

## Pengaruh Ekstrak Albumin Ikan Gabus (*Chana striata*) terhadap Kadar IFN- $\gamma$ Pasien Tuberkulosis Paru dengan Pengobatan Fase Intensif

### (*The Effect of Albumin Snakehead Fish (Chana striata) Extract on IFN- $\gamma$ of Pulmonary Tuberculosis Patients during Intensive Phase Medication*)

Henggar Allest Pratama, Erfan Efendi, Rini Riyanti  
Fakultas Kedokteran, Universitas Jember  
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121  
e-mail: henggarap@gmail.com

#### **Abstract**

*Pulmonary tuberculosis is a respiratory infection disease caused by Mycobacterium tuberculosis infection in lung tissue. Mycobacterium tuberculosis could inhibit macrophage activation by inducing an increase of SOCS1 which can inhibit IFN- $\gamma$  signaling process. Meanwhile, IFN- $\gamma$  production continues as long as Mycobacterium tuberculosis still exist, so the IFN- $\gamma$  levels stay high. This study aimed to investigate the effect of albumin snakehead fish (*Chana striata*) extract to decrease IFN- $\gamma$  level. The study design was a quasy experimental design. The study subject was 24 tuberculosis patients during intensive phase medication, were divided into 2 groups. Experimental group was given 1500 mg/day albumin snakehead fish (*Chana striata*) extract while control group was placebo for 30 days. This study showed that albumin snakehead fish (*Chana striata*) extract can decrease significantly IFN- $\gamma$  levels in the experimental group ( $p=0.006$ ) but not statistically significant if compared with the decrease of control group ( $p=0.061$ ). It can be concluded that albumin snakehead fish (*Chana striata*) extract in dose of 1500 mg/day had not able to decrease IFN- $\gamma$  levels of pulmonary tuberculosis patients during intensive phase medication yet.*

**Keywords:** tuberculosis, albumin, snakehead fish, IFN- $\gamma$

#### **Abstrak**

Tuberkulosis paru adalah penyakit saluran pernafasan yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* di dalam jaringan paru. *Mycobacterium tuberculosis* dapat menghambat aktivasi makrofag dengan cara menginduksi peningkatan SOCS1 yang mampu menghambat proses signaling IFN- $\gamma$ . Sementara itu, produksi IFN- $\gamma$  terus berlangsung selama masih ada *Mycobacterium tuberculosis* sehingga kadar IFN- $\gamma$  tetap tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kapsul ekstrak albumin ikan gabus (*Chana striata*) terhadap penurunan kadar IFN- $\gamma$ . Desain penelitian yang digunakan adalah *quasy experimental design* dengan subjek penelitian 24 pasien tuberkulosis pengobatan fase intensif yang terbagi menjadi 2 kelompok. Kelompok perlakuan diberikan kapsul ekstrak albumin ikan gabus (*Chana striata*) 1500 mg/hari terbagi tiga dosis sedangkan kelompok kontrol diberikan *placebo*. Perlakuan diberikan selama 30 hari. Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian kapsul ekstrak albumin ikan gabus (*Chana striata*) dapat menurunkan secara bermakna kadar IFN- $\gamma$  pada kelompok perlakuan ( $p=0.006$ ) namun tidak bermakna jika dibandingkan penurunan pada kelompok kontrol ( $p=0.061$ ). Dapat disimpulkan bahwa pada dosis 1500 mg/hari ekstrak albumin ikan gabus (*Chana striata*) belum mampu menurunkan kadar IFN- $\gamma$  pada pasien tuberkulosis paru dengan pengobatan fase intensif.

**Kata Kunci:** tuberkulosis, albumin, ikan gabus, IFN- $\gamma$

## Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) hingga saat ini masih memiliki jumlah kasus yang sangat besar. Pada tahun 2014, 9,6 juta orang terinfeksi TB dan 1,5 juta diantaranya meninggal akibat TB. Indonesia menempati urutan ke tiga dalam jumlah kasus TB terbesar setelah India dan Cina [1].

