

EFIKASI SUPLEMEN MIKRONUTRIEN SEBAGAI TERAPI ADJUVAN PADA PENDERITA TUBERKULOSIS AKTIF

Budhi Setiawan

Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

Abstrak

Tuberkulosis (TB) adalah salah satu penyebab utama kematian dan kecacatan di seluruh dunia karena penyakit menular dapat disembuhkan. Malnutrisi dan kekurangan gizi mikro yang umum di antara pasien TB aktif karena malabsorpsi, peningkatan permintaan energi, asupan makanan yang tidak memadai dan jalur metabolik diubah. Studi Cross sectional dalam pengaturan spesifik menunjukkan bukti bahwa kekurangan vitamin A, C, D, E dan Zinc terjadi pada tuberkulosis. Meningkatkan stres oksidatif dan fase akut merespon dapat menyebabkan depresi tingkat beredar beberapa mikronutrien. Keberhasilan multivitamin dan suplemen mineral sebagai terapi tambahan untuk obat anti TB masih memiliki bukti terbatas. Hasil uji klinis baru-baru ini menghasilkan kontradiksi dan hasil yang kurang jelas untuk membentuk dasar untuk rekomendasi. Ada kemungkinan bahwa dosis, seks dan mikronutrisi kombinasi faktor mempengaruhi hasil studi. Ada kebutuhan untuk percobaan lebih lanjut, untuk menilai efektivitas multivitamin dan suplemen mineral di TB aktif dengan ukuran sampel yang cukup.

Kata kunci: tuberkulosis, suplemen, mikronutrien, multivitamin, mineral, khasiat, sidang

EFFICACY OF MICRONUTRIENT SUPPLEMENTS AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH ACTIVE TUBERCULOSIS

Budhi Setiawan

Lecturer Faculty of Medicine, University of Wijaya Kusuma Surabaya

Abstract

Tuberculosis (TB) is one of the major causes for mortality and disability in the worldwide due to curable infectious disease. Malnutrition and micronutrient deficiency are common among active tuberculosis patients because of malabsorption, increase of energy demand, inadequate food intake and altered metabolic pathways. Cross sectional studies in specific settings show evidences that deficiency of vitamin A, C, D, E and Zinc occurs in tuberculosis. Increase oxidative stress and acute phase respond may contribute to some circulating micronutrient level depression. Efficacy of multivitamin and mineral supplementation as adjunctive therapy for anti TB drugs still has limited evidence. The recent outcome results of clinical trials produce contradiction and inconclusive results to form the basis for recommendations. There are possibilities that dosage, sex and micronutrient combination factors affect the outcomes of the studies. There is a need for further trials, to assess the efficacy of multivitamins and minerals supplementation in active TB with adequate sample sizes.

Keywords: tuberculosis, supplement, micronutrient, multivitamin, mineral, efficacy, trial

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Sebagian besar menginfeksi paru, tetapi bisa juga menginfeksi susunan saraf pusat, sistem limfatik, sirkulasi, genitourinari, tulang dan persendian. Sebagian infeksi tidak menimbulkan gejala yang dikenal dengan tuberkulosis laten. Tuberkulosis aktif dapat terjadi kapan saja setelah infeksi yang mana penderita menjadi simptomatik. TB adalah satu dari sepuluh penyakit yang menyebabkan kematian dan kecacatan di seluruh dunia serta merupakan penyebab utama kematian dari penyakit infeksi yang dapat disembuhkan (1,2).

Estimasi global dari WHO angka kejadian kasus TB pada tahun 2008 adalah 9,4 juta (antara 8,8 – 9,9 juta) yang mana setara dengan 139 kasus per 100.000 populasi. Kebanyakan dari angka perkiraan global kejadian kasus terjadi di Asia (55%) dan Afrika (30%). Perkiraan angka kematian adalah 1,3 juta yang setara dengan 20 kematian per 100.000 populasi. Pada tahun 2008, dalam jumlah total angka kejadian kasus TB Indonesia menempati ranking ke 5 dengan jumlah 0,34 - 0,52 juta setelah India (1,6 – 2,4 juta), Cina (1,0 – 1,6 juta), Afrika Selatan (0,38 - 0,57 juta), dan Nigeria (0,37 - 0,55 juta). Sebelumnya, Indonesia berada pada urutan ke 3 setelah India dan Cina (3).

Telah banyak diketahui, status nutrisi yang rendah ditemukan lebih sering terjadi pada penderita tuberkulosis aktif dibandingkan orang sehat (4). Tuberkulosis dapat menyebabkan berat badan dibawah normal dan defisiensi mikronutrien (multivitamin dan mineral) karena terjadinya malabsorpsi, meningkatnya kebutuhan energi, terganggunya proses metabolik dan berkurangnya asupan makanan karena penurunan nafsu makan dan dapat mengarah terjadinya kondisi *wasting* (5,6).

Defisiensi mikronutrien telah dilaporkan pada penderita tuberkulosis, termasuk juga mereka yang dengan ko infeksi HIV. Penelitian penelitian secara *cross sectional* mengindikasikan defisiensi vitamin A, thiamin, vitamin B6, folat dan vitamin E sering terjadi pada penderita TB aktif. Defisiensi vitamin A, vitamin E, thiamin, riboflavin, vitamin B6 dan vitamin C lebih umum terjadi penderita TB dengan HIV(4). Defisiensi mikronutrien dan status gizi umum yang jelek pada penderita TB aktif dapat menekan sistem imun *cell-mediated* yang merupakan pertahanan utama *host* untuk melawan bakteri *Mycobacterium* (7).

