

TINJAUAN PUSTAKA**PERAN MIKRONUTRIEN DI DALAM PERBAIKAN KUALITAS IMUNITAS
PENDERITA MULTI DRUG RESISTEN TUBERKULOSIS (MDR-TB)****Ida Leida M. Thaha**

Bagian Epidemiologi FKM Unhas

A B S T R A K

Tuberculosis (TB) is a disease very closely with the lack of nutrition. In the 21st century tuberculosis is still the most frequent underlying cause of wasting worldwide.

The chronic diseases such as pulmonary tuberculosis generally decreased nutritional status, nutritional status can even be worse. These problems will heightened when the cases of pulmonary tuberculosis patients resistant to anti-tuberculosis drugs. one of them is a problem in patients who Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) in which TB bacteria are resistant to isoniazid and rimpafisin. As we know that almost all anti-drug pulmonary tuberculosis have side effects that can reduce food intake, especially rifampin, whereas if the patients have Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment is getting longer and if a longer treatment is means more high exposure on the incidence of malnutrition.

To handle the poor nutritional status, food intake and proper diet should be noted, one of which is the intake of foods containing micronutrient. Micronutrient is a nutrient (nutrients) needed in small amounts but very necessary in the body. Vitamins and minerals are micronutrients group. Substance micronutrient very helpful in maintaining immunity, especially in infectious diseases, including Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB)

Key Words : Multidrug Resistant Tuberculosis, Micronutrient, Immunity**PENDAHULUAN**

Malnutrisi sering dialami oleh penderita TB, hal ini dapat dijelaskan karena *Cell Mediated Immunity* (CMI) pada *host* telah terpapar dengan kuman TB. Malnutrisi merupakan defisiensi terhadap makro dan mikronutrien. Hal ini terlihat pada percobaan hewan menerangkan bahwa ada hubungan yang erat antara malnutrisi dengan keberlangsungan penderita TB yang diakibatkan menurunnya jumlah sel *T – lymphosit*. Beberapa penelitian juga menunjukkan hubungan antara defisiensi mikronutrient seperti zink, vitamin A, vitamin D yang menurunkan jumlah *T – lymphosit* dan kapasitas produksi dari *cytokine*.

Masalah tersebut akan bertambah berat karena adanya kasus-kasus penderita TB paru yang resisten terhadap obat anti tuberculosis salah satunya adalah masalah pada penderita yang Multidrug Resisten tuberculosis (MDR-TB) dimana kuman TB resisten terhadap *isoniazid* dan *rimpafisin* Padahal kita tahu bahwa hampir semua obat anti tuberculosis paru mempunyai efek samping yang dapat mengurangi asupan makanan, terutama rifampisin, padahal jika penderita mengalami MDR-TB maka pengobatannya semakin panjang dan lama artinya semakin keterpaparan tinggi terhadap kejadian kekurangan gizi atau malnutrisi.

Untuk menanggulangi status gizi buruk tersebut,

asupan makanan dan diet yang tepat perlu diperhatikan, salah satunya adalah asupan makanan yang mengandung mikronutrient. Mikronutrient adalah zat gizi (nutrien) yang dibutuhkan dalam jumlah sedikit tapi sangat diperlukan tubuh, vitamin dan mineral merupakan golongan mikronutrie. Beberapa unsur mikronutrien yang berperan dalam perbaikan penyakit dan imunitas penderita TB adalah sebagai berikut:

Zink

Zink memegang peranan esensial dalam fungsi tubuh. Sebagai bagian dari enzim atau kofak-tor pada kegiatan lebih dari 200 enzim. Zink berperan dalam berbagai aspek metabolisme seperti reaksi yang berkaitan dengan sintesis dan degradasi karbohidrat, protein, lipid dan asam nuklead.

Zink juga dihubungkan dengan hormon insulin yang dibentuk dalam pankreas. Walaupun tidak berperan langsung dalam kegiatan insulin, peranan penting lain adalah sebagai bagian integral enzim DNA polymerase dan RNA polymerase yang diperlukan dalam sintesa DNA dan RNA.