Tuberkulosis paru adalah penyakit saluran pernafasan yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* di dalam jaringan paru. Gejala klinik yang sering menyertai TB adalah berupa gejala respiratorik (batuk produktif disertai darah dan nyeri dada) dan gejala sistemik (anoreksia, malaise, dan keringat malam). Pemeriksaan penunjang yang dapat memastikan diagnosis TB adalah pemeriksaan BTA sputum dan foto rontgent Thorax [2].

Ketika tubuh terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*, presentasi antigen spesifik ESAT-6 dan CFP-10 akan memicu respon tubuh untuk mengeluarkan Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). IFN- $\gamma$  inilah yang akan berikatan dengan *Interferon Gamma Reseptor* (IFNGR) di makrofag untuk mengaktifasi makrofag menghancurkan *Mycobacterium tuberculosis* yang masuk. Namun, dalam dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* terdapat lipoarabinomanan dan 19kDa lipoprotein yang mampu menginduksi SOCS1 (*Suppressor of Cytokine Signaling*). SOCS1 dapat berikatan dengan reseptor IFN- $\gamma$  di makrofag dan menghambat transduksi signal *JAK-STAT Pathway* pada proses aktivasi makrofag oleh IFN- $\gamma$ . SOCS1 akan menginaktivasi JAK2 sehingga tidak terjadi efek aktivasi makrofag meskipun terdapat IFN- $\gamma$  dalam darah [3]. *Mycobacterium tuberculosis* yang belum dapat dihancurkan akan tetap memunculkan ekspresi antigen spesifik ESAT-6 dan CFP-10 sehingga memicu produksi IFN- $\gamma$ . Akibatnya kadar IFN- $\gamma$  dalam darah tetap tinggi dan secara tidak langsung dapat dijadikan marker adanya infeksi *Mycobacterium tuberculosis* lewat pemeriksaan IFN- $\gamma$  dalam darah [4].

Albumin memiliki peranan penting dalam patogenesis TB. Albumin dapat mengikat IFN- $\gamma$  untuk meningkatkan potensiasi IFN- $\gamma$  dalam berikatan dengan IFNGR. Adanya albumin dapat meningkatkan waktu paruh dari IFN- $\gamma$  sehingga dapat lebih kompetitif melawan hambatan dari SOCS1 yang diinduksi *Mycobacterium tuberculosis* [5].

Ikan gabus (*Channa striata*) merupakan sumber alternatif albumin berkadar tinggi. Ikan gabus memiliki kandungan protein tertinggi

dibandingkan dengan ikan sejenisnya. Kandungan protein dalam ikan gabus (*Chana striata*) adalah 16,2% dengan 64,62% dari total protein tersebut adalah albumin [6]. Pemberian ekstrak albumin ikan gabus (*Chana striata*) diduga dapat meningkatkan kemampuan makrofag dalam membunuh *Mycobacterium tuberculosis* yang ditandai dengan adanya penurunan kadar IFN- $\gamma$  dalam darah.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pemberian kapsul ekstrak albumin ikan gabus (*Chana striata*) terhadap kadar IFN- $\gamma$  pada pasien tuberkulosis paru.

## Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian *quasy experimental design*. Penelitian dilaksanakan di 6 puskesmas di Kabupaten Jember (Puskesmas Mayang, Kalisat, Arjasa, Kaliwates, Sumbersari, Patrang). Pemeriksaan IFN- $\gamma$  dan pemeriksaan *screening* (SGOT SGPT dan uji protein urin) dilaksanakan di Laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Penelitian ini sudah mendapatkan perizinan *ethical clearance* dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Sampel penelitian adalah pasien tuberkulosis yang sedang menjalani rawat jalan pengobatan fase intensif dengan kriteria inklusi: pasien TB kasus baru yang telah menjalani masa pengobatan 1 bulan, usia 18-60 tahun, terdiagnosis BTA (+) oleh puskesmas, minum OAT secara teratur, dan memiliki nilai SGOT SGPT yang normal serta proteinuria (-) pada pemeriksaan *screening*. Adapun kriteria eksklusi: menolak ikut penelitian, TB MDR atau TB milier, TB dengan HIV (+), meninggal, *drop out*, ada komplikasi penyakit lain, penyebaran TB ekstra paru dan memiliki alergi terhadap makanan berprotein tinggi.

