

Peran Tiamin (Vitamin B1) dalam Meningkatkan Aktivitas Makrofag Alveolar terhadap Pertumbuhan Bakteri *Mycobacterium tuberculosis*

Yutricha Salsabila Fauzi¹, Ety Apriliana², Anisa Nuraisa Jausal³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Tuberkulosis merupakan suatu penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh infeksi bakteri *M.tuberculosis* yang dikenal sebagai Bakteri Tahan Asam (BTA). Menurut World Health Organization (WHO), Tuberkulosis berada pada posisi kedua sebagai penyakit infeksi yang menyebabkan kematian terbanyak penduduk dunia. Infeksi *M.tuberculosis* terjadi melalui udara. Sel makrofag alveolar merupakan sel imun alami di alveoli pulmonal yang berfungsi untuk membersihkan patogen. Vitamin B1 atau dikenal sebagai tiamin memiliki fungsi untuk aktivitas saraf dan tonus otot, metabolisme karbohidrat, serta meningkatkan aktivasi PPAR- γ didalam makrofag. Peningkatan aktivasi PPAR- γ melalui pengaturan fungsi makrofag akan meningkatkan ketahanan terhadap infeksi *M.tuberculosis* dan meningkatkan ekspresi TNF α serta IL-6 sehingga akan menghambat pertumbuhan *M.tuberculosis*.

Kata kunci: Mycobacterium tuberculosis, Tiamin, Vitamin B1

The Role of Thiamin (Vitamin B1) to Increasing Alveolar Macrophage Activity Against the Growth of *Mycobacterium tuberculosis*

Abstract

Tuberculosis is a contagious infectious disease caused by *M. tuberculosis* bacteria known as Acid Resistant Bacteria (BTA). According to the World Health Organization (WHO), tuberculosis is in the second position as an infectious disease which causes the most deaths in the world population. *M. tuberculosis* infection occurs through the air. Alveolar macrophages are natural immune cells in the pulmonary alveoli which function to clear pathogens. Vitamin B1 or known as thiamine has functions for nerve activity and muscle tone, carbohydrate metabolism, and increases activation of PPAR- γ in macrophages. Increase PPAR- γ activation through regulation of macrophage function will increase resistance to *M. tuberculosis* infection and increase TNF α expression and IL-6 that so it will inhibit *M. tuberculosis* growth.

Keywords: Mycobacterium tuberculosis, Thiamin, Vitamin B1

Korespondensi: Yutricha Salsabila Fauzi, alamat Jl. Panglima Polem no. 33 Bandar Lampung, HP 082178776993, e-mail yutricha@gmail.com

Pendahuluan

Tuberkulosis merupakan suatu penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang dikenal sebagai bakteri tahan asam (BTA). Apabila penyakit ini tidak diobati akan beresiko menular kepada orang lain dan beresiko menimbulkan komplikasi hingga kematian bagi penderita.¹ Menurut World Health Organization (WHO), Tuberkulosis berada pada posisi kedua sebagai penyakit infeksi yang menyebabkan

kematian terbanyak penduduk dunia. Indonesia menempati urutan ketiga sebagai negara dengan jumlah kasus Tuberkulosis terbanyak di dunia yaitu sebanyak 446.732 kasus.²

Infeksi *Mycobacterium Tuberculosis* terjadi melalui udara. Sel makrofag alveolar merupakan sel imun alami yang berada khusus di alveoli pulmonal yang berfungsi melawan bakteri yang terhirup.³ Makrofag akan mensekresikan sitokin pro-inflamasi

tumor necrosis factor α (TNF α) dan *interleukin-6* (IL-6) yang memiliki peran untuk membersihkan patogen.⁴

Vitamin adalah senyawa organik dan nutrisi penting yang dibutuhkan oleh tubuh, salah satunya adalah vitamin B1 atau dikenal sebagai tiamin.⁵ Tiamin dapat ditemukan di sebagian besar makanan, namun sumber makanan kaya tiamin meliputi biji-bijian, beras merah, daging babi, unggas, kacang kedelai, kacang-kacangan, kacang kering, kacang polong, dan produk biji-bijian sereal. Asupan harian yang direkomendasikan berdasarkan *recommended daily intake* (RDI) untuk orang dewasa di atas usia delapan belas adalah 1,2 mg / hari untuk pria dan 1,1 mg / hari untuk wanita. Untuk anak-anak, tingkat asupan yang memadai lebih rendah, dengan kadar RDI 0,2 mg / hari selama masa bayi awal dan terus meningkat seiring bertambahnya usia. Wanita dari segala usia yang sedang hamil atau harus menambah asupan thiamin setiap hari menjadi 1,4 mg / hari.⁶

