

Tinjauan Pustaka

Host-Directed Therapy pada Tuberkulosis: Tinjauan Sistematis Metformin dan Vitamin D serta Potensi Sinerginya

Annisa Amelia Gusvania¹, Salsabilah Aisyah Putri¹, Dinda Syifa Nabilah²

¹Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

²Mahasiswa Program Studi Ilmu Keperawatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

*Korespondensi: annisaameliagusvania@gmail.com

Abstrak

Pendahuluan: Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan global dengan tantangan resistensi obat dan keterbatasan terapi. *Host-directed therapy* (HDT) seperti metformin dan vitamin D berpotensi meningkatkan respons imun terhadap *Mycobacterium tuberculosis*.

Metode: Penelitian ini merupakan *narrative review* dengan pendekatan sistematis menggunakan prinsip PRISMA. Pencarian literatur dilakukan pada PubMed, Scopus, dan Wiley (2015–2025) dengan kriteria inklusi *Randomized Control Trials* (RCTs). Sintesis data dilakukan secara naratif terstruktur.

Pembahasan: Delapan studi RCT dianalisis. Secara umum, vitamin D dan metformin tidak menunjukkan perbaikan konsisten pada *outcome* mikrobiologis seperti konversi sputum atau kekambuhan TB. Namun, keduanya memberikan manfaat pada parameter lain, seperti perbaikan gejala, status nutrisi, penurunan inflamasi, serta perbaikan radiologis. Efek terapi bersifat kontekstual, dipengaruhi oleh kondisi pasien seperti defisiensi vitamin D atau status metabolik.

Simpulan: Metformin dan vitamin D memiliki potensi sebagai HDT melalui mekanisme imunomodulasi, tetapi bukti klinis belum mendukung peningkatan *outcome* utama TB secara konsisten. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi efektivitas dan potensi kombinasi keduanya.

Kata Kunci: AMPK-mTOR; *Host-Directed Therapy*; Metformin; Tuberkulosis; Vitamin D

Host-Directed Therapy in Tuberculosis: A Systematic Review of Metformin and Vitamin D and Their Potential Synergistic Effects

Abstract

Introduction: Tuberculosis (TB) remains a major global health problem, with challenges including drug resistance and limited therapeutic effectiveness. Host-directed therapy (HDT), such as metformin and vitamin D, has emerged as a potential strategy to enhance the immune response against *Mycobacterium tuberculosis*.

Method: This study is a narrative review with a structured approach based on PRISMA principles. Literature searches were conducted in PubMed, Scopus, and Wiley databases (2015–2025), including randomized controlled trials (RCTs). Data were synthesized narratively using a structured method.

Discussion: Eight RCTs were included. Overall, vitamin D and metformin did not consistently improve microbiological outcomes such as sputum conversion or TB relapse. However, both interventions showed benefits in other parameters, including symptom improvement, nutritional status, reduced inflammation, and radiological improvement. Their effects appear to be contextual, depending on patient conditions such as vitamin D deficiency or metabolic status.

Conclusion: Metformin and vitamin D demonstrate potential as HDT through immunomodulatory mechanisms; however, current clinical evidence does not consistently support improvements in primary TB outcomes. Further studies are needed to evaluate their effectiveness and potential synergistic effects.

Keywords: AMPK-mTOR; Host-Directed Therapy; Metformin; Tuberculosis; Vitamin D

1. PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular paling mematikan kedua di dunia, dengan tantangan utama berupa tingginya koinfeksi HIV, meningkatnya kasus TB resisten obat, serta prevalensi infeksi laten yang dapat berkembang menjadi penyakit aktif setelah periode panjang.¹

Host-Directed Therapy (HDT) muncul sebagai strategi tambahan yang berfokus pada peningkatan imunitas inang atau modulasi respons imun terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). HDT bekerja melalui tiga mekanisme utama: meningkatkan kemampuan tubuh mengendalikan infeksi dan mencegah reaktivasi LTBI, meningkatkan efektivitas terapi anti-TB termasuk pada MDR-TB, serta merangsang eliminasi bakteri intraseluler untuk menekan kekambuhan dan infeksi ulang.²

Berbagai agen HDT telah dikembangkan, termasuk obat sintesis, produk imunologi, dan senyawa alami, yang bertujuan memperkuat sistem imun, mengendalikan infeksi, serta mengurangi kerusakan jaringan. Di antara kandidat yang banyak diteliti, metformin dan vitamin D menunjukkan potensi sebagai terapi adjuvan. Metformin terbukti dapat memodulasi respons imun dan mempercepat konversi dahak serta menurunkan resistensi rifampisin, sedangkan vitamin D meningkatkan imunitas bawaan melalui aktivasi makrofag, serta menunjukkan efek sinergis dengan pirazinamid dalam

menghambat pertumbuhan bakteri dan meningkatkan respons antiinflamasi.³⁻⁵

Meskipun keduanya telah banyak diteliti secara terpisah, metformin melalui jalur AMPK dan autofagi, serta vitamin D melalui induksi peptida antimikroba, kajian yang mengintegrasikan keduanya masih terbatas. Keterbatasan ini meliputi kurangnya bukti klinis kombinasi, hasil studi yang tidak konsisten, serta kendala translasi dari data praklinis. Oleh karena itu, tinjauan ini bertujuan mengevaluasi bukti ilmiah terkini (2015–Agustus 2025) terkait peran metformin dan vitamin D sebagai HDT, serta mengkaji potensi interaksi keduanya dalam perspektif imunometabolik pada TB.⁶⁻⁸

2. METODE

Penelitian ini merupakan tinjauan pustaka dengan pendekatan *narrative review* yang disusun secara sistematis untuk mengevaluasi peran metformin dan vitamin D sebagai *Host-Directed Therapy* (HDT) pada tuberkulosis. Pendekatan ini mengadopsi prinsip transparansi dari PRISMA 2020 untuk meningkatkan kejelasan proses seleksi literatur, meskipun tidak sepenuhnya mengikuti kerangka *systematic review*.