Pemilihan sampel menggunakan teknik *total random sampling*, yaitu dengan mengambil semua pasien tuberkulosis paru yang memenuhi kriteria dan bersedia menjadi subjek penelitian kemudian dilakukan randomisasi untuk menentukan pembagian kelompok kontrol dan perlakuan oleh peneliti secara *single blinded*. Penelitian ini pada awalnya diikuti oleh 30 subjek penelitian yang terbagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan masing-masing kelompok terdiri dari 15 subjek penelitian. Kelompok perlakuan diberikan kasul ekstrak albumin ikan gabus (*Chana striata*) 1500 mg terbagi 3 dosis

selama 30 hari sedangkan kelompok kontrol diberikan *placebo* berupa kapsul 500 mg yang diisi dengan tepung terigu diminum 3 kali sehari.

Sebelum dilaksanakan penelitian, subjek penelitian menandatangani *Informed Consent* dan Naskah Persetujuan. Selain itu, ditunjuk Pengawas Minum Obat dari keluarga subjek penelitian untuk mengawasi dan mencatat subjek penelitian meminum OAT dan kapsul albumin ikan gabus/*placebo* yang diberikan. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan *screening* berupa pemeriksaan SGOT SGPT dan uji protein urin untuk memastikan bahwa tidak ada kelainan dalam faal hepar dan ginjalnya. Kelainan faal hepar dan ginjal dapat mempengaruhi metabolisme albumin. Selanjutnya dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan IFN- $\gamma$  pretest dan pemeriksaan *screening* (SGOT SGPT dan uji protein urin). Apabila didapatkan abnormalitas pada pemeriksaan *screening* maka subjek penelitian dikeluarkan. Darah yang diambil adalah darah vena yang diambil di *vena mediana cubiti* secara aseptis. Darah yang didapat dimasukkan ke dalam tabung yang berisi EDTA. Selanjutnya sampel darah disentrifugasi dengan kecepatan 5000 rpm selama 10 menit. Plasma darah diambil kemudian disimpan dalam suhu  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Subjek penelitian diberikan kapsul albumin ikan gabus/*placebo* sesuai dengan kelompok. Kapsul albumin ikan gabus (*Chana striata*) adalah merk PROCENA produksi Solo, Jawa Tengah yang telah mendapatkan ijin dari BPOM. Dilakukan pencatatan minum obat (OAT dan kapsul albumin ikan gabus/*placebo*) oleh PMO yang ditunjuk peneliti. Setelah 30 hari dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan IFN- $\gamma$  posttest. Sebelumnya diperiksa terlebih dahulu lembar catatan minum obat yang dicatat oleh PMO apakah subjek penelitian meminum OAT dan kapsul albumin ikan gabus/*placebo* secara rutin. Apabila persentase subjek penelitian meminum OAT dan kapsul albumin ikan gabus kurang dari 80% maka subjek penelitian dikeluarkan dari penelitian.

Pemeriksaan IFN- $\gamma$  dilaksanakan di Laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Jember dengan metode *Sandwich-ELISA* dengan menggunakan Human IFN- $\gamma$  ELISA kit produksi ELABSCIENCE. Pemeriksaan IFN- $\gamma$  dilakukan 2 kali yaitu pemeriksaan pretest dan posttest dengan jarak antara penyimpanan sampel dan pemeriksaan tidak lebih dari 1 bulan.

