



## Efektivitas Senyawa *Sulforaphane* dari *Microgreen* Brokoli (*Brassica Oleracea*) sebagai *Immunomodulator* (*Anti-Pyroptosis Macrophage*) dan Antifibrosis Paru untuk Pengobatan Penyakit Tuberkulosis Paru

Nohan Noer Adnan<sup>1\*</sup>, Naufal Issan Beryldivito Iskandar<sup>2\*</sup>, Ganesha Galang Yudistira<sup>3</sup>

<sup>1-3</sup>Program Studi Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Indonesia

Email: [i1011231079@student.untan.ac.id](mailto:i1011231079@student.untan.ac.id)<sup>1\*</sup>, [i1011231067@student.untan.ac.id](mailto:i1011231067@student.untan.ac.id)<sup>2</sup>,  
[i1011231054@student.untan.ac.id](mailto:i1011231054@student.untan.ac.id)<sup>3</sup>

\*Penulis Korespondensi: [i1011231067@student.untan.ac.id](mailto:i1011231067@student.untan.ac.id)

**Abstract.** *Pulmonary tuberculosis is a contagious infectious disease caused by Mycobacterium tuberculosis and remains one of the leading causes of death worldwide, including in Indonesia. Long-term tuberculosis treatment often results in various problems, such as drug resistance, poor patient adherence, lung tissue damage, and post-infection pulmonary fibrosis. Therefore, innovative natural-based therapeutic approaches are needed to improve treatment effectiveness while minimizing complications. This study aims to examine the potential of sulforaphane (SFN), a phytochemical compound derived from broccoli microgreens (Brassica oleracea), as an immunomodulatory and anti-pulmonary fibrosis agent through nanoencapsulation technology. This study employed a narrative literature review method using scientific databases, including PubMed, Scopus, ScienceDirect, and Google Scholar, covering publications from 2018–2024. Data were analyzed using critical appraisal techniques to systematically evaluate and synthesize previous findings. The review demonstrated that SFN exhibits antioxidant activity by activating the NRF2 signaling pathway, thereby reducing reactive oxygen species (ROS) production, inhibiting NLRP3 inflammasome activation, and preventing macrophage pyroptosis induced by M. tuberculosis infection. Furthermore, SFN was found to inhibit the TGF-β/SMAD signaling pathway and epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), both of which play important roles in pulmonary fibrosis formation. The application of nanoencapsulation technology using broccoli membrane vesicles (BM-Vesicles) significantly enhances the stability, bioavailability, and targeted cellular delivery of SFN. In conclusion, SFN has strong potential to be developed as an innovative nanodrug raw material for phytotherapy-based pulmonary tuberculosis treatment that is more effective, safer, and sustainable.*

**Keywords:** *Anti-Fibrosis; Brassica Oleracea; Immunomodulator; Pulmonary Tuberculosis; Sulforaphane.*

**Abstrak.** Tuberkulosis paru merupakan penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* dan masih menjadi salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia, termasuk di Indonesia. Pengobatan TB yang berlangsung lama sering menimbulkan berbagai permasalahan, seperti resistensi obat, penurunan kepatuhan pasien, kerusakan jaringan paru, serta fibrosis paru pascainfeksi. Oleh karena itu, diperlukan inovasi terapi berbasis bahan alam yang mampu meningkatkan efektivitas pengobatan sekaligus meminimalkan komplikasi. Penelitian ini bertujuan mengkaji potensi senyawa fitokimia sulforaphane (SFN) yang berasal dari microgreen brokoli (*Brassica oleracea*) sebagai immunomodulator dan antifibrosis paru melalui pendekatan nanoenkapsulasi. Metode penelitian menggunakan narrative literature review dengan sumber data berasal dari database ilmiah, seperti PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar pada rentang tahun 2018–2024. Analisis data dilakukan menggunakan teknik critical appraisal untuk mengevaluasi dan mensintesis hasil penelitian terdahulu secara sistematis. Hasil kajian menunjukkan bahwa SFN memiliki aktivitas antioksidan melalui aktivasi jalur NRF2 sehingga mampu menurunkan produksi reactive oxygen species (ROS), menghambat aktivasi NLRP3 inflammasome, dan mencegah pyroptosis makrofag akibat infeksi *M. tuberculosis*. Selain itu, SFN juga terbukti menghambat jalur TGF-β/SMAD dan proses epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) yang berperan dalam pembentukan fibrosis paru. Penggunaan teknologi nanoenkapsulasi berbasis *broccoli membrane vesicles* (BM-Vesicles) mampu meningkatkan stabilitas, bioavailabilitas, dan efektivitas penghantaran SFN ke target seluler. Dengan demikian, SFN berpotensi dikembangkan sebagai bahan baku nanodrug inovatif dalam terapi tuberkulosis paru berbasis fitoterapi yang lebih efektif, aman, dan berkelanjutan.