2.1 Strategi Pencarian Literatur

Penelusuran literatur dilakukan melalui beberapa basis data elektronik, yaitu PubMed, Scopus, Wiley, dan metode lainnya seperti *Citation Searching*.

Pencarian mencakup publikasi dari Januari 2015 hingga Desember 2025. Strategi pencarian menggunakan kombinasi kata kunci dan operator Boolean sebagai berikut: ("Tuberculosis" OR "TB") AND ("Metformin") AND ("Vitamin D" OR "Cholecalciferol" OR "Calcitriol") AND ("Adjunctive therapy" OR "Host-directed therapy"). Istilah pencarian disesuaikan dengan masing-masing basis data untuk meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas hasil pencarian.

2.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi meliputi artikel *Randomized Control Trial* (RCT) yang meneliti penggunaan metformin dan/atau vitamin D pada tuberkulosis sebagai terapi tambahan atau dalam kerangka HDT.

Kriteria eksklusi meliputi artikel yang tidak relevan dengan HDT pada tuberkulosis, duplikasi, data tidak lengkap, serta editorial atau opini tanpa bukti ilmiah memadai.

2.3 Seleksi Studi

Proses seleksi literatur dilakukan dengan mengacu pada alur PRISMA 2020, yang mencakup tahap identifikasi, skrining, dan inklusi studi.⁹ Artikel dari berbagai database terlebih dahulu disaring dengan menghapus duplikasi, kemudian dilakukan skrining judul dan

abstrak untuk menilai kesesuaian topik. Selanjutnya, artikel yang lolos tahap awal dievaluasi melalui *full-text review* untuk menentukan kelayakan inklusi.

2.4 Karakteristik Studi

Studi dalam kajian ini mengevaluasi efek metformin sebagai terapi tambahan melalui modulasi imunometabolik dan autofagi, serta peran vitamin D dalam meningkatkan imunitas bawaan dan respons inflamasi, termasuk potensi sinergi keduanya.

Outcome yang dilaporkan meliputi konversi sputum, penurunan beban bakteri, perbaikan klinis, modulasi respons imun, dan resolusi lesi paru.

2.5 Sintesis Data

Sintesis data dilakukan secara naratif terstruktur dengan mengelompokkan studi berdasarkan mekanisme intervensi dan *outcome* utama. Pendekatan ini digunakan untuk mengidentifikasi konsistensi temuan serta mengevaluasi kekuatan bukti klinis penggunaan metformin dan vitamin D sebagai terapi tambahan pada tuberkulosis.

2.6 Penilaian Kualitas Studi

Penilaian kualitas studi pada penelitian ini dilakukan menggunakan *Cochrane Risk of Bias 2 tool* (RoB 2) yang

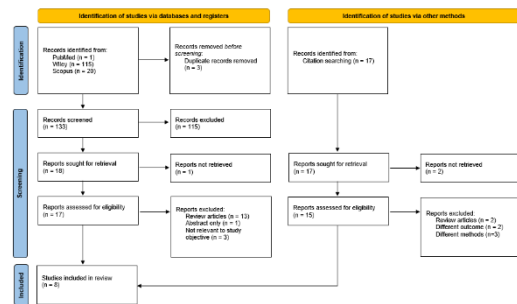
dikembangkan oleh Cochrane Collaboration untuk menilai potensi bias pada RCT. Instrumen ini digunakan untuk mengevaluasi kualitas metodologis dari setiap studi yang termasuk dalam *systematic review*.

3. PEMBAHASAN

3.1 Seleksi Studi

Proses seleksi studi dalam penelitian ini mengikuti alur PRISMA. Pada tahap identifikasi, diperoleh masing-masing 136 artikel dari database dan 17 artikel dari sumber lain. Setelah penghapusan duplikat sebanyak 3 artikel, tersisa 133 artikel yang kemudian disaring berdasarkan judul dan abstrak. Pada tahap ini, sebanyak 115 artikel dieliminasi karena tidak relevan dengan fokus penelitian.

Selanjutnya, artikel yang lolos seleksi awal dievaluasi pada tahap kelayakan melalui penilaian teks lengkap, yang terdiri dari 17 artikel dari database dan via *citation searching*. Pada tahap ini, beberapa artikel tidak dapat diakses dalam bentuk *full-text*, sementara sebagian lainnya dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi. Setelah melalui seluruh tahapan seleksi tersebut, diperoleh sebanyak 8 studi yang memenuhi kriteria dan dimasukkan dalam analisis akhir *systematic review* (**Gambar 1**).



Gambar 1. PRISMA 2020 Flowchart

3.2 Karakteristik dan Ringkasan Studi

Karakteristik dan Ringkasan Studi yang dianalisis seluruhnya menggunakan desain RCT (**Tabel 1**), dengan beberapa di antaranya menerapkan metode *double-blind placebo-controlled* untuk meningkatkan validitas hasil. Subjek penelitian umumnya adalah TB paru, baik dewasa maupun anak-anak, dengan sebagian studi secara khusus melibatkan pasien HIV-negatif atau pasien dengan defisiensi vitamin D. Rentang usia partisipan cukup luas, mulai dari anak-anak usia 6 tahun hingga dewasa usia 75 tahun. Jumlah sampel bervariasi antar studi, mulai dari puluhan hingga ratusan partisipan.