Prosedur pemeriksaannya diawali dengan melakukan *thawing* pada plasma darah yang telah disimpan sampai mencair. Selanjutnya masing-masing sampel plasma darah diambil 100  $\mu\text{l}$  dan dituangkan ke *well* bersama larutan standart dan blanko dengan jumlah yang sama (satu *well* hanya untuk satu sampel, standart, atau blanko). Langkah selanjutnya adalah ditutup dengan plastik dan diinkubasi selama 90 menit dalam suhu  $37^{\circ}\text{C}$ . Penutupan dengan plastik bertujuan untuk mencegah penguapan akibat proses inkubasi. Setelah diinkubasi cairan dihisap dengan menggunakan mikropipet sampai habis kemudian ditambahkan 100  $\mu\text{l}$  *Biotinylated Detection Antibody* dan diinkubasi kembali selama 60 menit dengan suhu  $37^{\circ}\text{C}$ . Setelah diinkubasi cairan dihisap dengan menggunakan mikropipet sampai habis kemudian dicuci dengan *wash buffer* 3 kali. Selanjutnya ditambahkan 100  $\mu\text{l}$  *HRP Conjugate* dan diinkubasi kembali selama 30 menit dalam suhu  $37^{\circ}\text{C}$ . Setelah diinkubasi cairan dihisap dengan menggunakan mikropipet sampai habis kemudian dicuci dengan *wash buffer* 5 kali. Selanjutnya ditambahkan 90  $\mu\text{l}$  *Substrate Reagent* dan diinkubasi kembali 15 menit dalam suhu  $37^{\circ}\text{C}$ . Pada fase ini tidak boleh terkena cahaya secara langsung sehingga harus dilakukan dalam keadaan gelap. Terakhir ditambahkan *Stop Solution* 50  $\mu\text{l}$  dan sesegera mungkin dibaca di *ELISA Reader* dengan panjang gelombang 450 nm. Hasilnya nanti berupa absorbansi yang akan diketahui kadar nya dengan membandingkannya dengan kurva standar yang dibuat berdasarkan nilai standart dan blanko.

Data kadar IFN- $\gamma$  yang didapat dianalisa melalui 2 tahap. Sebelumnya dilakukan uji normalitas dengan menggunakan *Shapiro-Wilk*. Tahap pertama adalah dilakukan uji *Paired T Test* pada kedua kelompok. Pengujian ini bertujuan menilai signifikansi perubahan kadar IFN- $\gamma$  masing-masing kelompok. Selanjutnya dilakukan uji *Independent T Test* pada delta IFN- $\gamma$  untuk menilai apakah perubahan kadar IFN- $\gamma$  pada kelompok perlakuan signifikan apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol.

## Hasil Penelitian

Dari 30 subjek penelitian yang mengikuti penelitian, 6 diantaranya mengalami *drop out* penelitian sehingga yang mengikuti penelitian sampai akhir adalah 24 subjek penelitian yang terdiri dari 11 dari kelompok perlakuan dan 13 dari kelompok kontrol.

Subjek penelitian dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, kelompok usia, dan kriteria BMI. Data berdasarkan jenis kelamin, kelompok usia, dan kriteria BMI disajikan dalam tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, kelompok usia, dan kriteria BMI

Kategori		Kelompok Kontrol	Kelompok Perlakuan
Jenis Kelamin	Laki-laki	9	8
	Perempuan	4	3
Kelompok Usia	18-30 tahun	8	5
	31-40 tahun	2	2
	41-50 tahun	2	4
	51-60 tahun	2	0
Kriteria BMI	Underweight (<18.5 kg/m <sup>2</sup> )	6	4
	Normal (18.5-23 kg/m <sup>2</sup> )	7	6
	Overweight (>23 kg/m <sup>2</sup> )	0	1

Pemeriksaan IFN- $\gamma$  dilaksanakan 2 kali yaitu pada saat dilakukan pretest dan posttest. Berikut data IFN- $\gamma$  pretest disajikan dalam tabel 2 sedangkan data IFN- $\gamma$  posttest disajikan dalam tabel 3.

Tabel 2. Data pemeriksaan IFN- $\gamma$  pretest

Sampel	Absorbansi	Kadar IFN- $\gamma$
Kontrol 1	0,314	3,27 pg/ml
Kontrol 2	0,577	2,73 pg/ml
Kontrol 3	0,294	3,31 pg/ml
Kontrol 4	0,186	3,53 pg/ml
Kontrol 5	0,062	3,79 pg/ml
Kontrol 6	0,21	3,48 pg/ml
Kontrol 7	0,631	2,62 pg/ml
Kontrol 8	0,345	3,20 pg/ml
Kontrol 9	0,304	3,29 pg/ml
Kontrol 10	0,038	3,84 pg/ml
Kontrol 11	0,931	2,00 pg/ml
Kontrol 12	0,581	2,72 pg/ml
Kontrol 13	0,355	3,18 pg/ml
Perlakuan 1	0,22	3,46 pg/ml
Perlakuan 2	0,536	2,81 pg/ml
Perlakuan 3	0,501	2,88 pg/ml
Perlakuan 4	0,513	2,86 pg/ml
Perlakuan 5	0,133	3,64 pg/ml

