB) adalah bakteri penyebab TB yang dapat menyebar melalui udara. TB biasanya menyerang paru-paru tetapi dapat menyerang organ lainnya seperti otak, ginjal, dan tulang (Khan et al., 2019). MTB biasanya menginfeksi sel-sel di paru-paru, seperti makrofag alveolar, sel epitel, dan sel dendritik. (Moule and Cirillo, 2020). Fungsi imunitas bawaan dan imunitas

adaptif sangat berperan penting dalam perjalanan penyakit TB. Droplets masuk ke saluran respirasi dan dihadang oleh sel goblet pengekskresi mukus sebagai pertahanan lini pertama. Jika bakteridapat melewati pertahanan tersebut, mekanisme imunitas bawaan akan mulai berperan (Luies and du Preez, 2020).

Monosit menjadi salah satu bagian yang berperan dalam imunitas bawaan. Monosit akan berdiferensiasi menjadi sel dendritik dan makrofag yang menjadi penghubung dalam

imunitas bawaan dan adaptif. (Li *et al.*, 2021). Limfosit memiliki peran dalam menjalankan sistem imunitas adaptif. Limfosit yang telah diaktivasi oleh APC akan memulai melawan infeksi MTB. Limfosit dalam darah dapat dibagi menjadi 3 subset, yaitu limfosit T, limfosit B, dan *natural killer (NK) cell*. Limfosit T memiliki proporsi sebesar 65% dari total jumlah limfosit dan menjadi efektor imunitas yang paling penting (An *et al.*, 2022).

Diketahui pada TB dapat menyebabkan berbagai perubahan keadaan hematologi, seperti perubahan pada jumlah monosit dan limfosit (Adane *et al.*, 2022). Rasio monosit terhadap limfosit (MLR) adalah sebuah parameter baru dalam hematologis dan inflamasi. Nilai MLR didapat melalui pembagian jumlah absolut monosit dengan jumlah absolut limfosit (Cheng *et al.*, 2020). Sebuah penelitian mengenai MLR dilakukan kepada 151 pasien aktif TB dan 129 kelompok kontrol. Dari penelitian tersebut menghasilkan pasien aktif TB secara signifikan memiliki MLR lebih tinggi daripada kelompok kontrol (Wang *et al.*, 2019). Kemudian, dari sebuah studi meta-analisis dilakukan untuk mengetahui keakuratan MLR sebagai diagnosis dan pemantauan TB. Dari studi tersebut, secara umum MLR dianggap biomarker penting dalam mendiagnosis dan memantau pengobatan TB (Adane *et al.*, 2022).

Vitamin D memiliki peran penting dalam melawan infeksi TB. Paparan antigen akan mengaktivasi makrofag dan monosit untuk menghasilkan 1,25(OH)₂D yang menginduksi produksi *cathelicidin*. *Cathelicidin* merupakan peptida antibakteri yang berperan dalam membunuh agen infeksi seperti MTB. Peptida ini bekerja melawan infeksi bakteri dan jamur dengan cara merusak stabilitas dari membran mikroba (Charoenngam and Holick, 2020).

Beberapa studi klinis yang telah dilakukan mengenai kadar vitamin D dan MLR pada pasien TB paru. Studi tersebut memperlihatkan bagaimana peran kadar vitamin D dalam membantu sistem imunitas dan MLR sebagai biomarker keadaan imunitas host (Sassi *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2019; Charoenngam and Holick, 2020; Cheng *et al.*, 2020). Namun, belum ada penelitian menunjukkan hasil secara langsung mengenai hubungan kadar vitamin D dengan MLR pada pasien TB paru. Mengingat hal tersebut serta belum adanya laporan studi yang menganalisis hubungan antara kadar

vitamin D dengan rasio monosit limfosit pada pasien TB paru di Indonesia khususnya di NTB, maka penulis melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan kadar vitamin D dengan rasio monosit limfosit pada pasien tuberkulosis paru.

Bahan dan Metode

Jenis penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain potong lintang. Penelitian potong lintang adalah jenis penelitian yang mengukur variabel hanya satu kali pada suatu saat. Oleh karena itu, pada penelitian ini peneliti ingin mengetahui hubungan kadar vitamin D dengan rasio monosit limfosit pada pasien tuberkulosis paru di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat dalam satu waktu.

Waktu dan tempat

Penelitian dilaksanakan pada bulan April 2023 hingga Januari 2024 di RSUD Provinsi NTB.

