

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Permasalahan

Penyakit tuberkulosis (TBC) merupakan salah satu masalah kesehatan yang mendunia. *World Health Organization* (2013), menyatakan bahwa di seluruh dunia sepertiga populasi telah terinfeksi TBC dan mengakibatkan enam orang meninggal tiap menitnya. Pada tahun 2011, tercatat 8,7 juta kasus baru terkait penyakit TBC diantaranya 0,5 juta kasus ialah anak-anak dan telah merenggut nyawa 1,4 juta manusia akibat terinfeksi penyakit ini. Lebih dari 95% penyakit berkategori ganas ini terjadi di negara miskin dan negara berkembang.

Tuberkulosis disebabkan infeksi oleh bakteri patogen *Mycobacterium tuberculosis* yang umumnya tinggal di organ paru. Tingkatan penyakit TBC terbagi atas primer, kronis, progresif lambat, dan infeksi laten. Infeksi laten terjadi ketika infeksi awal telah dikendalikan tetapi tidak mampu dihilangkan oleh sel *host*. Keadaan inilah yang sering terjadi pada penderita, sehingga mendukung gagasan bahwa menghilangkan *M. tuberculosis* dari sel *host* mekanismenya sangat sulit (Flynn, 2006).

Penanggulangan penyakit tuberkulosis di Indonesia diawali melalui penanggulangan oleh Balai Pengobatan Penyakit Paru Paru (BP-4). Obat anti tuberkulosis (OAT) yang digunakan adalah panduan standar *Iso Niacid*

*Hydrazide* (INH), Para Amino Salisilat (PAS) dan Streptomisin selama satu hingga dua tahun. Setelah itu diperbaharui dengan penggunaan panduan obat anti tuberkulosis jangka pendek yang terdiri atas INH, Rifampisin dan Ethambutol selama 6 bulan. Awal tahun 2000, strategi *Directly Observed Treatment Short-course* (DOTS) baru dikembangkan sampai tingkat puskesmas di Indonesia (Anonim, 2006).

Berbagai cara yang telah diterapkan ini tidak memberikan hasil yang signifikan terhadap penurunan angka penderita penyakit TBC. Kegagalan pengobatan disebabkan berbagai faktor seperti pengobatan lama sehingga terjadi *erratic drug intake* (pengobatan tidak lengkap atau interupsi) yang menimbulkan resistensi obat. Saat ini Indonesia masih menduduki peringkat ke-3 sebagai negara pengidap TBC terbanyak di dunia setelah India dan Cina (Anonim, 2007). Oleh karena itu, diperlukan sebuah terobosan baru dalam membantu penanganan penyakit ini. Salah satu cara yang sedang dikembangkan ialah penggunaan imunomodulator dengan pemanfaatan bahan alam guna meningkatkan imunitas tubuh.

Jamur *Coriolus versicolor* mengandung polisakarida krestin yang telah dikenal memiliki aktivitas sebagai imunomodulator (Cui dan Chisti, 2003; Medina *et.al*, 2008; Zaidman *et.al*, 2005). Polisakarida krestin atau sering disebut dengan PSK dapat diperoleh dari miselia jamur *Coriolus versicolor* yang tersusun antara protein dan senyawa penting  $\beta$ -glukan. Meena *et al.* (2013) menyatakan bahan aktif  $\beta$ -glukan merupakan homopolisakarida molekul glukosa yang dihubungkan dengan ikatan glikosida yang mampu meningkatkan respon imun. Polisakarida

krestin mampu meningkatkan aktivasi leukosit, *Natural Killer cell* (NK) dan regulasi respon dari sitokin (Medina *et al.*, 2008).

Respon seluler oleh  $\beta$ -glukan merupakan interaksi spesifik dari satu atau lebih reseptor pada permukaan sel. Bahan aktif ini berhubungan dengan reseptor utama sistem imun yaitu (1) *3 Complement Receptor* (CR 3) yang dapat mengekspresikan tinggi keberadaan dari neutrofil, monosit dan *Natural Killer cell*, (2) *lactosylceramide* yang mampu menginduksi *macrophage inflammatory protein* (MIP)-2 dan aktivasi *Nuclear Factor Kappa B* (NF $\kappa$ B) yang mampu meningkatkan fungsi *antimicrobial*, (3) *Dectin-1* yang mengekspresikan monosit/makrofag dan neutrofil dan (4) *Toll-like receptor* (TLRs) yang mampu mendeteksi adanya bakteri patogen (Meena *et al.*, 2013). Respon imun spesifik dan non-spesifik dapat dimodulasi oleh keberadaan  $\beta$ -glukan dan dapat berperan dalam opsonin dan non-opsonin fagositosis.