Tiamin memiliki fungsi untuk aktivitas saraf dan tonus otot serta metabolisme karbohidrat. Namun tubuh tidak dapat menghasilkan tiamin, oleh karena itu tiamin merupakan salah satu nutrisi yang penting.⁷ Selain berfungsi dalam metabolisme karbohidrat, tiamin menghasilkan respon imun protektif sehingga meningkatkan ketahanan terhadap infeksi *M.tuberculosis* melalui pengaturan fungsi makrofag dan meningkatkan ekspresi TNF α serta IL-6.⁵

Isi

Tiamin pirophosphate (TPP), bentuk aktif dari tiamin adalah kofaktor yang diperlukan dalam proses metabolisme. Adanya suplementasi tiamin dalam makrofag akan meningkatkan respirasi mitokondria dan metabolisme lipid. Tiamin memiliki peran protektif selama infeksi *M.tuberculosis* dengan cara mempengaruhi lipid makrofag.⁸

Pada percobaan *in vivo*, dengan menggunakan hewan tikus yang terinfeksi oleh *M.tuberculosis*. Hasilnya didapatkan koloni *M.tuberculosis* yang lebih rendah pada tikus yang diberikan tiamin. Pada paru – paru tikus yang terinfeksi, menunjukkan adanya peningkatan ekspresi CD86 dan MHC-II yang merupakan ciri khas dari aktivasi makrofag terhadap imunitas alami. Peningkatan jumlah TNF α , IL-6 dan nitrat juga terdeteksi. Tiamin mampu mengaktifkan regulasi fungsi makrofag terhadap imunitas alami pada tikus selama infeksi. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian tiamin mampu menghambat pertumbuhan *M.tuberculosis*.⁵

Pada percobaan *bone marrow-derived macrophage* (BMDM) dengan pemberian thiamin secara *in vitro* selama 24 jam diikuti oleh infeksi *M.tuberculosis*, menunjukkan adanya peningkatan ekspresi MHC-II dan peningkatan ekspresi TNF α serta IL-6 di makrofag.⁵

Paru merupakan port *d'entr e* lebih dari 98% kasus infeksi *M.tuberculosis* melalui percik renik (*droplet nuclei*) yang terhirup sehingga *M.tuberculosis* dapat mencapai alveolar. Selanjutnya makrofag alveolar akan bertugas menfagosit *M.tuberculosis*. Pada sebagian kasus, *M.tuberculosis* tidak mampu dihancurkan oleh makrofag sehingga kuman akan bereplikasi dalam makrofag. *M.tuberculosis* dalam makrofag yang terus berkembang biak, akhirnya akan membentuk koloni di tempat tersebut dan dapat menyebar menuju kelenjar limfe.⁹

Tiamin menghasilkan respon imun protektif untuk membatasi kelangsungan hidup *M.tuberculosis* di dalam makrofag. Tiamin diduga kuat dapat mengaktifasi peroxisome proliferasi-activated receptor γ (PPAR- γ), merupakan bagian dari *lipid-activated 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*.¹⁰ 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 α dan IL-6. Selain itu, tiamin dapat meningkatkan respirasi mitokondria dan metabolisme lipid untuk dapat mengintegrasikan sinyal metabolik.⁵

PPAR- γ diekspresikan dengan jumlah besar didalam makrofag alveolar dan penting untuk diferensiasi.¹¹ Fungsi dari aktivasi PPAR- γ terhadap infeksi mikobakterium terbukti secara positif mengatur produksi prostaglandin (PG) E2 pada makrofag yang terinfeksi. Dengan demikian, aktivasi PPAR- γ akan menyebabkan peningkatan ekspresi *cyclooxygenase* (COX) 2 dan produksi PGE2 pada makrofag yang terinfeksi *M.tuberculosis*. PGE2 merupakan modulator imun kuat yang menurunkan regulasi respon Th1 dan aktivitas bakterisida terhadap organisme intraseluler.¹²