**Kata kunci:** Antifibrosis; *Brassica Oleracea*; *Immunomodulator*; *Sulforaphane*; Tuberkulosis Paru.

## **1. LATAR BELAKANG**

Tuberkulosis (TB) merupakan suatu penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) yang dapat menyebar melalui udara (airborne) dan merupakan penyakit menular yang menyebabkan kematian terbanyak. Walaupun penyakit ini biasanya menyerang paru-paru (TB paru), penyakit ini juga dapat menyebar ke daerah tubuh lainnya atau yang biasa disebut extrapulmonary TB (TB luar paru) (Alsayed & Gunosewoyo, 2023). Kasus TB menjadi masalah kesehatan yang serius di berbagai negara, khususnya negara-negara berpendapatan rendah ke menengah. Selain itu, TB juga menjadi permasalahan utama global di bidang kesehatan yang menjadikannya sebagai salah satu fokus utama Sustainable Development Goals (SDGs) di bidang kesehatan (Sachs et al., 2024)

Menurut laporan dari Global Tuberculosis 2024 dari World Health Organization (WHO), TB merupakan penyakit menular penyebab kematian terbanyak kedua di dunia setelah corona virus disease (COVID-19) (Global Tuberculosis Report 2023, 2023). TB juga tercatat telah menyebabkan kematian terhadap 4.000 jiwa tiap harinya, dengan 1,2-1,5 juta kematian per tahun, dan telah berkontribusi terhadap kematian sebanyak 1,7-2 miliar jiwa di seluruh dunia (Maison, 2022). Selain itu, WHO juga mengemukakan bahwa sebanyak 2 miliar individu terinfeksi oleh TB secara laten (Alsayed & Gunosewoyo, 2023). Menurut data dari WHO, Indonesia menjadi negara dengan beban kasus TB tertinggi kedua di dunia. Beban kasus TB di Indonesia menyentuh angka sekitar 724.309 kasus pada tahun 2022, dimana angka tersebut tercatat merupakan yang paling tinggi di rentang tahun 1955-2022. Hal tersebut menjadikan beban kasus TB sebagai masalah serius di bidang kesehatan di Indonesia (Directorate General for Disease Control and Prevention Ministry of Health of the Republic of Indonesia, 2023).

Transmisi penyakit TB dapat terjadi apabila penderita aktif TB melakukan aktivitas yang dapat menyebabkan aerosolisasi, seperti batuk, bersin, berteriak, atau bernyanyi (Maison, 2022). Droplet-droplet yang dihasilkan dari aerosolisasi tadi kemudian menjadi media bagi bakteri Mtb untuk berpindah ke individu yang tidak terinfeksi dan menginfeksi saluran pernapasan individu tersebut. Selain itu, penularan juga dapat terjadi melalui transmisi permukaan, yaitu lewat kontak langsung dengan penderita (Srivastava & Verma, 2024). Mekanisme transmisi yang demikian menyebabkan banyak individu dalam keadaan rentan, terutama individu dengan kondisi imun yang lemah (immunocompromised), seperti pada individu penderita HIV/AIDS, penderita malnutrisi, tunawisma, pecandu narkoba, pasien dengan terapi immunosupresif, dan lain-lain (Acharya et al., 2020; Srivastava & Verma, 2024).

Saat ini, penanganan kasus TB masih menghadapi berbagai tantangan. Di antaranya adalah status kekebalan tubuh penderita yang tidak cukup kuat dalam melawan bakteri penyebab TB, sehingga meningkatkan risiko penderita berpindah ke fase penyakit TB yang lebih berat (infeksi laten ke infeksi aktif) (Srivastava & Verma, 2024). Selain itu, pengobatan standar TB yang memakan waktu berbulan-bulan dapat meningkatkan risiko ketidakmampuan pasien dalam mengikuti alur pengobatan yang cukup lama dan berpotensi menyebabkan pasien menghentikan pengobatan sebelum pada waktunya, sehingga berujung pada resistensi obat (Singh, 2024). Di samping itu, cedera akibat inflamasi yang berkepanjangan pada penderita TB dapat menyebabkan akumulasi fibroblas yang berlebihan dan memicu produksi kolagen dalam jumlah yang berlebihan pula. Hal ini dapat menyebabkan timbulnya fibrosis paru dan menjadi salah satu masalah dalam penanganan TB (Li et al., 2020; Tiwari & Martineau, 2023).