Tabel 1. Karakteristik Studi

Penulis (Tahun)	Desain Studi	Model/Subjek	Intervensi	Pembandingan
Sinha S et al. (2023)	RCT, double-blind terkontrol plasebo	Pasien TB paru BTA positif, HIV-negatif usia 15–60 tahun	Terapi anti-tuberkulosis standar (ATT) + vitamin D ₃ oral (60.000 IU per minggu selama 2 bulan, dua mingguan selama 4 bulan, lalu bulanan selama 18 bulan)	Plasebo + ATT
Tamara L et al. (2022)	RCT, double-blind	Anak usia 6–18 tahun dengan TB paru dan defisiensi vitamin D (n=84)	Suplementasi vitamin D 1000 IU/hari + terapi anti-TB standar	Plasebo + terapi anti-TB standar
Padmapriyadarsini C et al. (2022)	RCT	Pasien TB paru dengan kultur positif yang baru terdiagnosis (n=306)	ATT standar + metformin (500 mg/hari minggu pertama, lalu 1000 mg/hari selama 7 minggu)	ATT standar saja
Wallis RS et al. (2021)	RCT	Dewasa HIV-negatif usia 18–65 tahun dengan TB paru	Terapi TB standar + terapi host-directed (CC-11050, everolimus, auranofin, atau ergokalsiferol)	Terapi TB standar
Bekele A et al. (2018)	RCT	Dewasa (>18 tahun) dengan TB paru yang baru terdiagnosis (n=348)	Vitamin D ₃ (5000 IU/hari) + fenilbutirat (500 mg dua kali sehari) selama 16 minggu + terapi TB standar	Plasebo + terapi TB standar
Afzal A et al. (2018)	RCT	Dewasa dengan TB paru BTA positif dan defisiensi vitamin D (n=120)	ATT standar + vitamin D intramuskular (100.000 IU tiap 2 minggu; total 4 dosis)	ATT standar saja

Rekha RS et al. (2018)	RCT	Dewasa usia 18–55 tahun dengan TB paru BTA positif	Terapi tambahan: vitamin D ₃ (5000 IU/hari), fenilbutirat (500 mg dua kali sehari), atau kombinasi + terapi TB standar
Daley P et al. (2015)	RCT, double-blind terkontrol plasebo	Dewasa usia 18–75 tahun dengan TB paru aktif (n=247)	Terapi TB standar + vitamin D ₃ oral Plasebo + (100.000 IU pada minggu ke-0, 2, 4, standar dan 6)

Tabel 2. Ringkasan Temuan Studi

Penulis (Tahun)	Outcome Dinilai	yang Temuan Utama
Sinha S et al. (2023)	Kekambuhan konversi sputum & kultur, efek samping	Suplementasi vitamin D tidak menurunkan kekambuhan TB secara signifikan (HR 0,68; p=0,29) dan tidak mempercepat konversi sputum maupun kultur. Aman tanpa perbedaan efek samping bermakna, meskipun kadar vitamin D meningkat signifikan.
Tamara L et al. (2022)	Durasi status gizi, kadar vitamin D	Vitamin D mempercepat resolusi gejala (demam dan batuk) serta meningkatkan status gizi secara signifikan pada anak TB, sekaligus memperbaiki kadar vitamin D.
Padmapriyadarsini C et al. (2022)	Konversi radiologi, biomarker inflamasi, efek samping	Metformin tidak mempercepat konversi sputum, bahkan proporsi konversi lebih rendah pada minggu ke-8. Namun, memperbaiki parameter inflamasi dan radiologi (kavitas paru). Efek samping gastrointestinal lebih tinggi.
Wallis RS et al. (2021)	Positivitas fungsi paru (FEV1/FVC), keamanan	Terapi host-directed tidak memperbaiki outcome mikrobiologis, tetapi CC-11050 dan everolimus meningkatkan FEV1 secara signifikan. Secara umum aman, dengan beberapa efek samping serius pada kelompok tertentu.
Bekele A et al. (2018)	Skor TB, konversi sputum, kadar	Kombinasi vitamin D dan fenilbutirat menunjukkan perbaikan klinis pada

- vitamin D, subkelompok tertentu (defisiensi subkelompok vitamin D dan TB berat), namun efek keseluruhan terhadap konversi sputum terbatas.
- Daley P et al. Waktu konversi kultur sputum, konversi BTA, keamanan (2015). Vitamin D tidak mempercepat konversi kultur sputum (43 vs 42 hari; $p=0,95$) dan tidak menunjukkan perbedaan signifikan pada outcome mikrobiologis sekunder. Tidak ditemukan hiperkalsemia, dan efek samping serius serupa antar kelompok.
-

Intervensi dalam studi yang dianalisis berfokus pada vitamin D dan metformin yang diberikan bersama terapi standar tuberkulosis, dengan pembandingan berupa terapi standar dengan atau tanpa placebo (**Tabel 2**).

Secara keseluruhan, suplementasi vitamin D belum menunjukkan perbaikan yang konsisten terhadap outcome mikrobiologis tuberkulosis, seperti konversi sputum maupun kejadian kekambuhan, meskipun intervensi ini dilaporkan aman. Meskipun demikian, beberapa penelitian melaporkan adanya perbaikan pada gejala klinis dan status nutrisi, terutama pada kelompok subjek tertentu.

Metformin juga tidak memberikan peningkatan yang bermakna pada outcome mikrobiologis, tetapi menunjukkan potensi manfaat pada parameter lain, seperti penurunan respons inflamasi dan perbaikan gambaran radiologis.

Dengan demikian, kedua intervensi tersebut belum terbukti secara konsisten meningkatkan outcome utama tuberkulosis, namun masih memiliki potensi sebagai terapi tambahan atau suportif.