Dengan terapi obat anti tuberkulosis standar, status nutrisi umum penderita akan membaik berjalan seiring dengan proses penyembuhan. Terapi standar untuk TB menurut pedoman WHO tahun 2003 edisi ke-3 yang telah disetujui oleh STAG TB (Strategy and Technical Advisory Group for TB) pada tahun 2004 adalah: 4-6 mg/kg BB isoniazid, 8-12 mg/kg BB rifampicin, 20-30 mg/kg BB pyrazinamide, dan 15-20 mg/kg BB mg ethambutol, 12-18 mg/kg BB streptomycin, setiap hari selama 2 bulan, dilanjutkan dengan 8-12 mg/kg BB isoniazid, 8-12 mg/kg BB rifampicin, 30-40 mg/kg BB pyrazinamide, dan 20-35 mg/kg BB mg ethambutol, 12-18 mg/kg BB streptomycin, 3 kali per minggu selama 4 bulan (8).

Sebelum era ditemukan antibiotik, pemberian nutrisi dahulu dianggap terapi utama dalam melawan TB. Sebagai contoh, dahulu digunakan minyak ikan yang banyak mengandung vitamin A dan D sebagai terapi utama (9). Tetapi sejak

perkembangan antibiotika anti tuberkulosis pada tahun 1940 an pemberian nutrisi tidak lagi memegang peranan penting (10). Sampai sekarang, tidak ada satu nutrisi pun yang terbukti bisa dijadikan sebagai pengganti atau alternatif terapi obat anti tuberkulosis.

Saat ini, suplemen mikronutrien tidak terintegrasi dalam pentalaksanaan klinis standar untuk tuberkulosis terutama pada negara negara yang sedang berkembang, yang mungkin perlu mendapat perhatian lebih jauh. Meskipun konsekuensi defisiensi nutrisi telah banyak diketahui, tetapi tidak banyak diketahui efikasi dari suplemen multi vitamin dan mineral sebagai terapi adjuvan anti TB standar. Tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah untuk memberikan ulasan dari publikasi internasional penelitian klinis terkini terhadap status mikronutrien penderita TB aktif dan efikasi (kemampuan dalam memberikan efek yang diinginkan) suplemen multivitamin dan mineral sebagai adjuvan antibiotika anti tuberkulosis standar.

Status mikronutrien pada penderita tuberkulosis

Karyadi *et al.* menyelidiki status mikronutrien pada penderita TB aktif dewasa di Jakarta, Indonesia sebelum pemberian anti TB antibiotika dibandingkan dengan sejumlah penderita sehat sebagai kontrol. Ditemukan rata rata kadar konsentrasi plasma retinol, hemoglobin dan Zn lebih rendah pada penderita TB aktif. Lebih banyak penderita TB yang menderita defisiensi mikronutrien dibanding dengan kelompok kontrol. Sebanyak 33% kelompok penderita TB dengan retinol $<0.70\mu\text{mol/L}$ dibanding 13% pada kelompok kontrol, ($p<0.05$); 58% penderita TB dengan hemoglobin $<12\text{g/L}$ dibanding dengan 22% pada kelompok kontrol, ($p<0.05$); 21.1% kelompok penderita TB dengan Zn $<10.7\mu\text{mol/L}$ dibanding 5.1% pada kelompok kontrol, ($p<0.01$). Lebih dari setengah pada semua kelompok, memiliki konsentrasi plasma tokoferol (vitamin E) dibawah normal. Kadar tokoferol tersebut tidak berbeda secara bermakna pada kelompok penderita TB dan kontrol (11).

Sebuah penelitian *cross sectional* bertujuan untuk meneliti profil antioksidan dan hubungannya dengan stres oksidatif pada penderita TB. Subyek 125 penderita TB aktif (25 pasien HIV positif dan 100 pasien HIV negatif) di Etiopia sebelum terapi dibandingkan dengan kelompok kontrol orang sehat yang berasal dari Etiopia (n=45) dan Norwegia (n=25). Ditemukan bahwa pada kelompok penderita TB memiliki konsentrasi serum vitamin C dan vitamin E yang lebih rendah secara bermakna. Kadar malondialdehyde (sebuah pengukur peroksidasi lipid dan stres oksidatif) ditemukan lebih tinggi secara signifikan pada kelompok penderita TB dengan HIV positif. Kadar malondialdehyde yang tinggi berkorelasi dengan skor Karnofsky yang rendah (sebuah skala pengukur kemampuan fisik) dan status anthropometry yang rendah. Kesimpulan yang diberikan adalah adanya hubungan antara stress oksidatif, TB dan HIV (12).

Pada penelitian lain yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara peroksidasi lipid, vitamin C, vitamin E dengan turunnya kadar glutathione di plasma, eritrosit dan eritrosit di membran paru pada pasien TB di India. Pengukuran peroksidasi lipid dengan melihat kadar thiobarbituric acid reactive substances. Partisipan 30 penderita yang baru dan belum diterapi dibandingkan dengan 30 orang sehat pada kelompok kontrol. Ditemukan peningkatan peroksidasi lipid di plasma, eritrosit dan eritrosit di membran paru. Sedang kadar vitamin C, vitamin E dan glutathione ditemukan menurun secara signifikan pada penderita TB. Peningkatan peroksidasi lipid, penurunan kadar vitamin C, vitamin E dan glutathione mengindikasikan adanya kerusakan oksidatif terhadap eritrosit dan eritrosit membran paru pada penderita TB (13).