Saat ini, banyak penelitian yang mencoba menemukan solusi terapeutik terbaru dari permasalahan tersebut. Banyak pula penelitian yang telah mengeksplorasi manfaat bahan alam sebagai agen terapeutik terbaru pada penyakit TB, salah satunya adalah senyawa sulforaphane. Sulforaphane (SFN) merupakan hasil metabolit dari senyawa fitokimia glucoraphanin yang banyak ditemukan pada sayuran-sayuran cruciferous, seperti brokoli, yang dipercaya menyediakan komponen antioksidan, antiinflamasi, dan efek antiapoptotik (Kaiser et al., 2021; Schepici et al., 2020). Selain itu, dalam beberapa penelitian senyawa ini menunjukkan potensinya dalam menghambat pembentukan fibrosis paru yang dimediasi oleh sitokin Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (Chen et al., 2024; Li et al., 2020)

Oleh karena itu, dalam literatur review ini akan dibahas mengenai potensi senyawa SFN sebagai agen terapeutik terbaru pada penyakit TB paru. Selain itu, di dalam literature review ini juga akan dibahas mengenai efektivitas sulforaphane (SFN) sebagai immunomodulator dalam meningkatkan aktivitas sel makrofag sebagai sel imun tubuh utama dalam melawan *Mycobacterium tuberculosis* dan sebagai agen supresif TGF- $\beta$  dalam mencegah fibrosis sebagai efek dari inflamasi berkepanjangan. Penelitian ini juga membahas peran SFN sebagai agen terapeutik pelengkap terhadap pengobatan standar TB yang ada saat ini, sehingga dapat memberikan efek penyembuhan yang lebih singkat dan dengan risiko resistensi yang lebih minimal. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi senyawa dari bahan alam seperti sulforaphane sebagai agen terapeutik dalam pengobatan TB paru, serta memberikan wawasan mengenai strategi pengobatan terbaru dalam menangani kasus TB paru, sehingga diharapkan dapat menciptakan inovasi terapeutik terbaru dalam rangka menurunkan insidensi dan mortalitas akibat TB paru dan juga berkontribusi terhadap terwujudnya SDGs di bidang kesehatan.

## **2. KAJIAN TEORITIS**

### **Patomekanisme Tuberkulosis Paru dan Fibrosis Paru**

*Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) merupakan penyebab dari infeksi tuberkulosis. Bakteri ini merupakan bakteri yang memiliki struktur selubung asam mikolat, tidak dapat bermobilisasi, dan dapat melakukan pembelahan sekali setiap 18-24 jam (Maison, 2022). Bakteri ini dapat memulai proses patogenesisnya apabila individu yang terinfeksi bakteri ini melepaskan droplet yang mengandung bakteri-bakteri tersebut ke udara melalui batuk, bersin, berteriak atau bernyanyi (Maison, 2022). Individu lain yang berada di satu tempat dengan individu yang menyebarkan droplet Mtb berisiko menghirup droplet tersebut. Namun, droplet yang terhirup belum tentu dapat menyebabkan infeksi (Tobin & Tristram, 2024). Selain itu, infeksi tuberkulosis juga dapat diperoleh melalui konsumsi bahan makanan yang terkontaminasi oleh *Mycobacterium* jenis lainnya yang diperoleh dari hewan-hewan, contohnya *Mycobacterium bovis* yang diperoleh dari susu sapi yang terkontaminasi (Collins et al., 2022)

Droplet infeksius yang terhirup dapat mendarat di mukosa saluran pernapasan atas atau juga dapat langsung mencapai alveolus, dimana droplet infeksius yang mencapai alveolus memiliki risiko untuk menyebabkan infeksi yang lebih besar dibandingkan dengan droplet infeksius yang hanya menempel pada mukosa saluran pernapasan. Mendaratnya Mtb ke saluran pernapasan tersebut menjadi awal mula Mtb menjalankan proses patofisiologinya. Akan tetapi, inisiasi proses patofisiologi Mtb bergantung kepada status imun dari host itu sendiri, sehingga Mtb dapat mengalami disrupsi atau dimusnahkan, menetap pada fase infeksi laten, bahkan dapat berkembang ke tahap infeksi aktif tuberkulosis (Tobin & Tristram, 2024; Yang et al., 2023)