3.3 Risk of Bias

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Sinha S et al (2023)	+	+	+	+	+	+
Tamara L et al (2022)	+	+	+	+	+	+
Padmapriyadarsi C et al. (2022)	+	+	+	+	+	+
Wallis RS et al. (2021)	+	-	-	+	-	-
Bekele A et al. (2018)	+	+	+	-	+	+
Atzal A et al. (2018)	-	⊗	+	+	-	⊗
Rekha RS et al (2018)	+	+	+	+	-	+
Daley P et al (2015)	+	+	-	+	+	+

Domains:
 D1: Bias arising from the randomization process.
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.
 D3: Bias due to missing outcome data.
 D4: Bias in measurement of the outcome.
 D5: Bias in selection of the reported result.

Judgment:
 ⊕ High
 ⊖ Some concerns
 ⊕ Low

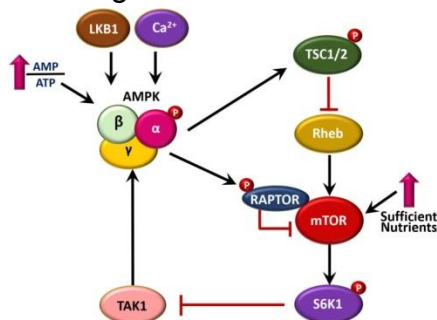
Gambar 2. Risk of Bias 2

Sebagian besar studi memiliki risiko bias rendah, meskipun terdapat beberapa kekhawatiran pada proses randomisasi dan pelaporan hasil. Satu studi menunjukkan risiko bias tinggi pada deviasi intervensi dan pelaporan. Secara keseluruhan, kualitas metodologi tergolong baik, namun potensi bias tetap perlu dipertimbangkan.

3.4 Efek Metformin sebagai *Host-Directed Therapy*

Sebagai salah satu kandidat HDT, metformin menunjukkan potensi dalam TB melalui mekanisme imunometabolik yang melibatkan aktivasi *AMP-activated protein kinase* (AMPK) dan inhibisi *mammalian target of rapamycin* (mTOR).^{6,8} Aktivasi jalur AMPK–mTOR dapat menginduksi autofagi melalui fosforilasi ULK1 dan Beclin-1 serta meningkatkan fungsi lisosom dengan mengaktifasi *Transcription Factor EB* (TFEB), yang berkontribusi terhadap pematangan fagolisosom dan

degradasi dari MTB di dalam sel fagosit.^{8,21} Selain melalui jalur klasik tersebut, metformin juga memodulasi status redoks sitosolik dan metabolisme substrat seluler, yang berkontribusi terhadap stabilitas metabolik sel imun serta profil keamanan yang tinggi tanpa meningkatkan risiko hipoglikemia secara signifikan.⁶



Gambar 3 . Skema regulasi jalur AMPK–mTOR¹⁶

Data eksperimental menunjukkan bahwa aktivasi AMPK pada makrofag berkaitan dengan peningkatan autofagi dan respons imun bawaan yang berkontribusi terhadap pengendalian bakteri intraseluler.^{8,22} Pola sejalan juga dilaporkan pada model percobaan *in vivo*, yang menunjukkan kecenderungan penurunan beban bakteri serta perbaikan imunopatologi paru setelah pemberian metformin, dengan variasi efek yang dipengaruhi oleh kondisi metabolik inang.¹¹ Namun, temuan praklinis juga menunjukkan adanya variasi respons, di mana pada kondisi tertentu, seperti pada model non-diabetes, aktivasi AMPK yang

berlebihan dapat meningkatkan respons inflamasi melalui aktivasi neutrofil dan peningkatan ekspresi matriks metalloproteinase (MMP), yang berpotensi memperburuk kerusakan jaringan paru. Secara keseluruhan, bukti praklinis secara konsisten menunjukkan bahwa metformin meningkatkan kontrol terhadap MTB melalui mekanisme autofagi yang dimediasi AMPK.^{8,11}

Temuan tersebut tidak sepenuhnya tercermin pada tingkat klinis, hasil uji terkontrol tidak menunjukkan konsistensi yang sama. Studi oleh Padmapriyadarsini et al. (2022) menunjukkan bahwa penambahan metformin dengan dosis 500 mg/hari pada minggu pertama yang ditingkatkan menjadi 1000 mg/hari hingga minggu ke-8 tidak memberikan perbedaan bermakna terhadap konversi sputum sebagai *outcome* mikrobiologis utama.¹⁰ Temuan ini menunjukkan bahwa, secara klinis, metformin tidak secara signifikan meningkatkan eliminasi bakteri. Dengan demikian, efek metformin terhadap *outcome* mikrobiologis utama tampaknya tidak sepenuhnya sejalan dengan temuan praklinis.¹⁰

Meskipun demikian, studi yang sama melaporkan adanya penurunan biomarker inflamasi serta perbaikan gambaran radiologis paru.¹⁰ Temuan ini menunjukkan bahwa efek metformin tetap muncul pada

aspek imunomodulasi, yang sejalan dengan mekanisme AMPK–mTOR dalam menekan inflamasi patologis dan menjaga homeostasis seluler, meskipun tidak menghasilkan efek bakterisidal yang terukur secara klinis. Hal ini menunjukkan bahwa aktivasi autofagi yang dimediasi AMPK tidak selalu cukup kuat untuk menghasilkan efek bakterisidal yang terukur pada manusia, tetapi lebih konsisten berperan dalam regulasi inflamasi dan perbaikan jaringan.^{8,10}