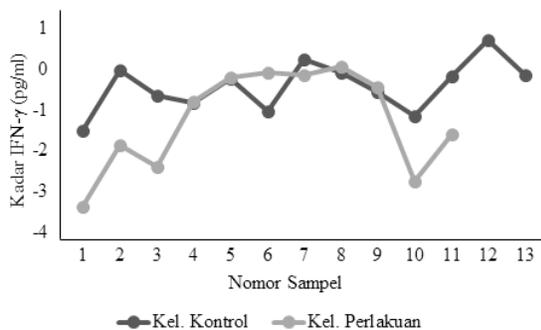
Perlakuan 6	0,611	2,66 pg/ml
Perlakuan 7	0,205	3,49 pg/ml
Perlakuan 8	0,303	3,29 pg/ml
Perlakuan 9	0,371	3,15 pg/ml
Perlakuan 10	0,265	3,37 pg/ml
Perlakuan 11	0,504	2,88 pg/ml

Tabel 3. Data pemeriksaan IFN- $\gamma$  posttest

Sampel	Absorbansi	Kadar IFN- $\gamma$
Kontrol 1	0,840	1,76 pg/ml
Kontrol 2	0,446	2,72 pg/ml
Kontrol 3	0,472	2,66 pg/ml
Kontrol 4	0,455	2,70 pg/ml
Kontrol 5	0,099	3,57 pg/ml
Kontrol 6	0,551	2,46 pg/ml
Kontrol 7	0,387	2,86 pg/ml
Kontrol 8	0,275	3,14 pg/ml
Kontrol 9	0,437	2,74 pg/ml
Kontrol 10	0,460	2,69 pg/ml
Kontrol 11	0,807	1,84 pg/ml
Kontrol 12	0,148	3,45 pg/ml
Kontrol 13	0,316	3,04 pg/ml
Perlakuan 1	1,316	0,49 pg/ml
Perlakuan 2	1,176	0,94 pg/ml
Perlakuan 3	1,354	0,50 pg/ml
Perlakuan 4	0,719	2,05 pg/ml
Perlakuan 5	0,149	3,44 pg/ml
Perlakuan 6	0,499	2,59 pg/ml
Perlakuan 7	0,192	3,34 pg/ml
Perlakuan 8	0,188	3,35 pg/ml
Perlakuan 9	0,455	2,70 pg/ml
Perlakuan 10	1,304	0,63 pg/ml
Perlakuan 11	1,031	1,28 pg/ml

Data tersebut kemudian dianalisa dalam 2 tahap. Kesatu, masing-masing kelompok diuji dengan uji *Paired T Test* untuk mengetahui signifikansi penurunan kadar IFN- $\gamma$  masing-masing kelompok. Pada kelompok kontrol didapatkan nilai signifikansi  $p=0.030$  ( $p<0.05$ ) sedangkan pada kelompok perlakuan didapatkan nilai signifikansi  $p=0.006$  ( $p<0.05$ ). Hasil ini menunjukkan bahwa masing-masing kelompok memiliki penurunan kadar IFN- $\gamma$  yang signifikan. Penurunan kelompok perlakuan lebih signifikan ditandai dengan nilai  $p$  yang lebih kecil. Selanjutnya dilakukan pengujian kedua yaitu uji *Independent T Test* delta IFN- $\gamma$  untuk mengetahui apakah penurunan kadar IFN- $\gamma$  pada kelompok perlakuan bernilai signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasilnya didapatkan nilai signifikansi  $p=0.061$  ( $p>0.05$ ). Hasil ini menunjukkan bahwa

penurunan IFN- $\gamma$  pada kelompok perlakuan tidak bermakna jika dibandingkan dengan penurunan pada kelompok kontrol. Berikut grafik perbandingan delta IFN- $\gamma$  antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol disajikan dalam gambar 1.



Gambar 1. Grafik perbandingan delta IFN- $\gamma$

## Pembahasan

Berdasarkan data karakteristik subjek penelitian didapatkan data 24 subjek penelitian yang diidentifikasi berdasarkan jenis kelamin, umur, dan BMI. Berdasarkan jenis kelamin, dari 24 pasien tuberkulosis yang menjadi subjek penelitian didapatkan 17 orang (70,83%) adalah laki-laki sedangkan 7 orang (29,16%) adalah perempuan. Laki-laki beresiko lebih besar untuk menderita penyakit TB daripada perempuan, salah satunya karena budaya merokok yang menjadi kebiasaan laki-laki [7].