Mtb yang berhasil mencapai permukaan saluran pernapasan, seperti parenkim paru-paru yang mencakup bronkiolus dan alveolus, akan menempel pada reseptor-reseptor yang ada pada sel host, seperti toll-like receptors (TLRs), C-type lectin receptors (CLRs), dendritic cells (DCs), mannose receptors (MRs), dan NOD-like receptors (NLR) (Tarigan et al., 2019; Yang et al., 2023). Selain itu, Mtb juga akan berinteraksi dengan makrofag yang terletak di alveolus dan sel-sel dendritik melalui mannose receptor, scavenger receptor, dan complement receptor (CR1, CR2, CR3). Interaksi Mtb dengan salah satu reseptor, yaitu reseptor mannose, akan mengaktifkan jalur Rac/Pak/Cdc-42 yang menghambat phosphatidylinositol 3-phosphate (PI3P) yang berperan penting dalam penghancuran patogen melalui fusi fagosom dan lisosom. Absennya PI3P tersebut memicu pertumbuhan bakteri Mtb melalui replikasi intraseluler ketika bakteri tersebut mengalami internalisasi oleh makrofag. Selain itu, dinding sel Mtb mengandung beberapa komponen yang dapat mendukung patogenesis bakteri tersebut. Contohnya, lipoarabinomannan (LAM) dan phosphatidylinositol mannoside (PIM) yang dapat

meningkatkan faktor virulensi dari Mtb, sulfated glycolipid (SL) dan trehalose dimycolate (TDM) yang dapat menghambat fusi fagosom dan lisosom, dan dimycocerosate phthiocerol (DIM) yang dapat mencegah asidifikasi (peningkatan asam) dan meningkatkan permeabilitas fagosom (Tobin & Tristram, 2024) Interaksi antara bakteri Mtb dengan makrofag alveolus merupakan titik penentu apakah bakteri tersebut akan dimusnahkan atau berlanjut ke tahap infeksi aktif (Maison, 2022).

Sel-sel yang terinfeksi kemudian menyebar ke kelenjar getah bening dan melepaskan enzim-enzim proteolitik dan sitokin-sitokin, seperti Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) dan interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) yang memicu perekrutan sel-sel imun bawaan lainnya, yaitu neutrofil, yang dapat mengerahkan fungsi fagositosis yang lebih intensif dibandingkan dengan sel makrofag (Yang et al., 2023). Selain itu, menyebarnya sel-sel imun yang terkontaminasi bakteri Mtb ke kelenjar getah bening memicu perekrutan sel-sel limfosit, yaitu sel T. Akan tetapi, perekrutan sel T biasanya mengalami keterlambatan, sehingga meningkatkan resiko infeksi persisten atau infeksi laten. Ketika aktif, sel T tersebut melepaskan kaskade respon imun yang kemudian merekrut sel B, monosit, sel multinucleated giant, sel dendritik, dan fibroblas untuk membentuk granuloma di sekitar makrofag yang terinfeksi pada daerah parenkim paru. Terbentuknya granuloma tersebut diikuti oleh nekrosis seluler yang diinduksi oleh Mtb melalui infeksi terhadap sel-sel epitel (Maison, 2022; Tobin & Tristram, 2024; Yang et al., 2023)

Walaupun granuloma dibentuk sel imun untuk mengepung bakteri Mtb, granuloma tersebut dapat menjadi cara bagi bakteri Mtb untuk menghindari pengenalan dan pemusnahan oleh sel-sel imun secara lebih lanjut. Hal ini memicu Mtb memasuki fase infeksi laten. Saat terkepung di dalam granuloma, Mtb melepaskan asam mikolat yang memicu diferensiasi makrofag menjadi sel-sel busa (foam cells). Granuloma yang mengandung foam cells bertransformasi menjadi granuloma kaseosa. Infeksi laten Mtb pada granuloma dapat berkembang menjadi infeksi aktif apabila granuloma kaseosa yang terbentuk mengalami kavitas dan melepaskan bakteri-bakteri Mtb tersebut ke bagian tubuh lainnya dan memicu infeksi ekstrapulmonal (Yang et al., 2023).