Tiamin mengatur sinyal TNF α dengan cara bergantung dengan PPAR- γ . Suplementasi tiamin akan mengaktifkan PPAR- γ untuk meningkatkan efek antimikobakteri.¹³ Selain itu PPAR- γ juga memiliki peran penting dalam polarisasi makrofag dengan infeksi *M.tuberculosis*. Agonis PPAR- γ akan meningkatkan ekspresi CD86 dan MHC-II serta lebih mempromosikan ekspresi CD206.¹⁴

Ringkasan

Tuberkulosis merupakan suatu penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh infeksi bakteri *M.tuberculosis*. Sel makrofag alveolar merupakan sel imun alami yang berada di alveoli pulmonal akan berfungsi melawan bakteri yang terhirup dengan cara mensekresikan sitokin pro-

inflamasi TNF α dan IL-6 yang memiliki peran untuk membersihkan patogen.

Vitamin B1 atau dikenal sebagai tiamin memiliki fungsi untuk metabolisme karbohidrat dan menghasilkan respon imun protektif sehingga meningkatkan ketahanan terhadap infeksi bakteri. Tiamin dapat mengaktifkan PPAR- γ didalam makrofag sehingga mampu meningkatkan efek antimikobakteri.

Melalui pengaturan fungsi makrofag, tiamin meningkatkan aktivitas PPAR- γ dan ekspresi CD86, MHC-II, TNF α , serta IL-6. Selain itu, tiamin juga memiliki aktivitas antimikrobakteria sebagai target obat.

Simpulan

Tiamin mampu menghambat pertumbuhan *M.tuberculosis* dengan cara meningkatkan aktivitas makrofag alveolar melalui aktivasi PPAR- γ , ekspresi CD86, MHC-II, TNF α , dan IL-6.

Daftar Pustaka

1. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Infodatin Tuberkulosis 2018; 2018 [disitasi tanggal 12 November 2018]. Tersedia dari: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin%20tuberculosis%202018.pdf>.
2. WHO. Global Tuberculosis Report 2018; 2018 [disitasi tanggal 12 November 2018]. Tersedia dari: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>.
3. Katrin DM, Daniel LB. Innate and adaptive cellular immune responses to *Mycobacterium tuberculosis* infection. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015; 17;5(12).
4. Xu G, Wang J, Gao GF, Liu CH. Insight into battles between *Mycobacterium tuberculosis* and macrophage. Protein Cell. 2014; 5(10):728-36.

5. Du X, Huang Y, Fu Y. Vitamin B1 helps to limit *Mycobacterium tuberculosis* growth via regulating innate immunity in a peroxisome proliferator-activated receptor- γ -dependent manner. *Front Immunol.* 2018; 9:1778.
6. Martel JL, Franklin DS. Vitamin B1 (Thiamine). Stat Pearls Publishing; 2018 [disitasi tanggal 7 Januari 2019]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482360/>
7. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7(6):337-45.
8. Lacoppeta D, Carrisi C, De Fillipis G, et al. The biochemical properties of the mitochondrial thiamine pyrophosphate carrier from *Drosophila melanogaster*. *FEBS J.* 2010; 277(5):1172-81.
9. Werdhani RA. 2011. Patofisiologi, Diagnosis dan Klasifikasi Tuberkulosis. Jakarta: Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Okupasi dan Keluarga FKUI.
10. Waku T, Shiraki T, Oyama T, Maebara K, Nakamori R, Morikawa K. The nuclear receptor PPAR gamma individually responds to serotonin- and fatty acid-metabolites. *EMBO J.* 2010; 29(19):3395–407.
11. Chneider C, Nobs SP, Kurrer M, Rehrauer H, Thiele C, Kopf M. Induction of the nuclear receptor PPAR-gamma by the cytokine GM-CSF is critical for the differentiation of fetal monocytes into alveolar macrophages. *Nat Immunol.* 2014; 28;15(11):1–14.
12. Betz M, Fox BS. Prostaglandin E₂ inhibits production of Th1 lymphokines but not of Th2 lymphokines. *The Journal of Immunology.* 1991; 146(1):108–113.
13. Mahajan S, Dkhar HK, Chandra V, Dave S, Nanduri R, Janmeja AK, et al. *Mycobacterium tuberculosis* modulates macrophage lipid-sensing nuclear receptors PPARgamma and TR4 for survival. *J Immunol.* 2012; 188(11):593–603.
14. Wang N, Liang H, Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance. *Front Immunol.* 2014; 5:614.