IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

TESIS

SUPLEMENTASI KOMBINASI VITAMIN B1, B6, DAN B12 PERORAL TERHADAP JUMLAH SEL T CD4+ DAN KADAR IFN-γ PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU DENGAN TERAPI OAT LINI PERTAMA

Oleh:

YOGI KHOIRUL ABROR
NIM 091814353014

PROGRAM STUDI MAGISTER IMUNOLOGI
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021

TESIS

SUPLEMENTASI KOMBINASI VITAMIN B1, B6, DAN B12 PERORAL TERHADAP JUMLAH SEL T CD4+ DAN KADAR IFN-γ PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU DENGAN TERAPI OAT LINI PERTAMA

Oleh:

YOGI KHOIRUL ABROR
NIM 091814353014

PROGRAM STUDI MAGISTER IMUNOLOGI
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021

TESIS

SUPLEMENTASI KOMBINASI VITAMIN B1, B6, DAN B12 PERORAL TERHADAP JUMLAH SEL T CD4+ DAN KADAR IFN-γ PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU DENGAN TERAPI OAT LINI PERTAMA

Untuk Memperoleh Gelar Magister Imunologi (M. Imun)
Dalam Program Studi Magister Imunologi Pada Sekolah
Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya

Oleh:

YOGI KHOIRUL ABROR
NIM 091814353014

PROGRAM STUDI MAGISTER IMUNOLOGI
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021

Lembar pengesahan

TESIS INI TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 30 MARET 2021

Oleh

Pembimbing Ketua

Prof. Dr. Ni Made Mertaniasih, dr.,Ms.,SP.MK(K)

NIP. 195703071984032001

Pembimbing Kedua

Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr.,M.S

NIP. 194912131976031001

Mengetahui,

Koordinator Program Studi

Magister Imunologi

Prof. Dr. Theresia Indah Budhy., drg., M.Kes.,SP.PMM(K)

NIP. 19610607 198703 2 005

Usulan Penelitian Tesis ini telah diuji dan dinilai
oleh Panitia Penguji pada Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga
pada Tanggal 06 April 2021

PANITIA PENGUJI USULAN PENELITIAN TESIS

Ketua : Prof. Dr. Ni Made Mertaniasih, dr.,Ms.,SP.MK(K)

Anggota : 1. Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr.,M.S

2. Prof. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K)
3. Dr. Theresia Indah Budhy, drg., M.Kes
4. Dr. Budi Utomo, dr., M.kes

PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Yogi Khoirul Abror
NIM : 091814353014
Program Studi : Magister Imunologi
Judul Tesis : Suplementasi Kombinasi Vitamin B1, B6, Dan B12 Peroral Terhadap Jumlah Sel T CD4+ Dan Kadar IFN-γ Pada Pasien Tuberkulosis Paru Dengan Terapi Oat Lini Pertama

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (Plagiarism) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapar pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan didalam daftar pustaka. Demikian, pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, April 2021

Yogi Khoirul Abror
NIM. 091814353014

UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur Kehadirat Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga tesis dengan judul — SUPLEMENTASI KOMBINASI VITAMIN B1, B6, DAN B12 PERORAL TERHADAP JUMLAH SEL T CD4+ DAN KADAR IFN-γ PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU DENGAN TERAPI OAT LINI PERTAMA ini dapat diselesaikan. Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Rektor Universitas Airlangga, Bapak Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., M.T., Ak., CMA, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama menjalani pendidikan di Universitas Airlangga.
2. Direktur Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga, Prof Badri Munir Sukoco, SE,M.BA,Ph.D beserta jajarannya, atas kesempatan dan kemudahan yang diberikan dalam pelayanan akademik selama pendidikan.
3. Ketua Program Studi Magister Imunologi, Prof. Dr. Theresia Indah Budhy S.,drg., M.Kes.Sp.PMM(K) yang telah banyak membantu, memotivasi dan memberikan masukan baik selama perkuliahan maupun dalam penelitian tesis ini.
4. Ketua pembimbing Prof. Dr. Ni Made Mertaniasih, dr., MS, SP.MK (K) dan Prof. Dr. Harianto Notoputro, dr., M.S selaku pembimbing II yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan memberikan pemahaman dalam penyusunan tesis ini.
5. Prof. Dr. Theresia Indah Budhy., drg., M.Kes, Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K) , Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes selaku penguji, atas masukan dan saran yang baik sekali dalam penelitian tesis ini.