Pasien pascainfeksi Mtb biasanya mengalami penurunan fungsi paru akibat lesi-lesi residu yang timbul setelah pengobatan TB. Salah satu bentuk lesi residu tersebut adalah fibrosis paru yang terbentuk pada parenkim paru (Tarigan et al., 2019). Pembentukan fibrosis dipicu oleh cedera jangka panjang pada jaringan paru yang menyebabkan aktivasi fibroblas dan deposisi pada matriks ekstraseluler. Akibatnya, jaringan paru mengalami penebalan dan berstruktur kaku (Santoso et al., 2023). Para peneliti mempercayai bahwa rangkaian proses yang memicu pembentukan jaringan parut dipengaruhi oleh aktivitas sitokin proinflamasi,

seperti interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), dan aktivitas sitokin-sitokin antiinflamasi, seperti Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ), dan Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (Tarigan et al., 2019). Namun, diantara sitokin-sitokin tersebut, TGF- $\beta$  dipercaya sebagai mediator utama dalam pembentukan fibrosis karena sitokin ini bekerja sebagai penghambat sistem imun dan ekspresi berlebihan dari sitokin ini dapat memicu diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas yang memproduksi matriks ekstraseluler yang kaya akan kolagen atau disebut sebagai jaringan parut (Santoso et al., 2023; Tarigan et al., 2019). Apabila miofibroblas mengalami aktivasi secara terus-menerus, sel ini akan menghasilkan kondisi patologis berupa produksi jaringan parut secara berlebihan yang disebut fibrosis (Tai et al., 2021).

Beberapa penelitian mendukung signifikansi peran TGF- $\beta$  dalam menginduksi fibrosis pada pasien pascainfeksi TB, salah satunya adalah penelitian cross-sectional yang dilakukan oleh Tarigan et al. (2019) yang menunjukkan bahwa TGF- $\beta$  berkorelasi secara signifikan dengan keberadaan lesi fibrosis pada pasien. Penelitian tersebut membandingkan kadar TGF- $\beta$  pada pasien pascainfeksi TB yang menunjukkan lesi fibrosis pada pemeriksaan X-ray dada dan yang tidak menunjukkan keberadaan lesi fibrosis. Hasil analisis menggunakan independent t-test menunjukkan p-value=0,001, dengan cut-off p-value<0,05, dimana hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa keberadaan penanda TGF- $\beta$  berkaitan erat dengan keberadaan lesi fibrosis pada pasien pascainfeksi TB.

Santoso et al. (2023) melakukan meta-analysis yang bertujuan untuk mengidentifikasi biomarker yang memiliki potensi dalam identifikasi lesi fibrosis pada paru pasien pascainfeksi TB dan menemukan 7 studi yang sesuai dengan kriteria. Hasilnya menunjukkan bahwa 5 dari 7 studi yang ditelaah oleh peneliti tersebut mengemukakan bahwa TGF- $\beta$  merupakan biomarker yang memiliki potensi dan berkontribusi terhadap pembentukan lesi fibrosis pada pasien TB. 4 dari 7 studi tersebut menerangkan bahwa pasien TB dengan lesi fibrosis dan pasien TB tanpa lesi fibrosis memiliki kadar TGF- $\beta$  yang berbeda, dimana TGF- $\beta$  secara signifikan ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan lesi fibrosis. Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa penargetan jalur pensinyalan TGF- $\beta$  dapat menjadi strategi terapeutik dalam mengurangi fibrosis yang dapat mengganggu fungsi paru pasien pascainfeksi TB.[16,17,19]

### **Sulforaphane**

Sulforaphane (SFN) adalah molekul kecil dengan berat molekul 177,28 g/mol, memiliki rumus molekul C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NOS<sub>2</sub>, dan titik leleh antara 58,6 dan 91,2°C. SFN bersifat lipofilik dan berbentuk alifatik. SFN adalah produk hidrolisis senyawa 4-metilsulfinilbutil glukosinolat atau glucoraphanin (Santín-Márquez et al., 2019). SFN didapatkan dari hidrolisis glucoraphanin pada pH netral. Pada pH asam, dengan adanya ion besi dan Epithio Specifier

Protein (ESP) atau Nitrile Specifier Protein (NSP), produk hidrolisisnya adalah epithionitril dan nitril, yang tidak memiliki sifat bioaktif dan bahkan dapat bersifat toksik (Mahn et al., 2022).