Sampel penelitian

Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien TB paru di RSUD Provinsi NTB pada instalasi rawat inap bulan April 2023-Januari 2024 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *consecutive sampling* yaitu mengikutkan semua pasien yang memenuhi kriteria seleksi dalam penelitian. Kriteria inklusi adalah Pasien berusia ≥ 18 tahun dan pasien TB paru yang belum mendapat OAT atau sudah mendapat OAT < 1 bulan, sedangkan kriteria eksklusi ialah Pasien HIV, pasien dengan gangguan sumsum tulang, ibu hamil atau menyusui, nilai SGOT/SGPT lebih dari 3x batas atas normal karena gangguan hati dapat mengganggu metabolisme vitamin D, dan pasien yang sedang mengonsumsi vitamin D atau vitamin D analog untuk alasan apapun. Variabel penelitian

Variabel independen dan dependen

Variabel independen adalah kadar vitamin D pasien TB paru di RSUD Provinsi NTB. Variabel dependen adalah Kadar MLR pasien TB paru di RSUD Provinsi NTB

Penyiapan sampel

Penelitian ini kadar serum vitamin D diukur dengan metode *Electro-*

chemiluminescence immunoassay (ECLIA) di Laboratorium Prodia. Sampel darah vena pasien diambil ketika baru menjalani rawat inap. Kadar vitamin D yang diukur adalah vitamin D 25-OH yang disimpan dalam darah. Data kadar monosit dan limfosit didapatkan dari rekam medis pasien sejak awal masuk rumah sakit. Nilai MLR didapat dari pembagian jumlah absolut monosit dengan jumlah absolut limfosit Peningkatan MLR berbanding lurus terhadap tingkat inflamasi pasien.

Analisis data

Uji data univariat dibutuhkan untuk analisis satu variabel dalam mengidentifikasi karakteristiknya. Hasil yang diperoleh akan dianalisis menggunakan SPSS. Uji data bivariat digunakan untuk menganalisis hubungan antara variabel dependen dan independen untuk melihat kadar serum vitamin D dengan rasio monosit limfosit pasien TB paru. Tipe variabel yang digunakan dalam penelitian ini yaitu variabel ordinal-numerik yang akan diuji menggunakan uji korelasi Spearman rho.

Hasil dan Pembahasan

Hasil uji univariat

Selama periode bulan April 2024 - Januari 2024 diperoleh responden yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 43 responden di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat. Tabel 2 memperlihatkan distribusi subjek berdasarkan kategori kadar vitamin D. Subjek didominasi oleh kategori defisiensi vitamin D diikuti kategori insufisiensi, dan normal. Tabel 1 memperlihatkan karakteristik umum subjek pada penelitian. Subjek mayoritas berusia produktif dan didominasi berjenis kelamin pria. Kemudian, berdasarkan kategori indeks massa tubuh didominasi kategori *underweight*.

Tabel 3 memperlihatkan distribusi nilai MLR pada pasien TB paru. analisis distribusi data numerik dari variabel responden didapatkan terdistribusi tidak normal sehingga dimasukkan dalam median dan minimum-maksimum. Tabel 4 memperlihatkan hasil uji normalitas data numerik darah pasien TB paru. Jenis uji yang digunakan adalah uji Shapiro-Wilk karena jumlah subjek kurang dari 50 responden. Hasil uji normalitas didapatkan *p-value* sebesar 0,000 ($p < 0,05$). Hal ini menggambarkan data MLR terdistribusi secara tidak normal.

Tabel 1. Karakteristik Pasien TB Paru di RSUD

Provinsi NTB		
Karakteristik	Frekuensi (N)	Persentase (%)
Usia		
Produktif (18-64 tahun)	32	74.4
Nonproduktif (>64 tahun)	11	25.6
Jenis Kelamin		
Laki-laki	23	53.5
Perempuan	20	46.5
Kategori Indeks Massa Tubuh		
<i>Underweight</i>	20	46.5
Normal	17	39.5
<i>Overweight</i>	4	9.3
Obesitas 1	2	4.7
Obesitas 2	-	-

Tabel 2. Hasil Laboratorium Vitamin D Pasien TB Paru di RSUD Provinsi NTB

Hasi Lab Vitamin D	Frekuensi (N)	Persentase (%)
Defisiensi	30	69.8
Insufisiensi	9	20.9
Normal	4	9.3
Toksistas	-	-