Rata - rata zink diabsorbisi sekitar 20 – 40% dari asupan makanan dan akan meningkat bila kadar makanan rendah. Defisiensi zink akan berdampak pada sintesa protein dan IGF-1, serta menyebabkan gang-

guan dan kerusakan pada sistem tersebut. Dalam keadaan defisiensi, zink akan terjadi penurunan jumlah T sel, sel kiler natural dan beberapa komponen dari sistem respon yang mengakibatkan meningkatnya kepekaan terhadap infeksi dan waktu penyembuhan (Fraker, 1986).

Feritin

Feritin adalah cadangan besi dalam tubuh. Zat besi menjadi sangat penting dalam kualitas manusia karena setiap pertumbuhan sel manusia membutuhkan keberadaan zat besi ini.

Serum feritin merupakan petunjuk kadar cadangan besi dalam tubuh. Pemeriksaan kadar serum feritin sudah rutin dikerjakan untuk menentukan diagnosis defisiensi besi, karena terbukti bahwa kadar serum feritin sebagai indikator paling dini menurun pada keadaan bila cadangan besi menurun. Dalam keadaan infeksi kadarnya dipengaruhi, sehingga dapat mengganggu interpretasi keadaan sesungguhnya.

Feritin merupakan protein yang terdiri dari 22 molekul apoferritin sementara, bagian intinya terdiri atas kompleks fosfat/besi sejumlah 4000–5000 molekul besi tiap intinya. Feritin bersifat larut dalam air dan sejumlah kecil larut dalam plasma. Makin besar jumlah feritin makin besar yang terlarut dalam plasma. Kadar feritin untuk laki-laki: 40–300 µg/L dan 20–150 µg/L untuk perempuan.

Pemeriksaan kadar serum feritin terbukti sebagai indikator paling dini, yaitu menurun pada keadaan cadangan besi tubuh menurun. Pemeriksaannya dapat dilakukan dengan metode immunoradiometric assay (IRMA) dan enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Ambang batas atau *cut off* kadar feritin sangat bervariasi bergantung metode cara memeriksa yang digunakan atau ketentuan hasil penelitian di suatu wilayah tertentu. Vander Broek (2000) dan Linker (2001) menentukan *cut off* feritin untuk defisiensi besi sebesar 30 µg/L, Laros (1992) menentukan sebesar <20 µg/L, Pauli (1998) menentukan sebesar <22 µg/L dan *International Nutritional Anemia Consultative Group* (INACG) tahun 2002 sebesar <12 µg/L.

Terdapatnya peradangan atau adanya infeksi seperti penyakit TB dapat mengacaukan interpretasi pemeriksaan status besi. Proses terjadinya radang merupakan respon fisiologis tubuh terhadap berbagai rangsangan termasuk infeksi dan trauma. Pada fase awal proses inflamasi terjadi induksi fase akut oleh makrofag yang teraktivasi berupa pelepasan sitokin radang seperti *Tumor Necrotizing Factor* (TNF)-α, Interleukin (IL)-1, IL-6 dan IL-8. Interleukin-1 menyebabkan absorbsi besi berkurang akibat pelepasan besi ke dalam sirkulasi terhambat, produksi protein fase akut (PFA), leukositosis dan demam. Hal itu dikaitkan dengan IL-1 karena episode tersebut

kadarnya meningkat dan berdampak menekan eritropoiesis. Bila eritropoiesis tertekan, maka kebutuhan besi akan berkurang, sehingga absorpsi besi di usus menjadi menurun. IL-1 bersifat mengaktifasi sel monosit dan makrofag menyebabkan ambilan besi serum meningkat. TNF-α juga berasal dari makrofag berefek sama yaitu menekan eritropoiesis melalui penghambatan eritropoietin. IL-6 menyebabkan hipofemia dengan menghambat pembebasan cadangan besi jaringan ke dalam darah.

Pada respon fase akut sistemik diperlihatkan bahwa akibat induksi IL-1, TNF-α dan IL-6, maka hepatosit akan memproduksi secara berlebihan beberapa PFA utama seperti *C-reactive protein*, serum *amyloid A* (SAA) dan fibrinogen. Selain itu terjadi pula perangsangan hipotalamus yang berefek menimbulkan emam serta perangsangan di sumbu hipotalamus-kortikosteroid di bawah pengaruh *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) yang berefek sebagai akibat umpan balik negatif terhadap induksi PFA oleh hepatosit.^{12,13} Selain CRP, SAA, dan fibrinogen, protein fase akut lain yang berhubungan penting dengan metabolisme besi antara lain: apoferritin, transferin, albumin dan prealbumin. Pada proses inflamasi sintesis apoferritin oleh hepatosit dan makrofag teraktivasi meningkat. Kadar fibrinogen meningkat 2–3 kali normal, sedangkan transferin, albumin dan prealbumin merupakan protein fase akut yang kadarnya justru menurun saat proses inflamasi (Muhammad & Sianipar, 2005).