Glukosinolat adalah keluarga metabolit sekunder yang berasal dari asam amino yang dicirikan oleh keberadaan tiga bagian, yaitu gugus sulfur dalam struktur tiohidroksimat-O-sulfonat, molekul D-glukosa, dan rantai samping alkil, aralkil, atau indolil yang berasal dari asam amino- $\alpha$ . Glucoraphanin sendiri merupakan salah satu glukosinolat. Jalur biosintesis glucoraphanin terdiri dari tiga tahap utama, 1) pemanjangan rantai samping melalui deaminasi asam amino menjadi asam-2-okso; 2) pembentukan struktur inti glukosinolat oleh S-glukosiltransferase; dan 3) S-oksigenasi yang dimediasi oleh monooksigenase yang menghasilkan glucoraphanin bioaktif. Konsentrasi glucoraphanin dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti organ tanaman, waktu pascaperkecambahan, penanganan pascapanen, penyimpanan, dan kondisi lingkungan. Ketika tanaman yang mengandung glukosinolat rusak secara mekanis (dipotong, dikunyah, atau dicacah) atau mengalami stres, seperti infeksi bakteri atau jamur, maka enzim yang bernama mirosinase yang merupakan sebuah hidrolase akan dilepaskan untuk menghidrolisis glucoraphanin. Proses ini melepaskan D-glukosa dan tiohidroksimat-O-sulfat, aglikon yang tidak stabil, yang kemudian secara spontan tersusun ulang menjadi bentuk isothiosianat dari SFN (Santín-Márquez et al., 2019).

Aktivitas mirosinase menurun dengan paparan panas saat sayuran dimasak, yang mengurangi keberadaan glucoraphanin dan mengurangi ketersediaan SFN setelah sayuran dimasak. Namun, aktivitas mirosinase tidak hanya ditemukan pada tanaman, tetapi juga pada tioglukosidase mikrobiota usus mamalia, yang memungkinkan hidrolisis glucoraphanin dan penyerapan SFN. Beberapa spesies bakteri, seperti *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Peptostreptococcus* sp., dan *Bifidobacterium* sp., dapat memproses glukosinolat karena adanya kandungan tioglukosidase spesifik yang dapat mempertahankan glucoraphanin menjadi isothiosianat (Santín-Márquez et al., 2019).

Jumlah SFN bervariasi pada tanaman yang berbeda meskipun dari spesies yang sama, bahkan pada bagian tertentu dari tanaman yang sama (Nandini et al., 2020). SFN ditemukan dalam jumlah besar pada sayuran cruciferous seperti brokoli, selada air, kembang kol, dan kubis (Kaiser et al., 2021). Brokoli merupakan salah satu dari sayuran cruciferous dengan kandungan SFN tertinggi. Untuk mendapatkan kandungan SFN yang optimal, brokoli dipanen pada hari ke-10-11 atau ketika masih dalam bentuk microgreen. Pemanenan yang dilakukan lebih dari hari tersebut dapat mengakibatkan hilangnya glucoraphanin yang merupakan prekursor SFN sebanyak hampir 80% (Nandini et al., 2020). Dalam bentuk microgreen, brokoli dapat

mengandung SFN hingga 10–100 kali lebih tinggi daripada tanaman dewasa (Mahn et al., 2022; Triska et al., 2021)

### **3. METODE PENELITIAN**

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur (*literature review*) berjenis *narrative literature review*. Penelitian ini memanfaatkan *database* ilmiah seperti, Scopus, Pubmed, ScienceDirect, dan Google Scholar untuk mengidentifikasi berbagai literatur yang membahas peran sulforaphane dan TBC. Penulis menggunakan kata kunci untuk mempermudah pencarian literatur, seperti “*pulmonary tuberculosis*”, “*sulforaphane*”, “*immunomodulator*”, “*anti-fibrosis*”, dan “*nanoencapsulation*”. Penulis juga menyertakan literatur yang membahas tentang *epidemiology*, *physiopathology*, *clinical features*, *screening* dan *diagnosis*, *treatment* dan *management* dari penyakit TB. Penelitian ini menggunakan kriteria inklusi: 1) Literatur yang berkaitan dengan topik penelitian, yakni efektivitas *sulforaphane* sebagai agen terapeutik penyakit tuberkulosis paru, 2) Literatur terbitan terbaru maksimal 6 tahun terakhir dengan rentang tahun 2018-2024, 3) Literatur tersedia dalam *full text* dan *free access*. Hasil tinjauan literatur kemudian dianalisis dengan bantuan teknik analisis data “*critical appraisal*”.