Perbedaan antara temuan praklinis dan klinis ini dapat dijelaskan oleh beberapa faktor. Pertama, pada tingkat seluler dan hewan, aktivasi AMPK secara langsung meningkatkan autofagi dan degradasi bakteri, sedangkan pada manusia efek tersebut dipengaruhi oleh interaksi dengan terapi anti-TB standar yang dapat memodulasi respons imun dan jalur metabolik.^{8,10} Kedua, status metabolik inang berperan penting, di mana studi *in vivo* menunjukkan bahwa metformin memberikan efek yang lebih menguntungkan pada kondisi diabetes dibandingkan non-diabetes, sehingga respons terhadap terapi bersifat kontekstual.¹¹ Ketiga, variasi dosis juga berpotensi memengaruhi hasil, karena regimen klinis yang digunakan (500–1000 mg/hari selama 8 minggu) mungkin belum cukup untuk menghasilkan aktivasi AMPK yang optimal atau,

sebaliknya, dapat menimbulkan respons yang tidak linear (bifasik). Selain itu, kompleksitas respons imun sistemik pada manusia serta heterogenitas karakteristik pasien juga berkontribusi terhadap perbedaan hasil antara studi eksperimental dan klinis.^{4,10,11}

Dengan demikian, meskipun bukti praklinis mendukung peran jalur AMPK–mTOR dalam meningkatkan autofagi dan kontrol terhadap MTB, temuan klinis dari uji terkontrol menunjukkan bahwa metformin tidak secara signifikan meningkatkan outcome mikrobiologis utama. Hal ini menyoroti kompleksitas penerjemahan temuan eksperimental ke dalam konteks klinis manusia. Secara keseluruhan, efek metformin dalam TB bersifat kontekstual, di mana aktivasi AMPK–mTOR secara konsisten meningkatkan respons imun pada tingkat praklinis, namun tidak selalu diterjemahkan menjadi efek bakterisidal yang terukur pada tingkat klinis.^{8,4,10,11}

3.5 Peran Vitamin D dalam Imunitas TB

Vitamin D berperan dalam respons imunitas terhadap MTB dengan mengaktivasi reseptor vitamin D (VDR) pada makrofag, yang menginduksi ekspresi peptida antimikroba seperti cathelicidin LL-37 serta meningkatkan pematangan

fagolisosom dan proses autofagi.^{5,14} Aktivasi jalur VDR–LL-37 ini memperkuat kapasitas bakterisidal makrofag dan sekaligus mengatur respons inflamasi, sehingga secara biologis mendukung eliminasi MTB serta membatasi kerusakan jaringan paru.^{5,19}

Secara umum, bukti praklinis menunjukkan bahwa vitamin D dapat meningkatkan ekspresi LL-37 dan memperkuat aktivitas makrofag melalui peningkatan autofagi dan respons imun bawaan.^{14,18} Temuan serupa juga dilaporkan pada model *in vivo*, yang menunjukkan adanya peningkatan kontrol terhadap infeksi MTB serta percepatan resolusi lesi paru setelah pemberian vitamin D aktif.⁵ Secara keseluruhan, bukti praklinis secara konsisten mendukung bahwa aktivasi jalur VDR–LL-37 dapat meningkatkan kemampuan sel imun dalam mengendalikan MTB. Namun, meskipun efek ini kuat pada tingkat seluler, kapasitas tersebut tidak selalu secara langsung diterjemahkan menjadi efek bakterisidal yang terukur pada tingkat organisme utuh.^{5,14,18}

Sebaliknya, hasil uji klinis menunjukkan pola yang kurang konsisten, hasil uji terkontrol menunjukkan pola yang tidak konsisten. Studi oleh Daley et al. (2015) menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D tidak mempercepat konversi kultur

sputum dibandingkan plasebo.²² Temuan ini sejalan dengan studi Sinha et al. (2023), yang juga tidak menunjukkan penurunan relapse maupun percepatan konversi sputum dan kultur meskipun kadar vitamin D meningkat secara signifikan.¹³ Dengan demikian, sebagian besar bukti RCT menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D tidak memberikan efek signifikan terhadap outcome mikrobiologis utama, dan tidak sepenuhnya sejalan dengan temuan praklinis. Temuan ini mengindikasikan bahwa meskipun mekanisme biologis didukung bukti praklinis yang kuat, bukti klinis dengan tingkat evidensi tinggi masih belum menunjukkan manfaat yang konsisten terhadap eliminasi bakteri.^{13,22}

Meskipun demikian, beberapa studi menunjukkan adanya efek pada parameter klinis dan subkelompok tertentu. Studi oleh Tamara et al. (2022) melaporkan bahwa suplementasi vitamin D mempercepat resolusi gejala klinis seperti demam dan batuk serta memperbaiki status nutrisi.¹⁷ Selain itu, pada populasi dengan defisiensi vitamin D, efek terhadap *outcome* menjadi lebih nyata. Studi oleh Afzal et al. (2018) menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D secara signifikan meningkatkan konversi sputum pada pasien dengan defisiensi vitamin D.¹² Temuan ini menunjukkan bahwa efek vitamin

D bersifat kondisional, di mana manfaat klinis lebih terlihat pada individu dengan defisiensi awal. Hal ini mengindikasikan bahwa status vitamin D baseline merupakan determinan utama respons terapi.^{12,17}