Vitamin A

Vitamin A merupakan salah satu jenis vitamin larut dalam lemak yang berperan penting dalam pembentukan sistem penglihatan yang baik. Terdapat beberapa senyawa yang digolongkan ke dalam kelompok vitamin A, antara lain retinol, retinil palmitat, dan retinil asetat. Akan tetapi, istilah vitamin A seringkali merujuk pada senyawa retinol dibandingkan dengan senyawa lain karena senyawa inilah yang paling banyak berperan aktif di dalam tubuh. Vitamin A banyak ditemukan pada wortel, minyak ikan, susu, keju, dan hati

Vitamin A juga dapat melindungi tubuh dari infeksi organisme asing, seperti bakteri patogen. Mekanisme pertahanan ini termasuk ke dalam sistem imun eksternal, karena sistem imun ini berasal dari luar tubuh. Vitamin ini akan meningkatkan aktivitas kerja dari sel darah putih dan antibodi di dalam tubuh sehingga tubuh menjadi lebih resisten terhadap senyawa toksin maupun terhadap serangan mikroorganisme parasit, seperti bakteri patogen dan virus.

Selain itu fungsi vitamin A adalah sintesis protein dan banyak dibutuhkan untuk pertumbuhan tulang dan pembentukan sel epitel. Vitamin A juga merupakan pencegahan penyakit kanker paru karena

Kemampuan retinoid mempengaruhi perkembangan sel epitel dan kemampuan meningkatkan aktivitas system kekebalan diduga berpengaruh dalam pencegahan kanker, terutama kanker kulit, tenggorokan, paru-paru, payudara, dan kantong kemih.

Vitamin C

Vitamin C ini mempunyai banyak fungsi di dalam tubuh, sebagai koenzim atau kofaktor. Asam askorbat adalah bahan yang kuat kemampuan reduksinya dan bertindak sebagai antioksidan dalam reaksi-reaksi hidrosilasi. Beberapa turunan vitamin C digunakan sebagai antioksidan.

Selain itu vitamin C juga berfungsi pada proses Sintesis Kolagen, Sintesis Karnitin, Noradrenalin, Serotonin, dan lain-lain juga merupakan absorpsi dan metabolisme Besi dan kalium yang baik serta mencegah infeksi dan kanker, hal ini dikarenakan pengaruh vitamin C terhadap pembentukan mukosa yang melindungi terhadap bakteri dan mencegah pembentukan nitrosamin yang bersifat karsinogenik. Fungsinya sebagai antioksidan juga diduga dapat mempengaruhi pembentukan sel-sel tumor

Vitamin D

Vitamin D biasanya digunakan untuk mencegah dan mengobati *osteoporosis* (keropos tulang). Vitamin D yang inaktif, terlebih dahulu diaktifkan dengan bantuan sinar matahari (UV B), hati dan ginjal. Vitamin D aktif (*calcitriol*) bereaksi dengan reseptor. *Vitamin D Reseptor* (VDR) ini berperan dalam keseimbangan kalsium tubuh dan efek *immunomodulator*. Selain di usus VDR juga terdapat pada sel imun termasuk sel *dendritik*, *monosit*, sel T, *makrofag* dan sebagainya (Janssens et al., 2009; Salma, Badruddin, & Ansari, 2008).

Vitamin D dikenal fungsinya sebagai *regulator homeostasis* kalsium, mempunyai efek yang kuat dalam meningkatkan absorpsi kalsium dari saluran pencernaan, juga mempunyai efek penting terhadap deposisi tulang dan reabsorpsi tulang. Mempertahankan homeostasis mineral melalui pengaturan absorpsi kalsium dalam usus dan reabsorpsi oleh ginjal serta mengatur proses remodelling tulang.