Sebuah penelitian terhadap status vitamin A dilakukan secara *cross sectional* pada penderita TB di Tanzania. Pengukuran serum diambil dari 100 penderita TB paru (baik yang positif atau negatif HIV) pada saat masuk rumah sakit dan setelah dua bulan terapi, dibandingkan dengan 144 orang sehat sebagai kontrol. Penderita TB pada nilai *baseline* rata rata kadar serum vitamin A lebih rendah dibanding kontrol.

Pada penderita dengan ko infeksi TB/HIV memiliki kadar serum vitamin A terendah ($13,1 \pm 5,6 \mu\text{g/dl}$ di kelompok ko infeksi TB/HIV vs. $26,6 \pm 5,4 \mu\text{g/dl}$ pada kelompok kontrol). Hampir 90% pasien TB menderita defisiensi vitamin A ($<20\mu\text{g/dl}$), dengan proporsi lebih tinggi pada penderita ko infeksi TB/HIV dibandingkan dengan kontrol (43% vs. 26%, $p<0.001$). Setelah menjalani terapi standar selama dua bulan, kadar serum vitamin A mengalami peningkatan pada penderita TB tanpa HIV tetapi tidak meningkat pada penderita dengan TB/HIV(14).

Untuk memperkirakan status vitamin A pada saat dimulainya terapi dan masa berakhirnya terapi, Ramachandran *et al.* meneliti 47 penderita TB yang dibandingkan dengan 47 saudara serumah yang sehat dan 30 orang pada kelompok sehat sebagai kontrol di India. Pada permulaan terapi, 81% TB penderita ditemukan konsentrasi vitamin A yang rendah (didefinisikan sebagai konsentrasi retinol $< 30\mu\text{g/dl}$) dibandingkan dengan 24% pada saudara yang tinggal serumah dan 7% pada kelompok kontrol. Rata rata konsentrasi vitamin A penderita TB ($21,2 \mu\text{g/dl}$) signifikan lebih rendah dibanding dengan saudara serumah dan kontrol ($42,2 \mu\text{g/dl}$ dan $48,1\mu\text{g/dl}$, $p<0.001$). Setelah menjalani terapi standar TB selama 6 bulan, 93% penderita TB mengalami peningkatan konsentrasi vitamin A tetapi 32% tetap di bawah normal. Diduga perubahan yang terjadi adalah akibat dari respon akut terhadap infeksi daripada kenaikan kadar vitamin A (15).

Bakaev *et al.* meneliti 159 penderita TB paru yang merokok dan 20 perokok tanpa TB untuk mengukur perubahan metabolik vitamin C dan metabolitnya di Rusia. Level serum asam askorbat pada penderita TB secara bermakna lebih rendah dibanding kontrol. Adanya inflamasi pada paru mengindikasikan melambatnya metabolisme asam askorbat dan metabolitnya pada populasi penderita TB. Pada penderita TB aktif yang merokok, suplemen vitamin C mungkin tidak memberikan perbaikan karena bioavailabilitas yang rendah. Bentuk lain dari vitamin C, dehydroascorbic acid dapat dipertimbangkan (16).

Sebuah penelitian di Finland menyelidiki apakah asupan vitamin C dan makanan yang mengandung tinggi vitamin C memiliki hubungan dengan insiden aktif TB yang merokok. Median asupan vitamin C adalah 90 mg/hari dan 183 g/hari buah buahan, sayuran dan buah berry. Ada 167 kasus TB aktif antara tahun 1985 sampai 1993. Ditemukan bahwa asupan tinggi vitamin C tidak memiliki hubungan yang bermakna dalam menurunkan resiko TB aktif tetapi meningkatnya asupan buah buahan, sayuran dan berry yang rendah kandungan vitamin C nya berhubungan dengan menurunnya resiko terjadinya TB aktif (17).

Visser *et al.* mengukur PLP (pyridoxal phosphate, suatu ko enzim yang dibutuhkan untuk sintesis neurotransmitter) pada penderita TB aktif baru sebelum dan satu minggu sesudah terapi isoniasid atau isonicotinylhydrazine (INH) di Afrika Selatan. Dari 29 penderita, hanya 2 yang mempunyai kadar plasma PLP normal (>24.3 nmol/L). Hampir semua penderita, setelah satu minggu terapi dengan INH terjadi penurunan kadar plasma PLP secara bermakna. Disimpulkan bahwa penderita TB aktif baru, memiliki kadar PLP suboptimal yang diperburuk dengan terapi INH. Suplemen pyridoxine dibutuhkan pada penggunaan INH untuk TB (18).

Dua ratus sepuluh imigran yang tinggal di London yang didiagnosis TB aktif diukur secara rutin kadar vitamin D ($25(\text{OH})\text{D}_3$). Dan ditemukan sebanyak 76% menderita defisiensi vitamin D (<22 nmol/L) dan sebanyak 56% tidak bisa terdeteksi kadar vitamin D ($25(\text{OH})\text{D}_3$). Dihipotesiskan bahwa imigran yang berasal dari wilayah tropis yang mana TB laten banyak dijumpai, akan menurun kadar vitamin D nya bila tinggal di daerah yang relatif kurang terekspos sinar matahari. Disimpulkan bahwa kurangnya ekspos terhadap sinar matahari dan pola diet vegetarian berkontribusi terhadap defisiensi vitamin D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) (19).