Pada semua penyakit infeksi, pertahanan sistem imun yang pertama yaitu melalui imunitas natural termasuk fagosit, *T cell receptor* (TCR), *Natural Killer* (NK), sel mast, neutrofil dan eosinofil. Setelah itu pertahanan kedua yang lebih spesifik meliputi TCR  $\alpha\beta^+$  T limfosit. Secara umum komponen *microbial* adalah endositosis oleh *antigen-presenting cells* (APC), yang dipresentasikan menjadi sel CD4<sup>+</sup> *T helper* (Th) berkembang untuk memproduksi sitokin (D'Elis *et al.*, 2011). Terdapat dua profil sitokin yang berperan pada mekanisme efektor makrofag untuk membunuh *Mycobacterium tuberculosis*. Sitokin Th1 didominasi oleh IL-12 dan IFN- $\gamma$  yang mampu menginduksi aktivasi makrofag dan reaksi *delayed-type hypersensitivity* (DTH). Sedangkan yang termasuk dalam sitokin

profil Th<sub>2</sub> antara lain IL-4 dan IL-10. Interleukin 10 merupakan elemen pengaturan yang penting dalam meredam respon Th<sub>1</sub> dan peradangan di paru-paru mencit kronis yang terinfeksi *M. tuberculosis* (Higgins, 2009). Menurut Jullius dan Robert (2004), peran IL-10 adalah sebagai inhibitor menekan fungsi sel T, monosit dan makrofag, sehingga mekanisme kerjanya berlawanan dengan Th<sub>1</sub>. Selain itu D'Elis *et al.* (2011) juga menyatakan bahwa IL-10 sebagai faktor diferensiasi sel B, eosinofil dan menginhibisi kerja makrofag. Remick dan Jon (1997) menjelaskan bahwa interleukin 10 juga berpengaruh pada hematopoiesis yang memiliki kemampuan untuk merangsang perkembangan dari banyak tipe sel progenitor, meliputi primitif stem sel, megakariosit, *precursor* sel mast, dan *precursor* fetal *bone marrow* sel B. Pengaruh IL-10 pada sel B yaitu IL-10 sebagai kofaktor untuk pertumbuhan dan proliferasi dari sel B. Interleukin 10 juga merangsang peningkatan proliferasi dan sekresi IgM, Ig A, IgI dan IgG3.

Organ paru merupakan anggota sistem respirasi dan sekaligus yang mudah terinfeksi oleh *M. tuberculosis*. Hal ini dikarenakan umumnya penularan bakteri patogen ini melalui batuk atau bersin dari pasien TB Basil Tahan Asam (BTA) positif yang menyebar ke udara dalam bentuk percikan dahak (*droplet nuclei*) (Depkes RI, 2006). Menurut Marino *et al.* (2010) *M. tuberculosis* yang menyerang paru akan ditelan oleh makrofag. Makrofag beserta limfosit akan membentuk granuloma. Granuloma sebagian besar tersusun atas makrofag, sel epiteloid (diferensiasi makrofag) dan sel raksasa multi nukleus (sel raksasa Langhans) dan dikelilingi oleh limfosit T. Struktur granuloma dibentuk oleh epiteloid makrofag yang melingkupi daerah sel nekrosis dengan lingkaran

limfosit tipe sel T dan B (Miranda *et al.*, 2012). Selain keberadaan granuloma, kerusakan paru yang dapat teramati akibat paparan *Mycobacterium tuberculosis* adalah peribronkiolitis, perivaskulitis dan alveolitis yaitu infiltrasi sel-sel radang di daerah bronkiolitis, pembuluh darah dan alveolus (Szeliga *et al.*, 2008).

Berdasarkan potensi polisakarida krestin di atas maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh polisakarida krestin *Coriolus versicolor* pada mencit sebelum dan atau sesudah terpapar *Mycobacterium tuberculosis* terhadap konsentrasi IL-10 beserta gambaran histologis paru yang berguna sebagai suplemen alami yang mampu meningkatkan imunitas tubuh sebagai pencegahan terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan di atas, dapat diajukan rumusan masalah sebagai berikut.