Tabel 3. Hasil Laboratorium Darah Pasien TB Paru di RSUD Provinsi NTB

Hasi Lab Darah	Median	Minimum	Maksimum
Leukosit	11800/u L	3360/uL	25350/uL
Monosit	840/uL	210/uL	2170/u L
Limfosit	1390/uL	40/uL	4240/u L
Rasio			
Monosit	0.66	0.15	6.09
Limfosit (MLR)			

Profil karakteristik, vitamin D, kadar MLR pasien TB paru RSUD Provinsi NTB

Tabel 4. Hasil uji normalitas data

Variabel	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	p-value
Leukosit	0.945	43	0.038
Monosit	0.926	43	0.008
Limfosit	0.935	43	0.018
Rasio	0.439	43	0.000
Monosit			
Limfosit			

Tabel 5. Hubungan kadar vitamin D dengan kadar MLR pada pasien TB paru di RSUD Provinsi NTB

Hubungan	p-value	rhitung
Kadar Vitamin D dengan kadar MLR	0.125	-0,237

Pembahasan

Hasil uji bivariat

Hasil analisis bivariat menggunakan uji Spearman's *rho* didapatkan $p = 0,125$ lebih besar dari yang ditetapkan yaitu $> 0,05$. Hal ini bermakna tidak terdapat hubungan signifikan antara kadar vitamin D dengan kadar MLR pada pasien TB paru di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat. Kemudian, pada koefisien korelasi (r) telah didapatkan $-0,237$ yang bermakna hubungan kadar vitamin D dengan kadar MLR pada pasien TB paru di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat memiliki korelasi di tingkat lemah dengan arah hubungan negatif.

Hasil penelitian ini, lebih dari setengah responden berusia produktif. Pada penelitian yang dilakukan oleh *Fitriani et al.* pada tahun 2021 di RSUD Talang Ubi, Sumatera Selatan, responden dengan usia produktif (15-65 tahun) mendominasi sebesar 57,4% (*Fitrianti et al.*, 2022). Kemudian, penelitian lain yang dilakukan di Puskesmas Cibadak, Sukabumi, menunjukkan hasil responden usia produktif sebesar 90,8% (*Agustian and Masria*, 2022). Hal ini dapat dikaitkan dengan usia produktif memungkinkan seseorang dapat berinteraksi sosial dengan banyak orang di lingkungan yang memudahkan penularan TB (*Agustian and Masria*, 2022; *Fitriant et al.*, 2022).

Hasil karakteristik berupa jenis kelamin, laki-laki menjadi responden dengan jumlah lebih banyak daripada perempuan. Hal serupa juga terlihat pada penelitian yang dilakukan di Tamil Nadu, India dengan responden laki-laki sebanyak 76% (*Daley et al.*, 2015). Beberapa penelitian di Indonesia juga menunjukkan karakteristik yang serupa. Penelitian yang dilakukan di Puskesmas Bangetayu, Semarang menunjukkan responden didominasi oleh laki-laki (*Kuncara et al.*, 2023). Kemudian, penelitian yang dilakukan pengambilan sampel di beberapa puskesmas Kota Medan menunjukkan responden laki-laki mendominasi sebesar 64% (*Lubis et al.*, 2017). Hal ini dapat dikaitkan dengan mobilitas yang tinggi pada kegiatan laki-laki sehingga mempunyai peluang lebih besar untuk tertular TB (*Kuncara et al.*, 2023).

Berdasarkan indeks massa tubuh, mayoritas responden berada pada kelompok *underweight* dengan persentase sebesar 46,5%.

Hal ini terdapat kemiripan dengan penelitian di Puskesmas Bangun Ruba, Riau, yang didominasi oleh kelompok kurus ($IMT < 18,5$) (*Aryani et al.*, 2023). Penelitian di Rumah Sakit Umum Sultan Sulaiman, Sumatera Utara, juga menunjukkan hal serupa dimana responden kelompok $IMT < 18,5$ didapat sebesar 63,33% (*Sahara, Sartini and Nugrahalia*, 2017). Keadaan ini dihubungkan dengan keadaan kekurangan gizi akan memengaruhi imunitas tubuh sehingga menjadi faktor risiko terhadap penyakit infeksi seperti TB (*Sahara et al.*, 2017; *Aryani et al.*, 2023).