Perbedaan antara temuan praklinis dan klinis ini dapat dijelaskan oleh beberapa faktor. Pertama, interaksi dengan terapi anti-TB standar berperan penting, di mana studi *in vitro* menunjukkan bahwa obat lini pertama TB dapat menghambat ekspresi LL-37 yang diinduksi vitamin D pada makrofag, sehingga mengurangi efek bakterisidal yang diharapkan.¹⁴ Kedua, status vitamin D awal memengaruhi respons terapi, di mana suplementasi memberikan efek yang lebih nyata pada kondisi defisiensi dibandingkan pada populasi dengan kadar vitamin D yang cukup. Ketiga, variasi dosis dan regimen suplementasi antar studi juga dapat memengaruhi hasil, sehingga respons klinis menjadi tidak konsisten. Selain itu, perbedaan farmakokinetik dan bioavailabilitas vitamin D antar individu serta variasi genetik pada reseptor vitamin D (VDR) juga berpotensi memengaruhi respons imun terhadap suplementasi.^{14,12,13}

Selain itu, studi oleh Bekele et al menunjukkan bahwa kombinasi vitamin D dengan phenylbutyrate memberikan perbaikan klinis pada subkelompok tertentu, namun

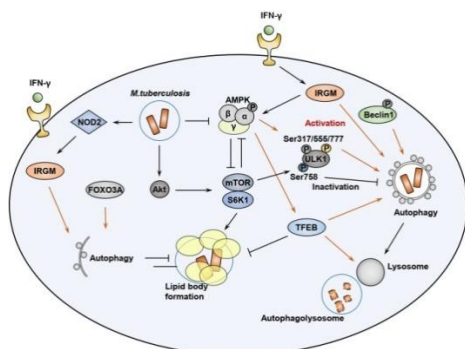
tidak memberikan efek signifikan terhadap konversi sputum. Hal ini semakin menegaskan bahwa efek utama vitamin D lebih dominan pada modulasi respons imun dan inflamasi dibandingkan peningkatan eliminasi bakteri secara langsung.¹⁶

Secara komparatif, temuan praklinis tampak lebih konsisten dibandingkan hasil klinis. bukti praklinis menunjukkan konsistensi dalam peningkatan fungsi makrofag dan kontrol terhadap MTB, sedangkan bukti klinis menunjukkan bahwa efek terhadap *outcome* mikrobiologis utama tidak signifikan dan tidak konsisten. Perbedaan ini mencerminkan adanya kesenjangan translasi antara model eksperimental dan kondisi klinis manusia. Secara keseluruhan, sintesis bukti menunjukkan bahwa efek vitamin D dalam TB tidak secara konsisten meningkatkan eliminasi bakteri, tetapi lebih stabil dalam memperbaiki respons imun dan parameter klinis, terutama pada populasi dengan defisiensi vitamin D. Hal ini menunjukkan bahwa peran utama vitamin D dalam konteks HDT lebih sebagai imunomodulator yang bersifat kontekstual dibandingkan sebagai agen yang secara langsung meningkatkan eradikasi bakteri. Temuan ini menjadi dasar untuk mengeksplorasi potensi kombinasi imunometabolik,

termasuk sinergi antara vitamin D dan metformin.^{12,13,14,16,17}

3.6 Potensi Sinergi Metformin dan Vitamin D

Metformin dan vitamin D memiliki potensi sinergis sebagai HDT dalam TB melalui interaksi jalur imunometabolik AMPK–mTOR dan VDR–LL-37. Secara mekanistik, metformin mengaktifasi AMPK yang kemudian menghambat mTOR, sehingga menginduksi autofagi melalui aktivasi ULK1 dan Beclin-1 serta meningkatkan fungsi lisosom melalui TFEB.^{6,8,21} Di sisi lain, vitamin D melalui aktivasi reseptor vitamin D (VDR) meningkatkan ekspresi peptida antimikroba seperti LL-37 serta memperkuat pematangan fagolisosom dan autofagi. Kedua jalur ini berpotensi berkonvergensi pada peningkatan autofagi dan fungsi makrofag, sehingga secara teoritis dapat memberikan efek sinergis dalam mengendalikan infeksi MTB.^{5,14}



Gambar 4. Peran AMPK–mTOR dalam regulasi autofagi selama infeksi MTB⁸

Temuan eksperimental menunjukkan bahwa kedua agen

ini memodulasi jalur imun yang saling berkaitan. Secara umum, studi praklinis mengindikasikan bahwa metformin dapat memodulasi autofagi melalui aktivasi AMPK, sedangkan vitamin D berperan dalam meningkatkan ekspresi LL-37 dan fungsi makrofag.^{8,14,18} Pada model *in vivo*, kedua agen ini juga menunjukkan kecenderungan berkontribusi terhadap penurunan beban bakteri dan perbaikan imunopatologi paru.^{5,11} Selain itu, bukti eksperimental menunjukkan bahwa vitamin D dapat meningkatkan aktivasi AMPK, sehingga berpotensi memperkuat efek metformin pada jalur imunometabolik yang sama. Temuan ini mendukung hipotesis bahwa kombinasi keduanya dapat memberikan efek yang lebih besar dibandingkan monoterapi.^{7,8}

Pada tingkat klinis, bukti mengenai sinergi kombinasi ini masih sangat terbatas. Hingga saat ini, belum terdapat uji klinis terkontrol yang secara langsung mengevaluasi kombinasi metformin dan vitamin D sebagai terapi tambahan pada TB. Sebagian besar bukti klinis masih berasal dari studi yang menilai masing-masing agen secara terpisah, di mana keduanya menunjukkan hasil yang tidak konsisten terhadap *outcome* mikrobiologis utama. Studi RCT menunjukkan bahwa metformin tidak secara signifikan mempercepat konversi sputum,

sementara suplementasi vitamin D juga tidak menunjukkan efek signifikan pada sebagian besar populasi. Dengan demikian, potensi sinergi yang terlihat pada tingkat mekanistik belum dapat dikonfirmasi pada tingkat klinis.^{10,12,13,14}