Berdasarkan umur, didapatkan 13 orang (54,16%) subjek penelitian berasal dari kelompok 18-30 tahun, 4 orang (16,66%) dari kelompok 30-40 tahun, 6 orang (25%) dari kelompok 40-50 tahun, dan 1 orang (4,16%) dari kelompok 40-50 tahun. Data ini menunjukkan bahwa hampir semua pasien TB paru yang menjadi subjek penelitian berusia 18-50 tahun. Mayoritas penderita TB paru adalah pada usia muda dan usia produktif (15-50 tahun) [8].

Berdasarkan BMI, didapatkan 14 orang mempunyai BMI *underweight* (<18,5 kg/m<sup>2</sup>), 9 orang BMI normal (18,5-22,9 kg/m<sup>2</sup>), dan 1 orang BMI *overweight* (>30 kg/m<sup>2</sup>). TB dan malnutrisi adalah dua hal yang saling berkaitan erat. TB menyebabkan malnutrisi karena gangguan sintesis albumin dan peningkatan REE sedangkan kondisi malnutrisi memicu peningkatan resiko infeksi TB. Penelitian sebelumnya membuktikan 60% penderita TB mempunyai BMI *underweight* dan orang yang mempunyai BMI *underweight* mempunyai resiko 11 kali lebih tinggi menderita TB [9].

Berdasarkan uji *Paired T Test* pada kelompok kontrol dan perlakuan diperoleh hasil kedua kelompok memiliki nilai signifikansi penurunan IFN- $\gamma$  yang bermakna. Adanya penurunan kadar IFN- $\gamma$  baik pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan menunjukkan bahwa terjadi perbaikan terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Penurunan kadar IFN- $\gamma$  menunjukkan bahwa jumlah infeksi *Mycobacterium tuberculosis* telah menurun yang menyebabkan penurunan jumlah presentasi antigen ESAT-6 dan CFP-10 yang menginduksi pengeluaran IFN- $\gamma$ . Penurunan ini dapat disebabkan oleh adanya OAT yang terus dikonsumsi oleh subjek penelitian baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan. OAT yang terus dikonsumsi oleh subjek penelitian akan membunuh *Mycobacterium tuberculosis* yang ada di dalam jaringan paru. Nilai rata-rata penurunan dan signifikansi dari kelompok perlakuan memperlihatkan hasil yang lebih baik (rata-rata penurunan yang lebih banyak dan nilai yang lebih rendah). Hal ini menunjukkan bahwa konsumsi kapsul ekstrak albumin ikan gabus (*Chana striata*) dapat menurunkan kadar IFN- $\gamma$  lebih banyak yang mengindikasikan adanya perbaikan terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol.

Berdasarkan uji *Independent T Test* delta kedua kelompok didapatkan hasil yang tidak bermakna. Hasil ini menunjukkan bahwa penurunan kadar IFN- $\gamma$  yang terjadi pada kelompok kontrol tidak memiliki perbedaan bermakna dibandingkan kelompok perlakuan. Penyebab utama kurangnya nilai signifikansi pada uji statistik *Independent T Test* nilai delta IFN- $\gamma$  kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol adalah besarnya nilai standar deviasi yang disebabkan oleh tingginya variasi data terutama pada kelompok perlakuan. Hal ini diperkuat oleh data rata-rata delta IFN- $\gamma$  pada kelompok perlakuan yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol seperti yang tersaji dalam Gambar 1.

Peneliti menemukan beberapa kemungkinan yang dapat menjelaskan tingginya variasi data yang tinggi terutama pada kelompok perlakuan.

