

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) yang umumnya menyerang paru-paru. Penyebarannya terjadi melalui udara (*airborne disease*) saat orang yang terinfeksi batuk, bersin atau berbicara. Infeksi *M. tuberculosis* dapat menyebabkan kerusakan organ dan berbahaya bagi kesehatan, namun tidak semua orang yang terinfeksi *M. tuberculosis* menderita TB (Cao *et al.*, 2020). Menurut WHO, TB berada di peringkat kedua sebagai agen infeksi penyebab kematian setelah COVID-19. Pada tahun 2023 sekitar 10,6 juta orang di dunia menderita TB dan Asia Tenggara menjadi wilayah paling berdampak. Di Indonesia, kasus TB meningkat menjadi 1.060.000 kasus dengan 134.000 kematian (Kemenkes, 2023). Pengobatan TB berlangsung selama 6-9 bulan menggunakan empat kombinasi obat utama meliputi Isoniazid, Rifampisin, Pyrazinamide dan Ethambutol. Kepatuhan pasien yang rendah menyebabkan resistensi, termasuk *Multidrug-resistant* TB (MDR-TB) yaitu kasus resistensi terhadap kombinasi obat rifampisin dan isoniazid. WHO melaporkan terdapat sekitar 450.000 kasus MDR-TB pada tahun 2021 dengan proporsi kasus baru sebesar 3,6%. Estimasi global dari 98 penelitian dengan sampel 102.260 orang selama 2012-2022 menunjukkan prevalensi resistensi isoniazid sebesar 15,7% (Salari *et al.*, 2023). Penggunaan obat TB juga erat kaitannya dengan hepatotoksitas dan menyebabkan faktor resiko terjadinya *Drug Induced Hepatitis* (DIH) (Wesnawa and Kusmiati, 2020).

Mekanisme pertahanan tubuh yang melindungi manusia dari patogen yang masuk ke dalam tubuh didefinisikan sebagai sistem imunitas. Sistem ini terdiri dari sel, jaringan, organ dan protein yang bekerja sama

untuk mendeteksi dan menghancurkan mikroorganisme penyebab penyakit serta menjaga keseimbangan tubuh. Sistem imunitas terdiri dari dua komponen utama yaitu *Innate immunity* dan *Adaptive immunity*. Respons imun yang terpenting dalam lini pertama pertahanan tubuh dikenal sebagai *Innate immunity* (imunitas bawaan) yang bereaksi cepat terhadap infeksi salah satunya infeksi *M. tuberculosis* menggunakan sel-sel seperti makrofag ($M\Phi$), sel epitel saluran nafas, neutrophil, sel dendritik, *natural killer cell*, sel mast dan protein komplemen. Sel epitel saluran nafas merupakan pertahanan awal terhadap *M. tuberculosis* melalui *pattern recognition receptors* (PRRs) yang meningkatkan produksi antimikroba di saluran nafas, hal ini juga memicu pelepasan sitokin inflamasi seperti IFN- γ dan TNF- α yang dapat merangsang respon imun lebih lanjut (de Martino *et al.*, 2019). Makrofag alveolar memainkan peran penting dalam mengendalikan *M. tuberculosis* dengan mendeteksi pola molekuler patogen melalui berbagai reseptor seperti *toll-like receptors* (TLRs), *C-type lectin receptors* dan reseptor NOD. Aktivasi reseptor ini memicu respon antimikroba, termasuk produksi sitokin pro-inflamasi dan aktivasi jalur yang membatasi nutrisi penting bagi bakteri dalam menghancurkan *M. tuberculosis* di dalam fagosom. Makrofag juga mengubah metabolisme selama infeksi dengan beralih ke glikolisis untuk menghasilkan energi guna mendukung respon antimikroba. Meskipun makrofag dapat melawan *M. tuberculosis*, namun pada tahap lanjut *M. tuberculosis* dapat memanfaatkan perubahan metabolisme makrofag. Termasuk akumulasi asam lemak dan kolesterol sebagai sumber nutrisi untuk bertahan hidup, memperbanyak diri dan menyebar lebih luas guna menyebabkan kerusakan yang lebih besar di dalam sel inang (Chandra, Grigsby and Philips, 2022).

Fagositosis yang efektif memerlukan makrofag yang matang agar meningkatkan kerja makrofag secara efisien yaitu dengan mengenal

pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) yang ada di permukaan *M. tuberculosis* melalui PRRs termasuk polisakarida (Novita *et al.*, 2024). Salah satu jenis polisakarida yang berperan penting dalam hal ini adalah glukomanan, yaitu serat alami yang berasal dari akar tanaman *konjac* (*Amorphophallus konjac*) yang terdiri dari gula manosa dan glukosa. Polisakarida dalam glukomanan memiliki peran dalam memodulasi sistem imun. Pengikatan glukomanan terhadap TLR dapat meningkatkan aktivitas dari makrofag (Tehrani *et al.*, 2023). Glukomanan dalam meningkatkan sistem imun bekerja dengan merangsang makrofag dan meningkatkan produksi sitokin, seperti IL-1 dan TNF- α yang berperan dalam melawan infeksi. Glukomanan dapat membantu makrofag dalam mengenali *M. tuberculosis* melalui reseptor polisakarida (Li *et al.*, 2019).