*Critical appraisal* merupakan proses analisis literatur yang menjadi dasar teori dengan memperhatikan perbedaan, kesamaan, dan kekurangan dari literatur yang digunakan. Analisis *critical appraisal* penting untuk mengevaluasi dan mengintegrasikan literatur dalam rangka membentuk tinjauan yang sistematis. Tahapan analisis mencakup *summarize*, *synthesize*, *compare*, *contrast*, dan *criticize*. *Summarize* merupakan tahap penulisan dan pendeskripsian ulang dari informasi yang telah didapat dari literatur. Pada tahapan *synthesize*, penulis membuat kesimpulan berdasarkan analisis terhadap lebih dari satu teori atau penelitian terdahulu. *Compare* merupakan tahap yang membandingkan ataupun mencari persamaan satu literatur dengan literatur yang lain. *Contrast* merupakan tahapan mencari perbedaan antara penelitian yang akan dilakukan terhadap penelitian terdahulu. Kemudian, pada tahapan *criticize* dilakukan analisis kekurangan pada penelitian terdahulu.

### **4. HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **Potensi Sulforaphane pada Penyakit Tuberkulosis Paru**

##### ***Farmakokinetik dan Bioavailabilitas Sulforaphane***

SFN memiliki berat molekul yang kecil, namun memiliki lipofilisitas yang tinggi. Karena hal tersebut, SFN cepat diserap di jejunum melalui sel-sel enterik jika menggunakan

rute pemberian oral. Setelah SFN dicerna dan diserap di jejunum, SFN akan memasuki sirkulasi melalui difusi pasif (Santín-Márquez et al., 2019). Namun, apabila pemberian SFN dilakukan secara intravena, maka SFN akan langsung bersirkulasi di aliran darah. Konsentrasi tertinggi dalam plasma tercapai 3 jam setelah konsumsi (sekitar 0,9  $\mu\text{mol/L}$ ), dan perlahan menurun setelah jam kedua, dengan waktu paruh sekitar 2,2 jam. SFN mengikat tiol protein plasma dan melintasi membran plasma untuk memasuki sel. Pada penelitian yang dilakukan Son et al. (2021), dikemukakan bahwa kadar SFN dalam plasma, baik itu pada tikus maupun manusia mengalami penurunan dengan waktu paruh masing-masing 76,0 menit dan 57,4 menit.

Penelitian tersebut juga menemukan bahwa setelah pemberian intravena 0,1 mg/kg SFN, konsentrasi *plasma* SFN menurun secara eksponensial dengan waktu paruh terminal selama 61,3 menit. Total pembersihan tubuh SFN tercatat sebesar 40,7 mL/menit/kg, menunjukkan laju eliminasi obat yang relatif cepat dari aliran darah (Son et al., 2021). Ketika berada di dalam sel, SFN dimetabolisme oleh enzim fase II dan III, seperti *glutathione S-transferase* (GST), membentuk konjugat seperti *sulforaphane-glutathione* (SFN-GSH), *sulforaphane-cysteine* (SFN-Cys), *sulforaphane N-acetylcysteine* (SFN-NAC), dan *sulforaphane-cysteinyl-glycine* (SFN-CG) (Nandini et al., 2020; Santín-Márquez et al., 2019). Konjugat ini berperan penting dalam mengaktifkan berbagai efek biologis SFN. Konjugat SFN diubah menjadi bentuk induknya untuk mencapai keadaan keseimbangan dalam kondisi fisiologis dan dapat dianggap sebagai *prodrug* SFN. Di antara konjugat SFN yang diketahui, SFN-NAC adalah konjugat yang paling stabil dan bentuk utama yang diekskresikan dalam urin (So et al., 2021).

SFN akan dikeluarkan dari dalam sel melalui protein transporter dan dimetabolisme menjadi asam merkapturat. Tempat utama metabolisme SFN adalah dinding usus, hati (di mana ia terkonjugasi dengan *glutathione/GSH*), ginjal (di mana ia terkonjugasi dengan *N-acetyl cysteine/NAC*), dan kandung kemih yang juga merupakan tempat ekskresinya melalui urin.<sup>[20]</sup> Metabolit SFN ini diangkut ke ginjal untuk dieliminasi dan kadar urin berkorelasi dengan konsumsi makanan, sehingga menjadikannya *biomarker* yang efektif. SFN cepat diserap, mencapai konsentrasi puncak dalam 1–3 jam dan kembali ke garis dasar dalam 72 jam, dengan bioavailabilitas sekitar 74% (Nandini et al., 2020).