Perbedaan antara potensi mekanistik dan hasil klinis ini kemungkinan dipengaruhi oleh berbagai faktor. Interaksi dengan terapi anti-TB standar dapat memodulasi efek kedua agen, di mana obat lini pertama diketahui dapat menghambat ekspresi LL-37 yang diinduksi oleh vitamin D.¹⁴ Selain itu, respons terhadap terapi sangat bergantung pada kondisi biologis inang, termasuk status metabolik dan derajat defisiensi vitamin D.^{11,12,13} Kondisi ini menunjukkan bahwa potensi sinergi kemungkinan hanya muncul pada subkelompok tertentu, seperti pasien dengan diabetes atau defisiensi vitamin D. Variasi dosis dan durasi terapi juga berperan dalam menentukan tingkat aktivasi jalur AMPK–mTOR dan VDR–LL-37, sehingga respons terhadap kombinasi terapi menjadi tidak seragam.^{4,10,12} Selain itu, kompleksitas regulasi jalur AMPK–mTOR juga berperan dalam menentukan efek akhir terapi. Aktivasi AMPK tidak hanya meningkatkan autofagi, tetapi juga berinteraksi dengan berbagai regulator hilir seperti PGC-1 α , SIRT1, dan PPAR α yang terlibat

dalam imunometabolisme seluler. Interaksi ini menunjukkan bahwa efek kombinasi metformin dan vitamin D tidak hanya bersifat aditif, tetapi juga bergantung pada keseimbangan jaringan sinyal yang kompleks, yang dapat menghasilkan respons yang berbeda pada kondisi klinis yang berbeda.⁸

Meskipun bukti praklinis menunjukkan bahwa metformin dan vitamin D memiliki mekanisme yang saling melengkapi dan berpotensi sinergis melalui jalur AMPK–mTOR dan VDR–LL-37, bukti klinis saat ini masih belum memadai untuk mendukung efektivitas kombinasi tersebut terhadap *outcome* mikrobiologis utama. Dengan demikian, kekuatan bukti sinergi saat ini masih terbatas pada tingkat mekanistik dan praklinis, sementara bukti klinis dengan tingkat evidensi tinggi belum tersedia. Potensi sinergi antara metformin dan vitamin D dalam TB juga bersifat kontekstual dan dipengaruhi oleh kondisi biologis inang, dosis, serta interaksi dengan terapi standar. Meskipun kedua agen menunjukkan efek imunomodulator yang ingkat konsisten pada tingkat praklinis, bukti klinis masih belum menunjukkan manfaat yang konsisten terhadap eliminasi bakteri. Oleh karena itu, diperlukan uji klinis terkontrol yang secara khusus mengevaluasi

kombinasi kedua agen ini untuk mengklarifikasi potensi sinergisnya dalam kerangka host-directed therapy.^{4,8,10,12}

3.7 Keterbatasan Bukti yang Ada

Meskipun metformin dan vitamin D memiliki dasar mekanistik yang kuat sebagai host-directed therapy (HDT) pada TB, bukti klinis yang tersedia masih menunjukkan keterbatasan yang signifikan. Aktivasi jalur AMPK–mTOR oleh metformin serta induksi peptida antimikroba LL-37 melalui vitamin D diketahui berperan dalam peningkatan autofagi, fungsi makrofag, dan pengendalian *MTB*. Mekanisme ini secara teoritis mendukung peningkatan eliminasi bakteri sekaligus pengendalian inflamasi yang berlebihan.^{5,8,14}

Pada tingkat klinis, bukti yang tersedia belum sepenuhnya mencerminkan potensi mekanistik tersebut. Hingga saat ini, belum terdapat uji klinis terkontrol yang secara langsung mengevaluasi kombinasi metformin dan vitamin D sebagai terapi tambahan pada TB. Sebagian besar penelitian masih menilai efek masing-masing agen secara terpisah, sehingga interaksi dan potensi sinergi keduanya belum dapat dikonfirmasi secara klinis dan masih berada pada tahap hipotesis.^{10,12,13,14}

Di samping itu, interpretasi hasil penelitian dipengaruhi oleh

heterogenitas antar studi yang cukup tinggi. Heterogenitas antar studi terlihat dari variasi desain penelitian, karakteristik populasi, serta perbedaan dosis dan durasi intervensi. Variasi tersebut berimplikasi pada hasil yang tidak konsisten, di mana sebagian studi melaporkan perbaikan parameter klinis, sementara sebagian lainnya tidak menunjukkan perubahan bermakna pada outcome mikrobiologis utama.^{10,12,13,16,17}

Lebih lanjut, sebagian besar dasar ilmiah yang mendukung penggunaan kedua agen ini masih didominasi oleh bukti praklinis. Studi in vitro dan in vivo secara konsisten menunjukkan bahwa aktivasi AMPK dan peningkatan ekspresi LL-37 meningkatkan autofagi serta kapasitas sel imun dalam mengendalikan *MTB*.^{5,8} Namun, temuan tersebut tidak selalu tertranslasi secara langsung pada manusia, di mana efek klinis yang diamati cenderung lebih terbatas, terutama terhadap eliminasi bakteri.^{10,13} Dengan demikian, kekuatan bukti saat ini lebih didominasi oleh studi praklinis, sementara bukti klinis masih terbatas dan menunjukkan hasil yang tidak konsisten.^{10,13}