Pertama, kemungkinan ketidakpatuhan sebagian subjek penelitian kontrol positif untuk meminum kapsul albumin ikan gabus (*Chana striata*) yang diberikan oleh peneliti. Sebenarnya peneliti telah berupaya untuk meminimalkan adanya resiko ketidakpatuhan subjek penelitian dengan memberikan Lembar Ketaatan Minum Obat

yang diawasi oleh PMO dan menerapkan kriteria *drop out* apabila tidak meminum kapsul albumin ikan gabus (*Chana striata*) dengan presentasi sebanyak 80%. Namun, hal itu tidak bisa menjamin 100% bahwa subjek penelitian akan meminum kapsul albumin ikan gabus (*Chana striata*) sesuai dengan catatan Lembar Ketaatan Minum Obat sehingga dapat terjadi kondisi dimana pada Lembar Ketaatan Minum Obat menyatakan mengkonsumsi meminum kapsul albumin ikan gabus (*Chana striata*) namun kenyataannya tidak. Hal ini dapat menyebabkan adanya variasi perbedaan kadar IFN- $\gamma$  dimana subjek penelitian yang benar – benar meminum kapsul albumin ikan gabus (*Chana striata*) akan memiliki kadar IFN- $\gamma$  yang lebih rendah daripada subjek penelitian yang tidak benar-benar mengkonsumsi.

Selain itu, rendahnya penurunan kadar IFN- $\gamma$  dapat terjadi karena adanya subjek penelitian memiliki nilai BMI yang bervariasi. Bervariasinya nilai BMI ini dapat menimbulkan perbedaan pada efektifitas penurunan IFN- $\gamma$  terhadap pemberian kapsul ekstrak albumin ikan gabus (*Chana striata*). BMI yang rendah dapat menghambat respon tubuh terhadap albumin yang diberikan. BMI yang rendah menandakan status gizi yang rendah dan dapat terjadi malnutrisi pada subjek penelitian yang mempunyai BMI *underweight*. Kondisi malnutrisi dan BMI yang rendah dapat menurunkan sistem imun dan menyebabkan eksaserbasi pada penyakit infeksi. Kondisi malnutrisi menyebabkan pembatasan penggunaan energi (*Energy Restriction*) sehingga akan energi yang diperlukan untuk kebutuhan sel-sel penunjang sistem imun akan berkurang [10]. Hal ini akan melemahkan *host* sehingga infeksi *Mycobacterium tuberculosis* sulit untuk dieradikasi yang berakibat kadar IFN- $\gamma$  dalam darah tetap tinggi.

Kemungkinan selanjutnya adalah faktor eksternal yang tidak dapat dikontrol peneliti yang mampu menghambat proses signaling IFN- $\gamma$  (aktivasi makrofag oleh IFN- $\gamma$ ) atau dapat memicu peningkatan produksi IFN- $\gamma$  yang sebelumnya sudah diproduksi. Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa tikus yang diinduksi stres dengan pengekangan dan bunyi dapat meningkatkan kadar IFN- $\gamma$  secara signifikan. Tidak menutup kemungkinan bahwa hal yang sama juga dapat terjadi pada subjek penelitian (manusia) [11].

Penyebab lain adalah adanya peningkatan sitokin-sitokin tertentu yang dapat menghambat proses signaling IFN- $\gamma$ . Infeksi

*Mycobacterium tuberculosis* terjadi peningkatan kadar IL-6 dalam darah yang dapat menghambat respon makrofag terhadap IFN- $\gamma$  [12]. IL-6 dapat meningkatkan SOCS1 yang merupakan hambatan utama dalam proses signaling IFN- $\gamma$  [13]. Selain dari infeksi *Mycobacterium tuberculosis* itu sendiri, IL-6 juga dapat meningkat karena proses kronik kerusakan paru karena obstruksi / COPD (*Chronic Obstruction Pulmonary Disease*) [14]. Infeksi tuberkulosis merupakan salah satu penyebab COPD selain rokok yang dapat menyebabkan gangguan obstruksi pada awal perjalanan penyakit dan gangguan restriksi pada kelanjutannya [15]. Kerusakan jaringan paru yang terjadi pada masing-masing subjek penelitian tidak diamati dan keseragamannya tidak dapat dikontrol pada penelitian ini. Adanya variasi kerusakan jaringan paru pada subjek penelitian mempengaruhi variasi kadar IFN- $\gamma$  yang terjadi dalam penelitian ini.