6. Unit Laboratorium dan koordinator penanggung jawab tuberkulosis Puskesmas Arosbaya yang telah memberikan ijin dan memfasilitasi penelitian ini.
7. Unit laboratorium Leprocy Instutute Tropical Disease Univeritas Airlangga yang telah membantu dalam pemeriksaan laboratorium
8. Orang tua di rumah bapak, Ibu, adik serta keluarga tercinta yang telah memberikan kasih sayang luar biasa dengan dukungan tiada henti, serta doa yang selalu dipanjatkan demi kelancaran dan kesuksesan penulis, sehingga tesis ini dapat diselesaikan tepat waktu.
9. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu, terima kasih banyak atas semua dukungannya sampai sejauh ini.

Saya berharap hasil penelitian dapat memberikan manfaat bagi banyak orang dan dalam penyusunan tugas akhir ini penulis menyadari masih banyak kekurangan. Oleh karena itu, saya mengharapkan kritik dan masukan yang membangun dari semua pihak agar dapat diperbaiki di masa mendatang.

Surabaya, April 2021

Yogi Khoirul Abror

RINGKASAN

Suplementasi Kombinasi Vitamin B1, B6, DAN B12 Peroral Terhadap Jumlah SEL T CD4+ Dan Kadar IFN-γ Pada Pasien Tuberkulosis Paru Dengan Terapi OAT Lini Pertama

Yogi Khoirul Abror

Penyakit tuberkulosis masih merupakan salah satu permasalahan kesehatan di dunia walaupun upaya pengendalian dengan strategi DOTS (*Directly Observed Treatment Short Course Chemoterapy*) telah diterapkan pada banyak negara (Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis, 2014). Penyakit tuberkulosis merupakan penyebab kematian nomor tiga di dunia setelah HIV/AIDS dan Malaria. Secara global pada tahun 2016 terdapat 10,4 juta kasus insiden tuberkulosis (CI 8,8 juta – 12, juta) yang setara dengan 120 kasus per 100.000 penduduk. Lima negara dengan insiden kasus tertinggi yaitu India, Indonesia, China, Philipina, dan Pakistan. (Kemenkes, 2018)

TB merupakan *wasting or consumption disease* yang membuat adanya perubahan metabolik pada penderita tuberkulosis. Perubahan metabolik yang terjadi adalah *anabolic block. Anabolic block* merupakan keadaan dimana asam amino tidak dapat dibangun menjadi protein yang lebih kompleks. Perubahan metabolik yang dapat terjadi yaitu penurunan nafsu makan, malabsorbsi nutrisi dan malabsorbsi mikronutrisi. (Zheng, 2016)

Hubungan malnutrisi dengan tuberkulosis terdapat dua hubungan yaitu efek tuberkulosis terhadap status nutrisi dan efek malnutrisi terhadap manifestasi klinis dari tuberkulosis sebagai akibat dari kelemahan sistem imun. Malnutrisi juga merupakan faktor resiko utama dari onset aktif tuberkulosis dan juga malnutrisi dapat memperburuk prognosis dari penyakit TB. Malnutrisi berpengaruh terhadap *cell-mediated immunity* (CMI) dan CMI merupakan sistem pertahanan tubuh utama untuk melawan TB. (Hood, 2013)

Berdasarkan kondisi tersebut, pengobatan pada pasien tuberkulosis secara komprehensif dan tuntas harus dilakukan untuk meningkatkan persentase keberhasilan pengobatan pada pasien tuberkulosis. Pemberian asupan zat gizi juga penting untuk diperhatikan. Zat gizi mikro (*micronutrient*) dibutuhkan agar sistem imunitas tubuh berfungsi secara normal. Kekurangan zat gizi mikro akan dapat menekan imunitas dengan mempengaruhi respons imun innate, Sel T dan respons imun adaptif sehingga terjadi ketidakseimbangan (Mikkelsen, 2019).

Salah satu asupan mikronutrient yang dapat digunakan untuk meningkatkan kerja dan respons imunitas tubuh adalah pemberian asupan vitamin. Asupan vitamin yang kurang dapat memicu terjadinya supresi sistem imun dan dapat meningkatkan resiko infeksi. Menurut Kobayashi, *et al*., 2017 pemberian vitamin B1, B6, dan B12 dapat meningkatkan jumlah limfosit T dan aktivitas sel Natural Killer (Sel NK) yang mana keduanya mampu memicu pelepasan interferon

gamma (INF-γ). Pemberian vitamin mampu menurunkan risiko rekuren penyakit tuberkulosis sebesar 45 % dan menurunkan kejadian tuberkulosis ekstrapulmoner.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh rizkiya (2017) diketahui bahwa suplementasi vitamin B1, B6 dan B12 serta pemeberian probiotik selama 2 bulan pada psaien tuberkulosis dapat menurunkan kadar Interferon Gamma dan IL-10 secara signifikan.