Keterbatasan tersebut memiliki implikasi langsung terhadap penerapan klinis. Respons terhadap metformin dan vitamin D tidak hanya ditentukan oleh mekanisme molekuler, tetapi

juga oleh interaksi dengan terapi anti-TB standar, kondisi metabolik inang, serta respons imun sistemik.^{8,10} Selain itu, variasi regimen, termasuk perbedaan dosis dan durasi terapi, juga berpotensi memengaruhi tingkat aktivasi jalur biologis yang ditargetkan dan respons klinis yang dihasilkan. Selain faktor tersebut, kepatuhan pasien, variasi farmakokinetik, serta potensi interaksi obat juga dapat memengaruhi efektivitas terapi dalam praktik klinis nyata.^{4,8,10}

Implikasi klinis dari temuan ini menunjukkan bahwa pendekatan HDT berbasis metformin dan vitamin D kemungkinan tidak bersifat universal, melainkan lebih relevan pada subkelompok tertentu. Metformin berpotensi memberikan manfaat yang lebih nyata pada pasien dengan gangguan metabolik, seperti diabetes mellitus, sementara vitamin D cenderung lebih efektif pada individu dengan defisiensi vitamin D. Hal ini mengindikasikan perlunya pendekatan terapi yang lebih terpersonalisasi dalam penerapan HDT pada TB.^{12,16}

Sejalan dengan hal tersebut, arah penelitian ke depan perlu difokuskan pada penguatan bukti klinis yang tersedia. Uji klinis terkontrol yang secara khusus mengevaluasi kombinasi metformin dan vitamin D menjadi langkah penting untuk mengklarifikasi potensi sinergi keduanya. Selain itu,

standardisasi desain penelitian, termasuk pemilihan populasi yang lebih homogen, pengaturan dosis dan durasi terapi, serta pemilihan outcome yang relevan, diperlukan untuk meningkatkan konsistensi dan validitas hasil. Integrasi antara temuan praklinis dan klinis juga menjadi kunci untuk menjembatani kesenjangan translasi. Selain itu, pendekatan penelitian berbasis multi-omik dan biomarker imunologis diperlukan untuk memahami mekanisme respons individu terhadap terapi HDT secara lebih mendalam.

4. KESIMPULAN

Secara keseluruhan, vitamin D dan metformin memiliki dasar mekanistik yang kuat sebagai HDT, namun bukti klinis belum menunjukkan peningkatan konsisten pada outcome mikrobiologis, sehingga manfaatnya lebih terlihat pada modulasi imun dan parameter klinis tertentu serta bersifat kontekstual.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chin KL, Anibarro L, Chang ZY, Palasuberniam P, Mustapha ZA, Sarmiento ME, et al. Impacts of MDR/XDR-TB on the global tuberculosis epidemic: Challenges and opportunities. *Curr Res Microb Sci.* 2024;7:100295. doi:10.1016/j.crmicr.2024.100295 PubMed PMID: 39512261; PubMed Central PMCID: PMC11541417.

2. Mi J, Wu X, Liang J. The advances in adjuvant therapy for tuberculosis with immunoregulatory compounds. *Front Microbiol.* 2024;15:1380848. doi:10.3389/fmicb.2024.1380848 PubMed PMID: 38966394; PubMed Central PMCID: PMC11222340.
3. Lachmandas E, Eckold C, Böhme J, Koeken VACM, Marzuki MB, Blok B, et al. Metformin Alters Human Host Responses to Mycobacterium tuberculosis in Healthy Subjects. *J Infect Dis.* 2019 Jun 5;220(1):139–50. doi:10.1093/infdis/jiz064 PubMed PMID: 30753544; PubMed Central PMCID: PMC6548897.
4. Pothal S, Samantaray I, Biswal SB. Metformin as an adjunct in treatment of Pulmonary Tuberculosis in Non-Diabetic patients. *Eur Respir J.* 2021;58(suppl 65). doi:10.1183/13993003.congress-2021.OA1601
5. Zhang J, Guo M, Huang ZX, Bao R, Yu Q, Dai M, et al. Calcitriol enhances pyrazinamide treatment of murine tuberculosis. *Chin Med J (Engl).* 2019 Sep 5;132(17):2089–95. doi:10.1097/CM9.00000000000000394 PubMed PMID: 31425356; PubMed Central PMCID: PMC6793789.
6. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev.* 2021 Jan 28;42(1):77–96. doi:10.1210/edrv/bnaa023 PubMed PMID: 32897388; PubMed Central PMCID: PMC7846086.
7. Krysiak R, Kowalcze K, Szkróbka W, Okopień B. The Association between Vitamin D Status and the Impact of Metformin on Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis Activity in Women with Subclinical Hypothyroidism. *Pharmaceutics.* 2024 Aug 20;16(8). doi:10.3390/pharmaceutics16081093 PubMed PMID: 39204438; PubMed Central PMCID: PMC11360748.
8. Jo EK, Silwal P, Yuk JM. AMPK-Targeted Effector Networks in Mycobacterial Infection. *Front Microbiol.* 2019;10:520. doi:10.3389/fmicb.2019.00520 PubMed PMID: 30930886; PubMed Central PMCID: PMC6429987.
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021. p. n71.
18. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2017;356:i6583.

19. Liu PT, Stenger S. Vitamin D-mediated host defense against infection: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(6):337–48.
20. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc.* 2016;75(1):62–8.
21. Ehrt S, Rhee KY. Metabolic principles of persistence and pathogenicity in *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(12):1–12.
22. Daley P, Jagannathan V, John KR, Sarojini J, Latha A, Vieth R, et al. Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 May;15(5):528–34. doi:10.1016/S1473-3099(15)70053-8.
23. Rekha RS, Mily A, Sultana T, Ferdousi S, Akter A, Rahman AKMM, et al. Immune responses in the treatment of drug-sensitive pulmonary tuberculosis with phenylbutyrate and vitamin D3 as host directed therapy. *BMC Infect Dis.* 2015;15:373. doi:10.1186/s12879-015-1105-3.