Pada penelitian ini pemilihan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) yaitu isoniazid karena isoniazid merupakan *first line* terapi pengobatan TB yang efektif dan digunakan secara luas, terutama pada fase awal pengobatan TB (*intensive phase*). Isoniazid juga memiliki aktivitas bakterisidal dengan mengganggu sintesis asam mikolat pada *M. tuberculosis* yang berperan dalam menjaga integritas struktur selnya (Sankar *et al.*, 2024). Selain itu isoniazid memiliki potensi dalam memodulasi sistem imun, termasuk meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag (Khan, *et al.*, 2019). Berbagai upaya telah dilakukan untuk mengatasi resistensi terhadap pengobatan TB khususnya isoniazid. Namun hingga saat ini informasi mengenai efek penambahan glukomanan yang di kombinasikan dengan isoniazid masih terbatas. Oleh karena itu penambahan glukomanan diharapkan dapat meningkatkan efikasi obat isoniazid dan dapat mengurangi angka resistensi isoniazid. Penelitian yang dilakukan Tehrani, *et al.* (2023), dengan melihat adanya perubahan ekspresi gen dan aktivitas fagositosis sel makrofag yang ditambahkan glukomanan dengan konsentrasi yang berbeda (25, 50, dan 100

µg/ml) diukur menggunakan metode perhitungan koloni bakteri *Staphylococcus aureus*, ekspresi gen TNF-α dan *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS) dievaluasi menggunakan PCR *real-time*. Hasil dari penelitian tersebut menyatakan bahwa glukomanan dapat dipertimbangkan sebagai zat yang dapat meningkatkan respon imun pada tubuh. Penelitian lain yang dilakukan oleh Dai *et al.* (2021), pemberian glukomanan secara oral pada tikus dengan imunodefisiensi yang diinduksi dengan *Cylophosphamide* (CTX) dapat meningkatkan kemampuan fagositosis makrofag dan mengaktifkan respon imun bawaan. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa glukomanan mampu menjaga stabilitas sistem imun secara *in vivo*, sehingga memiliki potensi sebagai agen imunomodulator yang efektif. Karena keterbatasan fasilitas *Bio Safety Level 3* (BSL-3) yang tidak memungkinkan penggunaan *M. tuberculosis* secara langsung, maka digunakan *latex beads* sebagai model partikel pengganti untuk pengamatan aktivitas fagositosis dalam penelitian yang telah dilakukan oleh Akilbekova *et al.* (2014), dengan melihat interaksi makrofag dalam menelan *latex beads* yang hasilnya menunjukkan respons imun dan fenotip makrofag yang berbeda.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan signifikan pada aktivitas fagositosis makrofag peritoneal terhadap *latex beads* antara kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan kombinasi Isoniazid-Glukomanan secara *in vitro*?
2. Apakah perbedaan konsentrasi Glukomanan 0,05%, 0,1%, 0,2% dan 0,4% dalam kombinasi Isoniazid-Glukomanan menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap peningkatan aktivitas fagositosis makrofag peritoneal terhadap *latex beads* secara *in vitro*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui perbandingan aktivitas fagositosis makrofag peritoneal terhadap *latex beads* antara kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan kombinasi Isoniazid-Glukomanan secara *in vitro*.
2. Mengetahui pengaruh perbedaan konsentrasi Glukomanan 0,05%, 0,1%, 0,2% dan 0,4% dalam kombinasi Isoniazid-Glukomanan terhadap peningkatan aktivitas fagositosis makrofag peritoneal terhadap *latex beads* secara *in vitro*.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat perbedaan signifikan aktivitas fagositosis makrofag peritoneal terhadap *latex beads* antara kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan kombinasi Isoniazid-Glukomanan secara *in vitro*.
2. Perbedaan konsentrasi Glukomanan 0,05%, 0,1%, 0,2% dan 0,4% dalam kombinasi Isoniazid-Glukomanan berpengaruh signifikan terhadap peningkatan aktivitas fagositosis makrofag peritoneal terhadap *latex beads* secara *in vitro*.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Keilmuan

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk mempelajari efek optimasi terapi anti TB (Isoniazid) yang dikombinasikan dengan Glukomanan terhadap aktivitas fagositosis makrofag peritoneal.

2. Masyarakat

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk memulai pengembangan obat baru yang lebih efektif dan inovatif bagi pasien penderita TB.

3. Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan terkait penambahan Glukomanan pada obat anti TB terutama Isoniazid untuk mengembangkan ilmu dan inovasi baru kedepannya bagi anggota civitas UKWMS.