Penelitian lain yang dilakukan pada orang orang India Gujarat yang hidup di London, Inggris, ditemukan prevalensi yang tinggi defisiensi vitamin D_3 dan konsentrasi yang

terendah terjadi pada orang orang dengan TB aktif. *Odds ratio* dari TB aktif meningkat dengan menurunnya konsentrasi vitamin D_3 (OR 2.9; 95% CI 1.3-6.5 pada kelompok kadar vitamin $\text{D}_3 < 10$ nmol/L vs. OR 9.9; 95% CI 1.3-76.2 pada kelompok kadar vitamin D_3 yang tidak terdeteksi, $p < 0.01$). Kesimpulannya adalah asupan yang rendah vitamin D serta ditambah dengan kurangnya ekspos terhadap matahari berkontribusi terhadap kerentanan terjadinya TB aktif pada populasi ini (20).

Pada penelitian tentang penderita TB paru yang hidup di komunitas dengan insiden TB yang tinggi di Peruvia, polimorfisme reseptor vitamin D berhubungan secara signifikan dengan kecepatan proses penyembuhan terapi anti TB dengan metode DOTS (Directly Observed Treatment, Short course). Sedangkan polimorfisme yang lain dikaitkan dengan agresifitas proses penyakit dan lambatnya respon terhadap terapi. Diduga rifampin dan isoniazid yang digunakan pada regimen dapat mempengaruhi metabolisme vitamin D dan polimorfisme selama masa pengobatan. Disarankan pemberian suplemen vitamin D mungkin dapat bermanfaat pada keadaan seperti ini (21).

Sebuah penelitian dilakukan untuk memeriksa konsentrasi serum Zn, Fe, Cu dan selenium pada 155 pasien TB aktif di Ethiopia sebelum dan sesudah terapi anti TB dibandingkan dengan 31 orang sehat sebagai kontrol. Pada nilai *baseline*, sebelum dilakukan terapi, rata rata serum Zn, Fe dan Selenium pada pasien TB lebih rendah dibandingkan dengan kontrol dan proporsi lebih tinggi menderita defisiensi (defisiensi Zn 47,1% pada pasien TB vs. 25,8% pada kontrol, defisiensi Fe 14,8% pada pasien TB vs. 3,2% pada kontrol, Selenium defisiensi 35.5% pada pasien TB vs. 22,6% pada kontrol.). Setelah dua bulan terapi anti TB, rata rata konsentrasi Zn meningkat secara bermakna pada penderita TB ($87,3 \pm 26,8$ sebelum vs. $118,3 \pm 59,6$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ sesudah terapi, $p < 0.05$). Tetapi tidak terjadi pada penderita dengan ko infeksi HIV dan mineral lain yang diukur. Serum Zn yang rendah pada nilai *baseline* mungkin disebabkan redistribusi Zn dari serum ke

jaringan atau karena perubahan transport protein, yang mana keduanya disebabkan oleh respon akut pada TB, karena serum Fe, Zn, dan Cu dapat berubah dengan infeksi dan respon akut. Keterbatasan dari penelitian adalah tidak mengukur adanya proses fase akut (22).

Penderita TB aktif baru sebanyak 500 pasien di Malawi diteliti status mikronutrientnya (termasuk 370 penderita dengan ko infeksi HIV). Ditemukan prevalensi anemia lebih tinggi dan lebih sering ditemukan pada kelompok dengan ko infeksi HIV (76,9% pada pasien TB and 88,4% pada pasien dengan ko infeksi HIV, $p = 0,002$). Defisiensi mikronutrien umum terjadi. Sebanyak 59% terjadi defisiensi vitamin A, 12% menderita defisiensi vitamin E, 80% menderita defisiensi Zn, 88% menderita defisiensi Selenium. Penurunan konsentrasi dari retinol, karotenoid dan selenium berhubungan dengan peningkatan derajat anemia. Dikemukakan bahwa defisiensi selenium mungkin berkontribusi terhadap anemia melalui peningkatan stres oksidatif (23).

Di Zimbabwe dilakukan penelitian terhadap 98 penderita TB aktif dan 98 kontrol sehat yang memiliki kebiasaan meminum bir tradisional yang mengandung Fe. Peningkatan diet Fe didefinisikan peningkatan konsumsi bir tradisional > 1000 liter. Indeks Fe diukur selama 9 bulan setelah dimulai terapi anti TB. Pada saat dimulai terapi, rata rata hemoglobin ditemukan lebih rendah ($9,4 \pm 2,1$ pada penderita TB vs. $14,3 \pm 1,7$ pada kontrol, $p < 0,001$) dan rata rata serum transferin dan *transferring saturation* lebih tinggi pada penderita TB. Setelah menjalani terapi, level serum ferritin menurun dan konsentrasi hemoglobin meningkatkan secara bermakna. Diantara penderita HIV negatif, 20,2% dari group diet Fe tidak meningkat, menderita TB sedangkan 44,8% dari group diet Fe meningkat, menderita TB. Diantara penderita HIV positif, 81,4% dari group diet Fe yang tidak meningkat, menderita TB, sedangkan 71,4% dari group diet Fe yang meningkat menderita TB. Pada group diet Fe yang meningkat, terjadi peningkatan 3,5 kali resiko menderita TB dan 1,3 kali peningkatan resiko mortalitas.

Kesimpulan yang diberikan adalah peningkatan diet Fe meningkatkan resiko aktifasi TB (24).