Hasil penelitian ini, kadar vitamin D pada pasien TB paru di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat mayoritas dengan keadaan defisiensi. Keadaan yang serupa ditemukan pada penelitian di tahun 2021 yang dilakukan oleh *Jaimni et al* dengan jumlah defisiensi vitamin D pada pasien TB paru sebesar 54% (*Jaimni et al.*, 2021). Penelitian di Indonesia juga menunjukkan keadaan yang serupa, seperti penelitian yang dilakukan di Kota Semarang, Jawa Tengah menunjukkan defisiensi vitamin D pada pasien TB paru sebesar 76,7% (*Kuncara et al.*, 2023). Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh *Kuncara et al*, pada tahun 2024, menunjukkan hal serupa dengan mayoritas keadaan defisiensi vitamin D pada pasien TB paru (*Kuncara and Najiah*, 2024). Defisiensi vitamin D sering kali dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi terhadap penyakit infeksi, termasuk tuberkulosis paru (*Huang et al.*, 2016; *Kuncara and Najiah*, 2024).

Keadaan defisiensi vitamin D pada pasien TB paru dapat dipengaruhi beberapa hal. Mulai dari kurangnya asupan nutrisi dari sumber makanan kaya vitamin D seperti ikan, susu, dan produk difortifikasi hingga kebiasaan kurangnya aktivitas di luar ruangan, berpakaian panjang, dan pemakaian tabir surya yang menyebabkan kurangnya paparan sinar ultraviolet B dari sinar matahari (*Kuncara and Najiah*, 2024).

Hasil penelitian ini, kadar MLR pasien TB paru di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat memiliki nilai median 0,66 dengan nilai minimum-maksimum 0,15-6,09. Pada penelitian yang dilakukan oleh *Wang et al*, kadar MLR pasien TB paru memiliki rata-rata 0,45 (*Wang et al.*, 2019). Kemudian, penelitian yang dilakukan pada pasien TB paru di Rumah Sakit Al Islam Bandung Indonesia menunjukkan rata-rata kadar MLR sebesar 0,48 dengan nilai minimum-maksimum 0,17-1,4 (*Ilham et al.*, 2020). Pada

pasien dengan TB aktif, MLR memiliki korelasi yang signifikan dengan meningkatnya jumlah monosit dan menurunnya jumlah limfosit, yang mengindikasikan bahwa perubahan MLR dipengaruhi oleh kedua faktor tersebut (La Manna *et al.*, 2017).

Pasien TB paru di RSUD Provinsi NTB memiliki median yang lebih tinggi daripada 2 penelitian sebelumnya dapat dikaitkan dengan faktor karakteristik sampel. Dalam penelitian ini, sampel pasien TB paru ada yang memiliki keadaan diabetes melitus tipe 2. Keadaan tersebut dapat meningkatkan jumlah monosit yang lebih tinggi daripada pasien TB paru tanpa diabetes melitus tipe 2 sehingga ada kemungkinan akan meningkatkan kadar MLR (Cheng *et al.*, 2020). Keadaan kadar MLR lebih tinggi pada pasien TB paru di RSUD Provinsi NTB menggambarkan bahwa keparahan inflamasi pada pasien lebih berat daripada 2 penelitian sebelumnya. Dari beberapa penelitian, terdapat perbedaan jumlah nilai *cut-off* MLR pasien TB paru sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan nilai *cut-off* yang dapat digunakan secara universal.

Pembahasan Hubungan Kadar Vitamin D terhadap MLR pasien TB paru RSUD Provinsi NTB

Keadaan defisiensi vitamin D sering dikaitkan dengan kejadian TB paru. Pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Sidahmed *et al.*, pada tahun 2016, keadaan defisiensi vitamin D memiliki hubungan signifikan dengan kejadian TB paru. Selain itu, defisiensi vitamin D juga memperburuk progresi TB paru yang ditunjukkan dari peningkatan jumlah basil tahan asam (Sidahmed *et al.*, 2020). Dalam penelitian ini dan sebuah meta-analisis bersinergi menyatakan vitamin D menjadi faktor risiko terjadinya TB paru (Huang *et al.*, 2016; Sidahmed *et al.*, 2020). Hal ini terjadi karena pasien yang telah selesai pengobatan TB masih memiliki kadar vitamin D yang rendah dibanding kontrol tanpa TB (Huang *et al.*, 2016).