Vitamin D sendiri sebenarnya bukan merupakan bahan aktif yang dapat menimbulkan efek ini. Sebaliknya, vitamin D harus diubah melalui serangkaian reaksi didalam hati dan ginjal menjadi bahan akhir aktif, yakni 1,25-dihidroksikolekalsiferol, yang juga disebut 1,25-(OH)₂-D₃. Sumber utama vitamin D adalah ergocalciferol (D₂) dan cholecalciferol (D₃), yang terdapat pada makanan & suplemen, dan D₃ dihasilkan kulit oleh radiasi ultraviolet terhadap 7-dehydrocholesterol. D₂ & D₃ dihidrosilasi dalam hati membentuk 25-hidroxyvitamin D, sebagai pre-

cursor untuk membentuk 1,25-dihidroxyvitamin D. Hidrosilasi 25-hidroxyvitamin D distimulasi oleh *parathormon* menghasilkan 1,25-dihidroxyvitamin D terutama di ginjal. 1,25-dihidroxyvitamin D, adalah *ligand Vitamin D Reseptor* (VDR). Kerja biologik dari 1,25 dihidroksivitamin D tersebut timbul karena pengikatannya dengan VDR (Michael & C, 2008).

Tahap pertama adalah mengubah *kolekalsiferol* menjadi 25-hidroksikolekalsiferol, proses ini terjadi di dalam hati. Proses ini sendiri sangat terbatas karena 25-hidroksikolekalsiferol mempunyai efek penghambat umpan balik terhadap konversi reaksi.

Proses pengaktifan vitamin D dilakukan berdasarkan mekanisme kerja gen *Vitamin D Reseptor* (VDR). Proses tersebut merupakan induksi terhadap peptida *cathelisinidin* (Liu, et al, 2007).

Peptida *cathelisinidin* terdapat pada beberapa tipe sel dan organ termasuk dalam sel imunitas bawaan seperti neutrofil, monosit, sel *mast* dan sel *epitelial*. Meskipun pada kebanyakan mamalia terdapat banyak tipe peptida *cahtelisinidin*, namun pada manusia hanya terdapat satu tipe peptida *cathelisinidin*. Target gen anti mikrobial ini adalah bakteri, jamur, parasit dan virus berkapsul (*envelope virus*). Peptida *cathelisinidin* akan mendesak aktivitas mikrobakterisidalnya untuk mengganggu membran sel patogen melalui interaksi elektrostatis dengan bagian polar dari lipid membran sel patogen atau melewati pori-pori membran sel patogen tersebut (Liu, et al. 2007).

Fungsi dari peptida *cathelisinidin* (*cathe-lidin peptide*) yaitu anti-mikrobia, karena adanya aktivasi dari TLR pada manusia yang akan mengarahkan pembentukan peptida antimikrobial. Antimikrobial peptida terdiri dari berbagai macam peptida dengan fungsi yang beragam antara lain sebagai *kemoantraktan*, aktivator sel dendrit dan efektor aktimikrobial secara langsung. Peptida-peptida antimikrobial ini berfungsi sebagai desinfektan terhadap mikroba patogen.

Mekanisme perlawanan terhadap mikroba patogen oleh TLR, peptida *cathelisinidin* dan gen VDR diawali oleh aktivasi TLR pada monosit. Aktivasi TLR1 dan TLR2 akan menghasilkan ekspresi *Vitamin D Reseptor* (VDR) dan *1 α -vitamin D hydroxylase* (*Cyp27B1*). Produk dari gen *Cyp27B1* akan mengubah pro-vitamin D (vitamin D inaktif, 25D₃) menjadi bentuk aktifnya (vitamin D aktif, 1,23D₃). Kutub intraselular pro vitamin D (25D₃) Vitamin D₃ masuk ke dalam sel melalui vitamin D yang berikatan dengan protein (*vitamin D binding protein, DBP*). Setelah vitamin D teraktivasi, vitamin D tersebut akan berikatan dengan gen VDR. Kombinasi

1,25 D₃ dan gen VDR akan menginduksi aktivitas peptida *cathelisinidin* yang akan membunuh mikroba secara langsung (*kill microba directly*, termasuk bakteri *Salmonella typhi* (Liu, et al, 2007).