Untuk meneliti apakah konsentrasi plasma vitamin A berkorelasi dengan tingkat keparahan secara klinis penderita TB aktif, Pakasi *et al.* mengadakan penelitian terhadap 300 penderita TB aktif (53% TB ringan dan 47% TB berat) di NTT, Indonesia. Ditemukan konsentrasi vitamin A, hemoglobin, plasma albumin lebih rendah dan CRP (C-reactive protein) lebih tinggi pada TB berat dibandingkan dengan TB ringan. Disimpulkan, kadar vitamin A berkorelasi dengan tingkat keparahan TB tetapi tidak pada kadar Zn. MUAC (Mid Upper Arm Circumference) merupakan prediktor yang lebih baik dari pada Body Mass Index/ BMI (25).

Suplemen mikronutrien sebagai terapi adjuvan

Untuk meneliti efek suplemen vitamin A dan Zn pada penderita TB baru dengan terapi anti TB standar, Karyadi *et al.* melakukan penelitian *double blind* dengan kontrol plasebo. Penderita ($n=40$) menerima vitamin A 500 IU dengan 15 mg Zn dan group kontrol ($n=40$) menerima plasebo setiap hari selama 6 bulan. Setelah dua bulan dan enam bulan, kedua group mengalami peningkatan hemoglobin dan plasma retinol, tetapi peningkatan retinol didapati lebih tinggi secara signifikan terjadi pada group dengan suplemen dibanding dengan kontrol setelah 6 bulan ($p < 0,05$). Konversi sputum dan proses penyembuhan lesi secara lebih cepat dibanding kontrol ($p < 0,05$ dan $p < 0,01$). Proporsi penderita dengan anemia dan plasma Zn atau retinol yang rendah tidak terdapat perbedaan diantara dua group tersebut. Setelah 6 bulan skor Karnofsky pada kelompok dengan suplemen lebih tinggi dibanding dengan plasebo. Kesimpulan yang diberikan adalah pemberian suplemen vitamin A dan Zn meningkatkan keefektifan terapi anti TB terutama pada dua bulan pertama dan kurang efektif setelah dua bulan (26).

Sebuah penelitian secara *prospective double blind* untuk mengetahui efek terapi suplemen Fe pada penderita dewasa TB paru aktif pria yang menderita anemia

ringan - sedang (konsentrasi hemoglobin 80-110g/L) Penderita dibagi dalam 3 kelompok : (1) kelompok plasebo (n=40), (2) kelompok suplemen 75 mg Ferrous fumarate (n=38) dan (3) Fe dengan dosis sama ditambah kombinasi mikronutrien (n=39). Peningkatan secara bermakna terhadap BMI, status Fe dan indeks hematologi yang lain pada ketiga group. Peningkatan tertinggi terjadi pada bulan pertama dan kedua pada kedua kelompok suplemen dibanding plasebo. Kesimpulan yang diberikan adalah, pada penderita anemia ringan - sedang dengan TB aktif, pemberian suplemen Fe hanya dapat mengakselerasi proses hematopoiesis hanya pada fase awal. Ini disebabkan mungkin karena proses inflamasi berkontribusi terhadap terjadinya anemia. Suplemen mikronutrien hanya dapat mempercepat beberapa indeks hematologi, tetapi proses pemulihan yang utama anemia pada TB tergantung dari proses penyembuhan (27).

Untuk menentukan apakah suplemen mikronutrien mempercepat waktu konversi kultur sputum, dilakukan penelitian suplemen multivitamin dan mineral secara randomized double blind dengan kontrol plasebo pada penderita TB aktif baru sebanyak 530 orang di Tanzania. Secara acak, penderita dibagi menjadi 4 group: (1) Plasebo, (2) 45 mg Zn (3) Zn dan Vitamin A, B kompleks, C, D, E, Selenium dan Cu (4) Vitamin A, B kompleks, C, D, E, Selenium dan Cu tanpa Zinc. Kultur sputum diperoleh dari minggu ke 2, ke 4 dan ke 8 dari standar terapi anti TB DOTS. Tidak ditemukan efek yang bermakna pemberian suplemen mikronutrien atau Zn pada konversi kultur sputum. Pada kelompok dengan suplemen Zn dengan multivitamin dan mineral didapatkan peningkatan berat badan dan penurunan mortalitas secara signifikan dibanding dengan kelompok lainnya. Diantara penderita dengan ko infeksi HIV, suplemen Zn atau multivitamin/mineral berhubungan dengan menurunnya resiko kematian sebanyak 50%-70% walaupun secara statistik tidak signifikan. Keterbatasan dari penelitian ini adalah kepatuhan terhadap suplemen tidak pasti. Kesimpulan yang dikemukakan adalah suplemen dosis tinggi multivitamin dan mineral selama terapi TB mungkin dapat

meningkatkan *survival rate* penderita HIV/TB (28,29).

Villamor *et al.* melakukan penelitian secara *randomized, double blind* dengan kontrol plasebo pemberian suplemen multivitamin dan mineral di Tanzania pada penderita TB aktif dewasa. Diantara penderita, 471 terinfeksi HIV dan sebanyak 416 tidak terinfeksi. Suplemen mengandung vitamin A, B kompleks, C, E dan Selenium dengan dosis 6-8 kali dari RDA (Recommended Daily Allowance). Suplemen mikronutrien menurunkan resiko rekurensi TB sebanyak 45% ($P = 0,02$) dan 63% penderita dengan infeksi HIV ($P=0,02$). Selain itu pemberian suplemen juga meningkatkan CD3⁺ dan CD4⁺ dan menurunkan resiko kejadian TB di luar paru dan ulkus genital pada penderita tanpa HIV. Angka kejadian neuropati perifer turun sebanyak 57% ($P<0,001$) baik pada penderita dengan HIV atau tidak. Tidak ditemukan efek yang bermakna pada mortalitas, berat badan, komposisi tubuh, anemia serta HIV load (30).