Vitamin D memiliki peran dalam respon imun bawaan untuk mengatasi ancaman mikroba. Ketika terjadi infeksi, ekspresi CYP27B1 pada sel-sel imunitas akan memproduksi hormon 1,25(OH)₂D dari 25(OH)D di lokasi infeksi sehingga terjadi ekspresi gen peptida antimikroba, terutama *cathelicidin* LL-37 dan beta defensin (Kearns and Tangpricha, 2014). Selain itu, 1,25(OH)₂D

merangsang autofagi yang menjadi mekanisme penting dalam infeksi patogen seperti *M. tuberculosis* (MTB) (Ismailova and White, 2022). MTB yang masuk ke dalam tubuh akan dilawan oleh sistem imunitas bawaan. Pada respon inflamasi akibat infeksi MTB, makrofag dan neutrofil akan melakukan perlawanan dengan fagositosis serta pelepasan berbagai sitokin, seperti TNF- α dan IFN- γ .

Sitokin yang dilepaskan akan memanggil limfosit T ke tempat infeksi dan melepas sitokin untuk memanggil lebih banyak makrofag. Respon imunitas ini akan menghasilkan reaksi hipersensitivitas tipe IV, pelepasan IFN- γ lebih lanjut, dan pembentukan granuloma (Luies and du Preez, 2020; Maison, 2022). Komponen dinding sel MTB yang mengandung asam mikolat menyebabkan protein lisozim dan fagositosis tidak berfungsi maksimal (Luies and du Preez, 2020; Todar, 2020). Hal tersebut menyebabkan pemanggilan berbagai leukosit, seperti monosit, limfosit, neutrofil, dan sel dendritik, akibat sitokin untuk membentuk granuloma (Maison, 2022). Granuloma yang stabil akan menahan MTB untuk menjadi aktif. Namun, lemahnya sistem imunitas akan mengganggu integritas granuloma dan memicu TB aktif yang bergejala (Luies and du Preez, 2020).

Patofisiologinya, infeksi MTB melibatkan berbagai sel-sel inflamasi, seperti limfosit, neutrofil, dan monosit. Respon inflamasi di jaringan paru berkontribusi pada tingkat keparahan penyakit pada pasien TB paru (Liu *et al.*, 2018; Adane *et al.*, 2022). Rasio monosit limfosit (MLR) merupakan salah satu parameter terbaru inflamasi yang dikaitkan dengan penyakit yang melibatkan respon inflamasi sistemik, seperti pneumonia (Cheng *et al.*, 2020). Pada sebuah meta-analisis, MLR menjadi biomarker penting dalam identifikasi dan prognostik TB. Penurunan MLR menunjukkan penurunan peradangan pada pasien TB yang telah menerima pengobatan (Adane *et al.*, 2022).

Beberapa penelitian menyebutkan status kadar vitamin D 25-OH berkaitan dengan beberapa parameter inflamasi. Penelitian yang dilakukan di Belanda menyebutkan terdapat hubungan signifikan dengan regresi arah negatif pada kadar vitamin D 25-OH terhadap kadar *c-reactive protein* pada pasien penyakit inflamasi (Kruit and Zanen, 2016). Hasil penelitian Kaya *et al.*, (2018), keadaan defisiensi vitamin D pada

pasien diabetes melitus tipe 2 memiliki kadar laju endap darah (LED) yang lebih tinggi daripada sufisiensi vitamin D dan vitamin D memiliki hubungan signifikan dengan arah negatif terhadap LED (Tezcan *et al.*, 2018).

Penyakit TB paru, penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al* menyatakan terdapat hubungan korelasi negatif antara serum vitamin D 25-OH terhadap kadar TNF- α (Qiuzhen Wang *et al.*, 2019). Saat ini belum ada studi yang mengevaluasi interaksi antara vitamin D dan MLR pada pasien TB paru. Oleh karena itu, dalam penelitian ini peneliti mencoba menggunakan parameter inflamasi baru, terjangkau, dan mudah dilakukan pada pasien TB paru yaitu MLR.

Penelitian ini menghasilkan hubungan korelasi negatif tidak signifikan antara vitamin D dengan kadar MLR pada pasien TB paru di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat. Hal ini dapat dilihat dari hasil uji spearman's *rho* dengan *p-value* > 0,05. Hal ini bertolak belakang terhadap beberapa penelitian disebutkan sebelumnya yang menyatakan terdapat hubungan antara kadar serum vitamin D terhadap berbagai jenis kadar parameter inflamasi, terutama pada pasien TB paru.