Vitamin B1 (Tiamin) dapat menghasilkan respon imun protektif untuk membatasi kelangsungan hidup M.tuberculosis di dalam makrofag. Tiamin dapat mengaktivasi peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR-γ) yang merupakan bagian dari lipidactivated nuclear receptor yang terlibat dalam diferensiasi dan metabolisme lipid dari sel imun bawaan termasuk makrofag yang terlibat dalam respon inflamasi. Didalam makrofag PPAR -γ akan Mengintegrasikan sinyal metabolik dan inflamasi yang berfungsi penting dalam mengatur respon imun dan metabolisme nutrisi selama infeksi oleh M.tuberculosis. Melalui regulasi reseptor yang diaktifkan oleh (PPAR-γ) tiamin mendorong terjadinya proliferasi makrofag menjadi fenotip yang diaktifkan secara klasik melalui aktivitas mikrobisida yang kuat dan peningkatan TNF alpha dan IL-6. Selain itu, tiamin dapat meningkatkan respirasi mitokondria dan metabolisme lipid untuk dapat mengintegrasikan sinyal metabolik. (Huang Y *et al*.,2013)

PPAR-γ diekspresikan dengan jumlah besar didalam makrofag alveolar dan penting untuk diferensiasi. Fungsi dari aktivasi PPAR-γ terhadap infeksi mikobakterium terbukti secara positif mengatur produksi prostaglandin (PG) E2 pada makrofag yangterinfeksi. Dengan demikian, aktivasi PPAR-γ akan menyebabkan peningkatan ekspresi cyclooxygenase (COX)2 dan produksi PGE2 pada makrofag yang terinfeksi M. Tuberkulosis sehingga makrofag akan menjadi makrofag teraktivasi dan dapat membunuh bakteri M. Tuberkulosis lebih kuat. Ketika bakteri dapat dibunuh oleh makrofag maka infeksi akan berangsur membaik dan kadar interferon gamma akan seiring menurun. (Martel & franklin, 2019)

Vitamin B6 dan B12 sangat penting dalam sintesis protein dan asam nukleat sehingga mampu menimbulkan efek pada sistem kekebalan tubuh karena antibodi dan sitokin – sitokin dibentuk dari asam amino sehingga membutuhkan vitamin B6 sebagai koenzim dalam dalam metabolismenya. . (Martel & franklin, 2019)

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *Quasi Experiment* dengan *Pre Tes And Post Test Control Group Design*. Tujuan penelitian ini adalah utuk mengetahui perbedaan hasil terapi suplementasi kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 peroral terhadap kadar Interferon Gamma (IFN-γ) dan jumlah Sel T CD4 pada pasien tuberkulosis paru dengan terapi OAT lini pertama dibandingkan dengan hanya terapi OAT saja. Pada penelitian ini akan dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok pasien TB yang mendapat OAT lini pertama suplementasi kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 sebagai kelompok uji dan kelompok pasien TB yang hanya mendapat OAT saja tanpa suplementasi kombinsi vitamin B1, B6 dan B12 sebagai kelompok kontrol. Pada masing

masing kelompok akan dilakukan pengambilan darah dua kali yaitu *Pre* dan *Post* utuk kemudian sampel tersebut dilakukan pemeriksaan jumlah sel T $CD4^+$ dan kadar IFN-γ.

Hasil penelitian didapatkan penurunan signifikan kadar Interferon Gamma (IFN-γ) dan peningkatan jumlah sel T CD4 pada pasien tuberkulosis paru dengan suplementasi kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 peroral dan OAT lini pertama dibandingkan dengan hanya terapi OAT saja.

Summary

Suplementasi Kombinasi Vitamin B1, B6, DAN B12 Peroral Terhadap Jumlah SEL T CD4+ Dan Kadar IFN-γ Pada Pasien Tuberkulosis Paru Dengan Terapi OAT Lini Pertama

Yogi Khoirul Abror

Tuberculosis is still one of the health problems in the world even though control efforts with the DOTS (Directly Observed Treatment Short Course Chemotherapy) strategy have been implemented in many countries (National Guidelines for Tuberculosis Control, 2014). Tuberculosis is the third leading cause of death in the world after HIV / AIDS and malaria. Globally in 2016 there were 10.4 million incidents of tuberculosis (CI 8.8 million - 12 million) which is equivalent to 120 cases per 100,000 population. The five countries with the highest incidence of cases are India, Indonesia, China, the Philippines and Pakistan. (Ministry of Health, 2018)