## Simpulan dan Saran

Pemberian kapsul ekstrak albumin ikan gabus (*Chana striata*) dengan dosis 1500 mg/hari yang terbagi menjadi 3 dosis selama 1 bulan dapat menurunkan kadar IFN- $\gamma$  pasien tuberkulosis paru pengobatan fase intensif secara bermakna, meskipun penurunan kadar IFN- $\gamma$  tidak memiliki perbedaan bermakna dibandingkan dengan penurunan kadar IFN- $\gamma$  pada kelompok kontrol.

Perlu penelitian lebih lanjut dengan dosis yang lebih besar, jumlah sampel lebih banyak dan meminimalkan variabel pengganggu.

## Daftar Pustaka

- [1] WHO. Global Tuberculosis Report; 2015.
- [2] Parhusip, MB. Peranan Foto Dada Dalam Mendiagnosis Tuberkulosis Paru Tersangka Dengan BTA Negatif di Puskesmas Kota Madya Medan. Tidak Diterbitkan. Tesis. Medan: Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara; 2009.
- [3] Yoshimura A, Naka T, dan Kubo M. SOCS Protein, Cytokine Signalling and Immune Regulation. Nature Publishing Group. 2007: 7:454-465.
- [4] Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, Cattamanchi A, Dowdy DW, Dheda K, dan Niaz B. Gamma Interferon Release Assays for Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Infection.

- Clinical Biology Review. 2014: 26(1)3-20.
- [5] Miyakawa N, Nishikawa M, Takahashi Y, Ando M, Misaka M, Watanabe Y, dan Takakura Y. Prolonged Circulation Half-life of Interferon  $\gamma$  Activity by Gene Delivery of Interferon  $\gamma$ -Serum Albumin Fusion Protein in Mice. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*. 2011: 100(6):2350-2357.
- [6] Mustafa A, Widodo MA, dan Kristianto Y. Albumin And Zinc Content of Snakehead Fish (*Chana striata*) Extract And Its Role In Health. *International Journal of Science and Technology*. 2012: 1(2): 1-8.
- [7] Dotulong JFJ, Sapulete MR, dan Kandou GD. Hubungan Faktor Risiko Umur, Jenis Kelamin dan Kepadatan Hunian Dengan Kejadian Penyakit Tb Paru di Desa Wori Kecamatan Wori. *Jurnal Kedokteran Komunitas dan Tropik*. 2015: 3(2): 57-65.
- [8] Manalu HSP. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kejadian TB Paru dan Upaya Penanggulangannya. *Jurnal Ekologi Kesehatan*. 2010: 9(4): 1340-1346.
- [9] Pratomo IP, Burhan E, dan Tambunan V. Malnutrisi dan Tuberkulosis. *J Indon Med Assoc*. 2012: 62(6): 231-236.
- [10] Ritz BW dan Gardner EM. Malnutrition and Energy Restriction Differentially Affect Viral Immunity. *J. Nutr*. 2006: 136: 1141-1144.
- [11] Ferrier L, Mazelin L, Cenac N, Desreumaux P, Janin A, Emilie D, Colombel J, Garcia-Villar R, Fioramonti J, dan Bueno L. Stress-Induced Disruption of Colonic Epithelial Barrier: Role of Interferon- $\gamma$  and Myosin Light Chain Kinase in Mice. *Gastroenterology*. 2003: 125:795-804.
- [12] Nagabhushanam V, Solache A, Ting L, Escaron CJ, Zhang JY, dan Ernst JD. Innate Inhibition of Adaptive Immunity: Mycobacterium tuberculosis-Induced IL-6 Inhibits Macrophage Responses to IFN- $\gamma$ . *The Journal of Immunology*. 2014: 171: 4750-4757.
- [13] Diehl S, Angutta J, Hoffmeyer A, Zapton T, Ihle JN, Flkring E, dan Rincon M. Inhibition of Th1 Differentiation by IL-6 Is Mediated by SOCS1. *Immunity*. 2000: 13:805-815.
- [14] Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, dan Meade TW. Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Are Accompanied by Elevations of Plasma Fibrinogen and Serum IL-6 Levels. *Thrombosis and Haemostasis*. 2000: 84: 210-215.
- [15] Salvi SS dan Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease In Non-Smokers. *The Lancet*. 2009: 374(9691): 733-743.