Hubungan yang serupa pada penelitian ini antara vitamin D dengan penanda inflamasi di pasien TB paru juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Balcells *et al* di tahun 2017. Pada penelitian tersebut terjadi peningkatan penanda inflamasi dan defisiensi vitamin D pada pasien TB paru, tetapi tidak terdapat hubungan signifikan di antara kedua hal tersebut. Hal ini mungkin dapat dijelaskan dalam perluasan dan keparahan penyakit TB (Balcells *et al.*, 2017). Dalam patogenesisnya, imunitas host menjadi faktor penting yang terlibat di berbagai jalur, salah satunya adalah respon inflamasi (Luies and du Preez, 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Liu *et al* menunjukkan terdapat hubungan negatif signifikan antara indeks massa tubuh terhadap beberapa penanda inflamasi seperti rasio neutrofil limfosit (NLR), rasio monosit limfosit (MLR), dan rasio platelet limfosit (PLR). Pasien dengan masalah gizi memiliki jumlah monosit, neutrofil, dan limfosit total dalam darah tepi yang lebih rendah, yang menyebabkan peningkatan yang signifikan pada NLR, MLR, dan PLR. Temuan ini menunjukkan bahwa gangguan fungsi kekebalan pada pasien TB yang berisiko kekurangan gizi mungkin berhubungan dengan

penurunan jumlah limfosit total. Ini juga bisa menjelaskan mengapa pasien yang berisiko mengalami masalah gizi cenderung memiliki keadaan yang lebih buruk (Liu *et al.*, 2022).

Keberadaan pasien TB paru yang disertai diabetes melitus tipe 2 pada penelitian ini diduga dapat memengaruhi dari kadar MLR. Penelitian oleh Chen *et al* tahun 2022 menemukan bahwa pasien TB paru dengan diabetes melitus tipe 2 memiliki kadar monosit lebih banyak daripada pasien TB paru tanpa diabetes melitus tipe 2 (Chen *et al.*, 2022). Hal ini tentu memengaruhi dari kadar MLR karena kadar MLR berkorelasi signifikan terhadap meningkatnya jumlah monosit dan menurunnya jumlah limfosit (La Manna *et al.*, 2017).

Meskipun pada penelitian ini vitamin D tidak terdapat hubungan signifikan terhadap kadar MLR pada pasien TB paru, bukan berarti vitamin D tidak memiliki manfaat dalam proses pengobatan TB paru. Dalam sebuah studi, pemberian vitamin D selama terapi obat anti-TB menunjukkan peningkatan jumlah limfosit dan penurunan CRP pada pasien TB paru (Chandra *et al.*, 2024). Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai potensi vitamin D untuk mempercepat perbaikan respons inflamasi dan klinis pasien TB paru.

Kesimpulan

Tidak ditemukan adanya hubungan signifikan antara kadar vitamin D dengan rasio monosit limfosit pada pasien tuberkulosis paru di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat. Hal ini terjadi diduga variasi tingkat keparahan dan progresivitas TB paru pasien dapat memengaruhi respon penanda inflamasi MLR. Vitamin D pada pasien tuberkulosis paru didominasi kategori defisiensi diduga dipengaruhi faktor asupan nutrisi dan kebiasaan yang memengaruhi durasi paparan sinar matahari dari sampel pasien TB paru. Rasio monosit limfosit pasien tuberkulosis paru berbanding lurus terhadap keparahan inflamasi pada pasien. Penelitian ini sampel pasien TB paru diabetes melitus tipe 2 mungkin meningkatkan rata-rata kadar MLR sampel

Ucapan Terima Kasih

Penulis ucapkan terima kasih kepada Bagian Ilmu Penyakit Paru Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram karena

telah mendukung pendanaan agar terlaksananya penelitian ini.