1. Apakah waktu pemberian polisakarida krestin *Coriolus versicolor* mampu menurunkan konsentrasi IL-10 pada mencit yang terpapar *Mycobacterium tuberculosis*?
2. Apakah waktu pemberian polisakarida krestin *Coriolus versicolor* mampu memperbaiki gambaran histologis paru pada mencit yang terpapar *Mycobacterium tuberculosis*?



### 1.3 Asumsi Penelitian

Asumsi yang mendasari penelitian ini adalah polisakarida krestin (PSK) *Coriolus versicolor* mengandung senyawa aktif  $\beta$ -glukan yang mampu meningkatkan respon imun. Polisakarida krestin mampu meningkatkan aktivasi leukosit, makrofag, *Natural Killer* (NK) dan regulasi respon imun. Interleukin 10 memiliki pengaturan penting dalam meredam respon Th<sub>1</sub> yang mengaktivasi makrofag dan peradangan di paru-paru akibat paparan *M. tuberculosis*. Pemberian PSK diharapkan mampu meningkatkan aktivasi makrofag dengan menurunkan konsentrasi IL-10.

Bakteri patogen *Mycobacterium tuberculosis* yang menyerang organ paru akan ditelan oleh makrofag alveolar yang akan membentuk granuloma serta menginduksi terjadinya berbagai peradangan. Pemberian polisakarida krestin *Coriolus versicolor* dengan bahan aktif  $\beta$ -glukan diharapkan mampu memperbaiki kerusakan organ paru yang terjadi akibat paparan *Mycobacterium tuberculosis* melalui visualisasi gambaran histologis.

### 1.4 Hipotesis Penelitian

#### 1.4.1 Hipotesis kerja

Apabila polisakarida krestin dari *Coriolus versicolor* yang mengandung  $\beta$ -glukan bekerja sebagai imunomodulator maka pemberian polisakarida krestin (PSK) pada mencit yang terpapar *Mycobacterium tuberculosis* dapat meningkatkan respon imun dengan menurunkan konsentrasi IL-10 yang sistem

kerjanya berlawanan dengan  $Th_1$  sehingga makrofag akan teraktivasi. Penambahan polisakarida krestin dengan bahan  $\beta$ -glukan pada mencit yang terpapar *Mycobacterium tuberculosis* mampu memperbaiki struktur organ paru yang rusak sebagai batas patologi paru-paru akibat paparan *M. tuberculosis*.

#### 1.4.2 Hipotesis statistik

1.  $H_{01}$ : Tidak ada pengaruh waktu pemberian polisakarida krestin *Coriolus versicolor* pada mencit yang terpapar *Mycobacterium tuberculosis* terhadap penurunan konsentrasi IL-10.  
 $H_{a1}$ : Ada pengaruh waktu pemberian polisakarida krestin *Coriolus versicolor* pada mencit yang terpapar *Mycobacterium tuberculosis* terhadap penurunan konsentrasi IL-10.
2.  $H_{02}$ : Tidak ada pengaruh waktu pemberian polisakarida krestin *Coriolus versicolor* terhadap kemampuan memperbaiki struktur paru pada mencit yang terpapar *Mycobacterium tuberculosis*.  
 $H_{a2}$ : Ada pengaruh waktu pemberian polisakarida krestin *Coriolus versicolor* terhadap kemampuan memperbaiki struktur paru pada mencit yang terpapar *Mycobacterium tuberculosis*.

## 1.5 Tujuan Penelitian

Tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Mengetahui pengaruh waktu pemberian polisakarida krestin *C. versicolor* terhadap penurunan konsentrasi IL-10 mencit yang terpapar *Mycobacterium tuberculosis*.
2. Mengetahui pengaruh waktu pemberian polisakarida krestin *C. versicolor* terhadap kemampuan memperbaiki struktur paru mencit yang terpapar *Mycobacterium tuberculosis*.

## 1.6 Manfaat Penelitian

Hasil luaran dari penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan mengenai potensi polisakarida krestin *Coriolus versicolor* dalam meningkatkan respon imun dengan menurunkan konsentrasi IL-10 pada mencit yang terpapar *Mycobacterium tuberculosis* beserta gambaran histologis paru dengan parameter keberadaan granuloma, peribronkiolitis, perivaskulitis dan alveolitis juga sebagai alternatif lain dalam meningkatkan respon imun akibat penyakit TBC.