Apabila salah satu komponen tersebut mengalami perubahan, misalnya akibat mutasi, maka keseluruhan mekanisme tersebut akan terganggu. Contoh, apabila gen VDR mengalami perubahan sekuens pada DNA-nya, maka gen VDR tidak dapat berikatan dengan vitamin D aktif (1,25D₃), sehingga tidak dapat menginduksi peptida *cathelisin* untuk membunuh mikroba yang menyerang. Meskipun gen VDR dan peptida *cathelisin* memiliki peranan yang penting dalam memediasi aktivitas antimikrobal dari TLR1 dan TLR2, namun komponen tersebut bukan

merupakan efektor tunggal sebagai penentu terhadap mekanisme pertahanan akibat serangan mikroba (Liu, et al. 2007).

Institut of Medicine and American Academic of Pediatric merekomendasikan kebutuhan vitamin D bervariasi pada setiap usia. Untuk anak-anak hingga usia 50 tahun dianjurkan mengkonsumsi 200IU vitamin D per hari, sedangkan untuk usia 51-70 tahun membutuhkan 400IU perhari sedangkan usia lebih dari 71 maka membutuhkan vitamin D sebesar 600IU perhari (Hiremath et al., 2009; Michael & C, 2008)

DAFTAR PUSTAKA

1. Aditama, T. Y. (2008). *Rokok dan Tuberkulosis Paru* [Electronic Version],
2. Amaliya, MF, T., F, A., & GA, V. d. W. (2007). *Java Project on Periodontal Diseases : The Relationship Between Vitamin C and The Severity of Periodontitis*. Journal of Clinical Periodontol, 34 299-304.
3. Antonios. (2007, 1 Agustus). *Malnutrition in multidrug resistant tuberculosis patients in the Philippines*. Paper presented at the ISTH congress ke XXI, London.
4. Attas, S. A. A. (2007). *The Effect of Socio-Demographic Factors on The Oral Health Knowledge, Attitude and Behavior in A Female Population*. Saudi Dental Journal 19 (1), 9.
5. Bratawijaya, K. G. (2006). *Imonologi Dasar (VII ed.)*. Jakarta: Balai Penerbit FK Universitas Indonesia.
6. Chaparro, C., & Diene, S. (2009). *Triple trouble: Malnutrition, TB and HIV*. Paper presented at the Food and Nutrition Technical Assistance II Project
7. Chocano, P., Bedoya, & Ronnenberg, A. G. (2009). *Vitamin D and tuberculosis*. Nutrition Reviews 67(5), 289-293.
8. Christian, W., F, G. V., Paulo, R., Gustafson, P., Aaby, P., Lisse, I. M., et al. (2009). *Vitamin D as Supplementary Treatment for Tuberculosis A Doubleblind, Randomized, Placebo-controlled Trial*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 179, 843-850.
9. Depkes. (2006). *Pedoman nasional Penanggulangan Tuberkulosis* (2 ed.). Jakarta: Depkes RI.
10. Depkes. (2008). *Indonesia Penyumbang TB Terbesar Ketiga*. Retrieved 20 april, 2010
11. Gibney, K. B., Gregor, M., & Leder. (2008). *Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis and latent tuberculosis infection in immigrants from sub-Saharan Africa*. Clinical Infectious disease, 46, 3.
12. Goswami, R., Mishra, S., & Kuchipilla. (2008). *Prevalence and Potential significance of Vitamin D deficiency in Indian Asians*. Indian Journal Medical Research, 127, 229-238.
13. Grant, W. B., & M.F.Holick. (2005). *Benefits and Requirements of Vitamin D for Optimal Health*. Alternative Medicine Rev, 10(2), 94.
14. Gunes, S., Sumer, A., GC, G. K., Kara, N., Koprulu, Bagci, H., et al. (2008). *Analysis of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Patients with Chronic Periodontitis*. Indian Journal Medical Respiratory 127, 58-64.
15. Hiremath, G., Cettomai, D., Baynes, M., Ratchford, J., Newsome, S., Harrison, D., et al. (2009). *Vitamin D status and effect of low-dose cholecalciferol and high-dose ergocalciferol supplementation in multiple sclerosis cholecalciferol and high-dose ergocalciferol supplementation in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis, 15, 735-740.
16. Holick, M. F. (2007). *Vitamin D Deficiency*. NEJM(357), 266-281.
17. Janssens, W., Lehouck, A., Carremans, C., Bouillon, R., Mathieu, C., & Decramer, M. (2009). *Vitamin D Beyond Bones in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Time to Act*. American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine, 179, 630-636.