TB is a wasting or consumption disease which causes metabolic changes in tuberculosis sufferers. The metabolic changes that occur are anabolic blocks. Anabolic block is a condition in which amino acids cannot be built into more complex proteins. Metabolic changes that can occur are decreased appetite, malabsorption of nutrients and malabsorption of micronutrients. (Zheng, 2016)

There are two relationships between malnutrition and tuberculosis, namely the effect of tuberculosis on nutritional status and the effect of malnutrition on the clinical manifestations of tuberculosis as a result of immune system weakness. Malnutrition is also a major risk factor for active onset of tuberculosis and malnutrition can worsen the prognosis of TB disease. Malnutrition affects cell-mediated immunity (CMI) and CMI is the body's main defense system against TB. (Hood, 2013)

Based on these conditions, comprehensive and thorough treatment of tuberculosis patients must be carried out to increase the percentage of successful treatment in tuberculosis patients. Nutrition intake is also important to note. Micronutrients are needed for the body's immune system to function normally. Lack of micronutrients will be able to suppress immunity by affecting the innate immune response, T cells and adaptive immune response so that an imbalance occurs (Mikkelsen, 2019).

One of the micronutrient intakes that can be used to increase the body's work and immune response is the provision of vitamin intake. Inadequate intake of vitamins can lead to suppression of the immune system and can increase the risk of infection. According to Kobayashi, et al., 2017 giving vitamins B1, B6, and B12 can increase the number of T lymphocytes and the activity of Natural Killer cells (NK cells), both of which can trigger the release of interferon gamma

(INF-γ). Provision of vitamins can reduce the risk of recurrent tuberculosis by 45% and reduce the incidence of extrapulmonary tuberculosis.

Previous research conducted by Rizkiya (2017) found that supplementation of vitamins B1, B6 and B12 and the provision of probiotics for 2 months in tuberculosis psaien can significantly reduce levels of Interferon Gamma and IL-10.

Vitamin B1 (Thiamine) can produce a protective immune response to limit the viability of M. tuberculosis in macrophages. Thiamine can activate peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR-γ) which is part of the lipid-activated nuclear receptor which is involved in the differentiation and metabolism of lipids from innate immune cells including macrophages involved in the inflammatory response. In PPAR -γ macrophages will integrate metabolic and inflammatory signals that have an important function in regulating immune responses and nutritional metabolism during infection by M. tuberculosis. Through the regulation of receptors activated by (PPAR-γ) thiamine promotes the proliferation of macrophages into classically activated phenotypes through strong microbicidal activity and increased TNF alpha and IL-6. In addition, thiamine can increase mitochondrial respiration and lipid metabolism to integrate metabolic signals. (Huang Y et al., 2013)

PPAR-γ is highly expressed in alveolar macrophages and is important for differentiation. The function of PPAR-γ activation against mycobacterial infection was shown to positively regulate prostaglandin (PG) E2 production in infected macrophages. Thus, PPAR-γ activation will cause an increase in cyclooxygenase (COX) 2 expression and PGE2 production in macrophages infected with M. Tuberculosis so that macrophages will become activated macrophages and can kill the M. tuberculosis bacteria stronger. When the bacteria can be killed by macrophages, the infection will gradually improve and interferon gamma levels will decrease along with it. (Martel & franklin, 2019)

Vitamins B6 and B12 are very important in the synthesis of protein and nucleic acids so that they can have an effect on the immune system because antibodies and cytokines are formed from amino acids so they need vitamin B6 as a coenzyme in their metabolism. . (Martel & franklin, 2019)

The type of research used in this research is experimental research with a Quasi Experiment research design with a Pre-Test and Post-Test Control Group Design. The purpose of this study was to determine the differences in the results of oral combination of vitamin B1, B6 and B12 supplementation therapy on Interferon Gamma (IFN-γ) levels and CD4 T cell counts in pulmonary tuberculosis patients with first-line OAT therapy compared to only OAT therapy alone. This study will be divided into two groups, namely the TB patient group who received the first-line OAT supplementation with a combination of vitamins B1, B6 and B12 as the test group and the TB patient group who only received OAT without supplementation of the combination of vitamins B1, B6 and B12 as the control group. In each group, the blood will be drawn twice, namely Pre and Post, then the sample will be examined for the number of CD4 + T cells and levels of IFN-γ.

The results showed a significant decrease in Gamma Interferon (IFN-γ) levels and an increase in the number of CD4 T cells in pulmonary tuberculosis patients with oral combination vitamin B1, B6 and B12 supplementation and first-line OAT compared to only OAT therapy alone.