Referensi

- Adane, T., Melku, M., Ayalew, G., Bewket, G., Aynalem, M. and Getawa, S., (2022). Accuracy of monocyte to lymphocyte ratio for tuberculosis diagnosis and its role in monitoring anti-tuberculosis treatment: Systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 101(44), p.e31539. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031539>.
- Agustian, M.D. and Masria, S., (2022). Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Tingkat Pendidikan dengan Kejadian TB Paru di Wilayah Kerja Puskesmas Cibadak Kabupaten Sukabumi. *Medical Science*, 2(1).<https://doi.org/10.29313/bcsms.v2i1.2256>
- An, H., Bai, X., Liang, J., Wang, T., Wang, Z., Xue, Y., Liu, Y., Wang, L. and Wu, X., (2022). The relationship between absolute counts of lymphocyte subsets and clinical features in patients with pulmonary tuberculosis. *The Clinical Respiratory Journal*, 16(5), pp.369–379. <https://doi.org/10.1111/crj.13490>.
- Balcells, M.E., García, P., Tiznado, C., Villarroel, L., Scioscia, N., Carvajal, C., Zegna-Ratá, F., Hernández, M., Meza, P., González, L.F., Peña, C. and Naves, R., (2017). Association of vitamin D deficiency, season of the year, and latent tuberculosis infection among household contacts. *PLOS ONE*, 12(4), p.e0175400. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175400>.
- Charoenngam, N. and Holick, M.F., (2020). Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*, 12(7), p.2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>.
- Chen, H., Su, L., Bao, J., Zhang, K., Li, Y. and Mao, E., (2022). The impact of pulmonary tuberculosis on immunological and metabolic features of diabetic patients. *Frontiers in Immunology*, 13, p.973991. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.973991>.
- Cheng, H.-R., Song, J.-Y., Zhang, Y.-N., Chen, Y.-B., Lin, G.-Q., Huang, G.-Q., He, J.-C. and Wang, Z., (2020). High Monocyte-To-Lymphocyte Ratio Is Associated With Stroke-Associated Pneumonia. *Frontiers in Neurology*, 11, p.575809. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.575809>.
- Daley, P., Jagannathan, V., John, K.R., Sarojini, J., Latha, A., Vieth, R., Suzana, S., Jeyaseelan, L., Christopher, D.J., Smieja, M. and Mathai, D., (2015). Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 15(5), pp.528–534. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70053-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70053-8).
- Fitrianti, T., Wahyudi, A. and Murni, N.S., (2022). Analisis Determinan Kejadian Tuberkulosis Paru. *Jurnal 'Aisyiyah Medika*, [online] 7(1). <https://doi.org/10.36729/jam.v7i1.782>.
- Huang, S.-J., Wang, X., Liu, Z.-D., Cao, W.-L., Han, Y., Ma, A.-G. and Xu, S.-F., (2016). Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume11, pp.91–102. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S79870>.
- Ilham, M., Triyani, Y. and Muflihah, H., (2020). Hubungan Perubahan Rasio Monosit Limfosit dengan Konversi Apus Sputum Basil Tahan Asam (BTA) Setelah Pengobatan Fase Intensif Tuberkulosis Paru. 6(1). <https://karyailmiah.unisba.ac.id/index.php/dokter/article/view/21392/pdf>
- Ismailova, A. and White, J.H., (2022). Vitamin D, infections and immunity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 23(2), pp.265–277. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09679-5>.
- Jaimni, V., Shasty, B.A., Madhyastha, S.P., Shetty, G.V., Acharya, R.V., Bekur, R. and Doddamani, A., (2021). Association of Vitamin D Deficiency and Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. *Pulmonary Medicine*, 2021, pp.1–6. <https://doi.org/10.1155/2021/5285841>.
- Kearns, M.D. and Tangpricha, V., (2014). The role of vitamin D in tuberculosis. *Journal of Clinical & Translational*