Untuk mengetahui efek pemberian suplemen multi mikronutrien terhadap mortalitas penderita TB aktif baik HIV positif atau negatif, Semba *et al.* melakukan penelitian terhadap 1148 penderita (873 HIV positif dan 573 HIV negatif). Suplemen multi mikronutrien mengandung vitamin A, B kompleks, C, D, E, Se, Zn dan Iodine dengan menggunakan dosis sesuai RDA kecuali untuk vitamin C (500 mg) dan E (200 IU). Kesimpulan yang diberikan adalah, dibutuhkan dosis yang lebih besar dari anjuran RDA untuk menghasilkan efek yang bermakna karena mungkin disebabkan oleh malabsorpsi dan kebutuhan yang meningkat, terutama pada penderita dengan HIV positif (31).

Dengan tujuan untuk melihat efek pemberian suplemen vitamin A, Zn dan kombinasi keduanya terhadap waktu konversi sputum dari positif menjadi negatif dilakukan penelitian terhadap 255 penderita TB aktif dewasa di NTT, Indonesia oleh Pakasi *et al.* Walaupun kelompok suplemen vitamin A dan Zn menunjukkan waktu konversi yang lebih cepat, tetapi tidak bermakna secara

statistik. Tidak ada keuntungan yang ditunjukkan oleh pemberian suplemen terhadap respon klinis, status nutrisi, *x-ray* maupun hasil pemeriksaan laboratorium. Hasil yang didapat, tidak bisa mengkonfirmasi penelitian sebelumnya oleh Karyadi *et al.* di Jakarta, Indonesia yang kemungkinan disebabkan karena dosis yang terlalu kecil, tingkat keparahan TB lebih tinggi dan status nutrisi yang lebih rendah (32).

Diskusi

Salah satu faktor yang dapat memberikan perbedaan hasil penelitian tersebut diatas bisa disebabkan karena dosis pemberian suplemen multivitamin yang tidak adekuat. Study di Tanzania (30) menggunakan dosis 4 sampai 10 kali yang disarankan oleh RDA. Penelitian di Malawi (31) dan Indonesia (32), memberi catatan yang sama tentang efikasi yang rendah karena dosis yang suboptimal memberikan pendapat bahwa dosis anjuran RDA suplemen mikronutrien tidak memberikan efikasi yang adekuat, walaupun faktor kandungan kombinasi multivitamin mungkin juga berpengaruh. Dibutuhkan data yang lengkap tentang berapa dosis yang memberikan efek yang diinginkan (potensi) tetapi tetap aman dari *adverse drug reaction* dan intoksikasi untuk setiap vitamin dan mineral yang dimasukkan dalam kombinasi.

Perlu dilakukan penelitian lebih mendalam terhadap Fe terhadap efeknya dalam terapi TB. Dihipotesiskan sebelumnya bahwa Fe, dapat meningkatkan pertumbuhan *Mycobacterium* dan memperburuk keadaan melalui hambatan makrofag yang melawan invasi mikroorganisme. Seperti pada penyakit infeksi lainnya, baik *host* dan patogen sama-sama menggunakan Fe sebagai ko-faktor pada enzim esensial yang terlibat dalam banyak fungsi seluler dan *metabolic pathway* (33,34). Pemberian vitamin B6 (pyridoxine) perlu dipertimbangkan, karena regimen standar obat anti TB menggunakan INH. Suplemen pyridoxine ditujukan untuk mengurangi angka kejadian *adverse drug reaction* INH neuropati perifer, terutama bila ada kecenderungan diet pyridoxine

penderita tidak adekuat. Pada kondisi ekspos sinar matahari yang kurang serta diet vitamin D yang kurang, suplemen vitamin D mungkin diperlukan walaupun masih diperlukan study yang lebih mendalam.

Faktor lainnya yang mungkin mempengaruhi hasil penelitian, tetapi terabaikan selama ini adalah faktor gender. Telah dilaporkan bahwa wanita memiliki faktor resiko yang lebih rendah menderita TB (35). Ditemukan lebih lanjut bahwa ada perbedaan prevalensi sex dalam defisiensi mikronutrien (36,37,38). Pada anak-anak, juga telah diketahui adanya perbedaan dalam mortalitas terhadap respon suplemen mikronutrien (39,40,41). Bila memang perbedaan gender ini juga memberikan pengaruh pada kelompok usia dewasa, maka faktor gender perlu juga dipertimbangkan sebagai penyebab hasil yang inkonklusif pada penelitian TB aktif. Suplemen mikronutrien untuk TB aktif.

Implikasi untuk study selanjutnya adalah seharusnya intervensi suplemen difokuskan kepada kombinasi multivitamin dan mineral yang telah memberikan hasil positif sebelumnya termasuk vitamin A dan Zn. Selain mikronutrien, suplemen makronutrien dengan tinggi kalori dan tinggi protein merupakan suplemen yang dapat memberikan efikasi yang baik (42). Parameter pengukuran yang digunakan dapat merupakan mortalitas, rekurensi, waktu konversi sputum, status nutrisi secara anthropometry (misalnya; BB, BMI, MUAC) atau kembalinya fungsi fisik secara normal. Penderita dengan ko-infeksi HIV sebaiknya diakomodasi dan dibandingkan dengan yang HIV negatif. Beberapa penelitian masih sedang berlangsung saat ini yang akan memberikan gambaran yang lebih jelas tentang efikasi penggunaan suplemen multi vitamin dan mineral sebagai terapi adjuvan terhadap obat anti TB standar (43).