- Endocrinology*, 1(4), pp.167–169.
<https://doi.org/10.1016/j.jcte.2014.08.002>.
- Khan, M.K., Islam, M.N., Ferdous, J. and Alam, M.M., (2019). An Overview on Epidemiology of Tuberculosis. *Mymensingh medical journal: MMJ*, 28(1), pp.259–266. doi: 10.5578/mb.27784.
- Kruit, A. and Zanen, P., (2016). The association between vitamin D and C-reactive protein levels in patients with inflammatory and non-inflammatory diseases. *Clinical Biochemistry*, 49(7–8), pp.534–537. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.01.002>.
- Kuncara, R.B., Istiqomah, A., Hartono, R. and Priyatno, D., (2023). Hubungan Kadar Vitamin D3 Dengan Derajat Kepositifan BTA Pada Penderita Tuberkulosis Paru. 12. [https://eresources.poltekkes-smg.ac.id/storage/journal/Jurnal-Analisis-Kesehatan/Vol-12,-No-2-\(2023\)-Jurnal-Analisis-Kesehatan/0aaef7fc3287369a939568ff3d1644c3b.pdf](https://eresources.poltekkes-smg.ac.id/storage/journal/Jurnal-Analisis-Kesehatan/Vol-12,-No-2-(2023)-Jurnal-Analisis-Kesehatan/0aaef7fc3287369a939568ff3d1644c3b.pdf)
- Kuncara, R.B. and Najiah, D.Z., (2024). Differences in Vitamin D3 Levels in Pulmonary Tuberculosis Patients Before and After One Month of Anti-Tuberculosis Drug Therapy. *Jaringan Laboratorium Medis*, 6(1), pp.18–25. <https://doi.org/10.31983/jlm.v6i1.11379>.
- La Manna, M.P., Orlando, V., Dieli, F., Di Carlo, P., Cascio, A., Cuzzi, G., Palmieri, F., Goletti, D. and Caccamo, N., (2017). Quantitative and qualitative profiles of circulating monocytes may help identifying tuberculosis infection and disease stages. *PLOS ONE*, 12(2), p.e0171358. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171358>.
- Li, Y., Deng, Y. and He, J., (2021). Monocyte-related gene biomarkers for latent and active tuberculosis. *Bioengineered*, 12(2), pp.10799–10811. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2003931>.
- Liu, Q., Han, F., Pan, L., Jia, H., Li, Q. and Zhang, Z., (2018). Inflammation responses in patients with pulmonary tuberculosis in an intensive care unit. *Experimental and Therapeutic Medicine*. [online] <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5775>.
- Liu, Q.-X., Tang, D.-Y., Xiang, X. and He, J.-Q., (2022). Associations between nutritional and immune status and clinicopathologic factors in patients with tuberculosis: A comprehensive analysis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, p.1013751. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1013751>.
- Lubis, D.M., Siregar, Y., Sinaga, B.Y.M. and Bangun, S.R., (2017). Pengaruh Pemberian Vitamin D terhadap Gambaran Foto Toraks Pasien Tuberkulosis Paru Beretnis Batak. 5(1). <https://doi.org/10.29313/gmhc.v5i1.2003>
- Luies, L. and du Preez, I., (2020). The Echo of Pulmonary Tuberculosis: Mechanisms of Clinical Symptoms and Other Disease-Induced Systemic Complications. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(4), pp.e00036-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00036-20>.
- Maison, D.P., (2022). Tuberculosis pathophysiology and anti-VEGF intervention. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 27, p.100300. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2022.100300>.
- Moule, M.G. and Cirillo, J.D., (2020). Mycobacterium tuberculosis Dissemination Plays a Critical Role in Pathogenesis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, p.65. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00065>
- Qiuzhen Wang, Aiguo Ma, Tianlin Gao, Yufeng Liu, Lisheng Ren, Lei Han, Boyang Wei, Qian Liu, and Chunjiang Dong. (2019). Poor Vitamin D Status in Active Pulmonary Tuberculosis Patients and Its Correlation with Leptin and TNF- α . *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 65(5), pp.390–398. <https://doi.org/10.3177/jnsv.65.390>.
- Sahara, E., Sartini, S. and Nugrahalia, M., (2017). Hubungan Indeks Masa Tubuh (Imt) Terhadap Kadar Hemoglobin Pada Pasien Tuberkulosis Paru Di Rumah Sakit Umum Sultan Sulaiman Kabupaten Serdang Bedagai. *Biolink (Jurnal Biologi Lingkungan Industri Kesehatan)*, 2(1), pp.10–15.

- <https://doi.org/10.31289/biolink.v2i1.757>.
Sassi, F., Tamone, C. and D'Amelio, P., (2018). Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*, 10(11), p.1656.
<https://doi.org/10.3390/nu10111656>.
- Sidahmed M.S Elsafi, S., Mohammed Nour, B., Dawoud Abakar, A., Haroun Omer, I., Saad Almugadam, B., (2020). Vitamin D level and its association with the severity of pulmonary tuberculosis in patients attended to Kosti Teaching Hospital, Sudan. *AIMS Microbiology*, 6(1), pp.65–74.
<https://doi.org/10.3934/microbiol.2020004>.
- Tezcan KAYA, Emine Ülkü AKÇAY, Zeynep ERTÜRK, Hasan ERGENÇ, and Ali TAMER. (2018). The relationship between vitamin D deficiency and erythrocyte sedimentation rate in patients with diabetes. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, [online] 48(2).
<https://doi.org/10.3906/sag-1712-28>.
- Todar, K. (2020). Mycobacterium tuberculosis and Tuberculosis. In: *Online Textbook of Bacteriology*. [online] Available at: <http://textbookofbacteriology.net/kt_toc.html>.
- Wang, W., Wang, L., Liu, Y., Yang, F., Zhu, L. and Zhang, X., (2019). Value of the Ratio of Monocytes to Lymphocytes for Monitoring Tuberculosis Therapy. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2019, pp.1–5.
<https://doi.org/10.1155/2019/3270393>