Beberapa mikronutrien mungkin memiliki data yang berbeda dari penelitian sebelumnya untuk dipertimbangkan masuk dalam daftar kombinasi suplemen. Sebagai contoh, Villamor *et al.* tidak memasukkan

vitamin D dalam kombinasi, walaupun ada bukti awal dapat memberikan efek menguntungkan pada imun respon *host* terhadap *Mycobacterium*; dan juga tidak memasukkan Zn yang bermanfaat terhadap *lean body mass*, fungsi imun dan dilaporkan menurunkan mortalitas pada penelitian sebelumnya di Tanzania. Villamor *et al.* berargumentasi bahwa ada data yang menunjukkan bahwa diet tinggi Zn dapat meningkatkan mortalitas pada individu TB aktif dengan ko infeksi HIV. Pada kondisi seperti ini, yang mana efek negatif mikronutrien tidak bisa di eksklusikan, maka penelitian secara *two by two factorial design* mungkin ideal untuk diterapkan (44).

Kesimpulan

Hubungan antara TB dan defisiensi mikronutrien adalah sangat kompleks karena banyak faktor turut terlibat. Stres oksidatif, proses inflamasi, reaksi fase akut, turunnya nafsu makan dan meningkatnya kebutuhan nutrisi, mungkin berkontribusi dalam turunnya kadar mikronutrien dalam plasma sehingga terjadi defisiensi. Dokumentasi yang disusun secara sistematis terhadap apa yang melatar belakangi derajat defisiensi mikronutrien dari penderita TB aktif juga belum tersedia. Sehingga kadang kala mungkin terjadi *over estimation* peran mikronutrien sebagai adjuvan dalam tata laksana TB (33). Dibutuhkan lebih banyak bukti melalui penelitian yang melibatkan sample yang adekuat dan *multi centre* untuk dapat memberikan dasar dalam rekomendasi.

Daftar Pustaka

1. Davies PD. The world-wide increase in tuberculosis: how demographic changes, HIV infection and increasing numbers in poverty are increasing tuberculosis. *Ann Med.* 2003;35(4):235-243.
2. Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet.* Mar 18 2006;367(9514):938-940.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. A short update to the 2009 report. Geneva: WHO. 2009.
4. van Lettow M, Fawzi WW, Semba RD. Triple trouble: the role of malnutrition in tuberculosis and human immunodeficiency virus coinfection. *Nutrition Reviews* 2003;61(3):81-90.
5. Macallan DC. Malnutrition in tuberculosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 1999;34(2):153-7.
6. MacAllan DC, Mc Nurlan MA, Kurpad AV, de Souza G, Shetty PS, Calder AG, et al Whole protein metabolism in human pulmonary tuberculosis and under nutrition: Evidence for anabolic block in tuberculosis. *Clinical Sci (Lond)* 1998;94:321-31.
7. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis, evidence from studies in humans and experimental animals. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2004;8(3):286-98.
8. World Health Organization (2003) Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes, Ed. 3. WHO, Geneva.
9. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med* 2006; 100:1862-70.
10. Ramakrishnan CV, Rajendran K, Jacob PG, Fox W, Radhakrishna S. The role of diet in the treatment of pulmonary tuberculosis: an evaluation in a controlled chemotherapy study in home and sanatorium patients in South

- India. *Bull World Health Organ* 1961; 25:339-59.
11. Karyadi E, Schultink W, Nelwan RH, et al. Poor micronutrient status of active pulmonary tuberculosis patients in Indonesia. *J Nutr.* Dec 2000;130(12):2953-2958.
 12. Madebo T, Lindtjorn B, Aukrust P, Berge RK. Circulating antioxidants and lipid peroxidation products in untreated tuberculosis patients in Ethiopia. *Am J Clin Nutr.* Jul 2003;78(1):117-122.
 13. Vijayamalini M, Manoharan S. Lipid peroxidation, vitamins C, E and reduced glutathione levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Cell Biochem Funct.* Jan-Feb 2004;22(1):19-22.
 14. Mugusi FM, Rusizoka O, Habib N, Fawzi W. Vitamin A status of patients presenting with pulmonary tuberculosis and asymptomatic HIV-infected individuals, Dar es Salaam, Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis.* Aug 2003;7(8):804-807.
 15. Ramachandran G, Santha T, Garg R, et al. Vitamin A levels in sputum-positive pulmonary tuberculosis patients in comparison with household contacts and healthy 'normals.' *Int J Tuberc Lung Dis.* Sep 2004;8(9):1130-1133.
 16. Bakaev VV, Duntau AP. Ascorbic acid in blood serum of patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis.* Feb 2004;8(2):263-266.
 17. Hemila H, Kaprio J, Pietinen P, Albanes D, Heinonen OP. Vitamin C and other compounds in vitamin C rich food in relation to risk of tuberculosis in male smokers. *Am J Epidemiol.* Sep 15 1999;150(6):632-641.
 18. Visser ME, Teixeira-Swiegelaar C, Maartens G. The short-term effects of anti-tuberculosis therapy on plasma pyridoxine levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* Feb 2004;8(2):260-262.
 19. Ustianowski A, Shaffer R, Collin S, Wilkinson RJ, Davidson RN. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. *J Infect.* Jun 2005;50(5):432-437.
 20. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet.* Feb 19 2000;355(9204):618-621.
 21. Roth DE, Soto G, Arenas F, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and response to treatment of pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis.* Sep 1 2004;190(5):920-927.
 22. Kassu A, Yabutani T, Mahmud ZH, et al. Alterations in serum levels of trace elements in tuberculosis and HIV infections. *Eur J Clin Nutr.* May 2006;60(5):580-586.
 23. Van Lettow M, West CE, van der Meer JW, Wieringa FT, Semba RD. Low plasma selenium concentrations, high plasma human immunodeficiency virus load and high interleukin-6 concentrations are risk factors associated with anemia in adults presenting with pulmonary tuberculosis in Zomba district, Malawi. *Eur J Clin Nutr.* Apr 2005;59(4):526-532.
 24. Gangaidzo IT, Moyo VM, Mvundura E, et al. Association of pulmonary tuberculosis with increased dietary iron. *J Infect Dis.* Oct 1 2001;184(7):936-939.
 25. Pakasi TA, Karyadi E, Wibowo Y, Simanjuntak Y, Suratih NM, Salean M, Darmawidjaja N, van der Meer JW, van der Velden K, Dolmans WM. Vitamin A deficiency and other factors associated with severe tuberculosis in Timor and Rote Islands, East Nusa Tenggara Province, Indonesia. *Eur J Clin Nutr.* 2009 Sep;63(9):1130-5.

26. Karyadi E, West CE, Schultink W, et al. A double-blind, placebo-controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status. *Am J Clin Nutr*. Apr 2002;75(4):720-727.
27. Das BS, Devi U, Mohan Rao C, Srivastava VK, Rath PK. Effect of iron supplementation on mild to moderate anaemia in pulmonary tuberculosis. *Br J Nutr*. Sep 2003;90(3):541-550.
28. Range N, Andersen AB, Magnussen P, Mugomela A, Friis H. The effect of micronutrient supplementation on treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis: a randomized controlled trial in Mwanza, Tanzania. *Tropical Medicine and International Health* 2005;10(9):826-32.
29. Range N, Chagalucha J, Krarup H, Magnussen P, Andersen AB, Friis H. The effect of multi-vitamin/mineral supplementation on mortality during treatment of pulmonary tuberculosis: a randomised two-by-two factorial trial in Mwanza, Tanzania. *British Journal of Nutrition* 2006;95(4):762-70.
30. Villamor E, Mugusi F, Urassa W, Bosch R J, Saathoff E, Matsumoto K, et al. A trial of the effect of micronutrient supplementation on treatment outcome, T cell counts, morbidity, and mortality in adults with pulmonary tuberculosis. *Journal of Infectious Diseases* 2008;197(11):1499-505.
31. Semba RD, Kumwenda J, Zijlstra E, Ricks MO, van Lettow M, Whalen C, et al. Micronutrient supplements and mortality of HIV-infected adults with pulmonary TB: a controlled clinical trial. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(8):854-859.
32. Trevino A Pakasi, Elvina Karyadi, Ni Made Desy Suratih, Michael Salean, Nining Darmawidjaja, Hans Bor, Koos van der Velden, Wil MV Dolmans, Jos WM van der Meer. Zinc and vitamin A supplementation fails to reduce sputum conversion time in severely malnourished pulmonary tuberculosis patients in Indonesia. *Nutrition Journal* 2010, 9:41.
33. Africa's Health in 2010 project/AED. Nutrition and tuberculosis: A review of the literature and considerations for TB control programs. Washington DC: USAID. 2008.
34. Nacer Lounis, Chantal Truffot-Pernot, Jacques Grosset, Victor R. Gordeuk, Johan R. Boelaert. Iron and *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Journal of Clinical Virology* 20 (2001) 123-126.
35. Gustafson P, Gomes VF, Vieira CS, et al. Tuberculosis in Bissau: incidence and risk factors in an urban community in sub Saharan Africa. *Int J Epidemiol* 2004; 33:163-72.
36. Wejse C, Olesen R, Rabna P, et al. Serum 25-hydroxy-vitamin D in a West African population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1376-83.
37. Stephensen CB, Gildengorin G. Serum retinol, the acute phase response, and the apparent misclassification of vitamin A status in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:1170-8.
38. Ghayour-Mobarhan M, Taylor A, New SA, Lamb DJ, Ferns GA. Determinants of serum copper, zinc and selenium in healthy subjects. *Ann Clin Biochem* 2005; 42:364-75.
39. Benn CS, Fisker AB, Diness BR, Aaby P. Sex differential effects of neonatal vitamin A supplementation on mortality? *J Infect Dis* 2006;194:719.
40. Benn CS, Martins C, Rodrigues A, Jensen H, Lisse IM, Aaby P. Randomised study of the impact of different doses of vitamin A on childhood morbidity and mortality. *BMJ* 2005; 331:1428-32.
41. Sazawal S, Black RE, Ramsan M, et al. Effects of zinc

- supplementation on mortality in children aged 1–48 months: a community-based randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 369:927–34.
42. Paton NI, Chua YK, Earnest A, Chee CB. Randomized controlled trial of nutritional supplementation in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Am J Clin Nutr.* Aug 2004;80(2):460-465.
 43. Abba K, Sudarsanam TD, Grobler L, Volmink J. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006086.
 44. Christine Stabell Benn, Henrik Friis, Christian Wejse. Should Micronutrient Supplementation Be Integrated into the Case Management of Tuberculosis? *The Journal of Infectious Diseases* 2008; 197:1487–9.