## ***Farmakodinamik Sulforaphane***

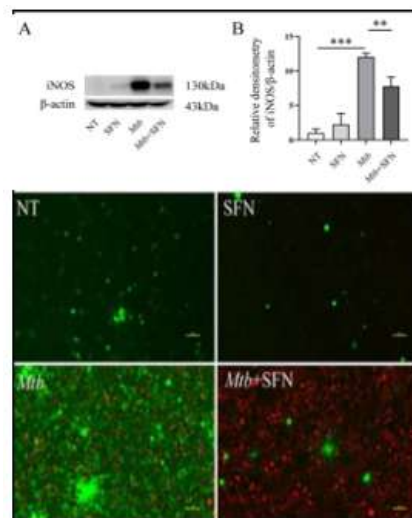
### **a. Peran SFN sebagai Imunomodulator**

#### **1.) SFN Menghambat Stres Oksidatif pada Makrofag yang Terinfeksi Mtb**

Penelitian yang dilakukan oleh Chen et al. (2024) menyelidiki dampak SFN pada stres oksidatif yang disebabkan oleh infeksi Mtb. Pada temuannya tersebut, suplementasi

dengan SFN secara efektif menghambat ekspresi iNOS pada makrofag yang terinfeksi Mtb.<sup>[25]</sup> Selain itu, penelitian tersebut mengemukakan bahwa sifat antioksidan SFN dapat dikaitkan dengan aktivasi jalur pensinyalan NRF2 (jalur yang mengatur faktor-faktor inflamasi). Hasil dari pengukuran *reactive oxygen spesies* (ROS) pada penelitian tersebut mengungkapkan peningkatan produksi ROS setelah infeksi Mtb yang secara signifikan dilemahkan oleh suplementasi SFN.

Untuk mendukung temuan tersebut, Chen et al. (2024) menilai perubahan kadar *malondialdehyde* (MDA) dan *glutathione* (GSH) pada makrofag RAW264.7 yang terinfeksi Mtb. Diamati bahwa infeksi Mtb meningkatkan kadar MDA dan menurunkan kadar GSH pada makrofag RAW264.7. Namun, efek tersebut dapat dinetralisir oleh suplementasi SFN.



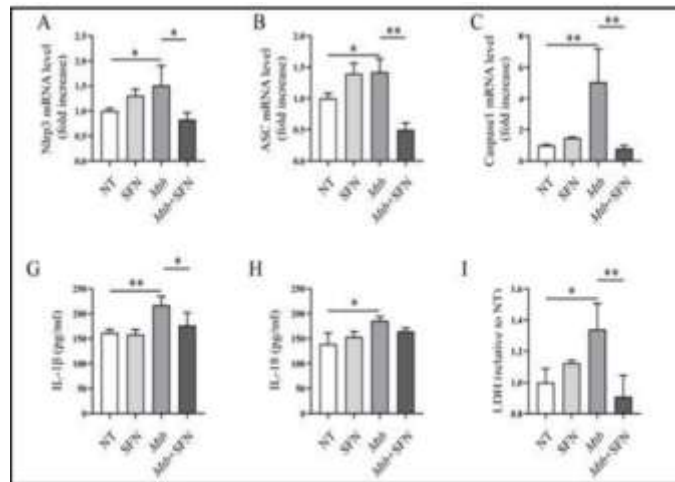
**Gambar 1.** Efek Antioksidan pada SFN Selama Infeksi Mtb dan Hasil Pengukuran ROS (Hijau=ROS, Merah=Mtb).

## 2.) SFN Menghambat Piroptosis pada Makrofag yang Terinfeksi Mtb

Infeksi Mtb yang menyebabkan produksi ROS yang berlebihan dapat menginduksi stres oksidatif pada makrofag. Selain itu, ROS dapat berfungsi sebagai molekul sinyal untuk mengaktifkan NLRP3 yang menginisiasi piroptosis pada makrofag. SFN menghambat produksi ROS dan stres oksidatif pada makrofag yang terinfeksi Mtb. Oleh karena itu, suplementasi dengan SFN dapat menghambat piroptosis pada makrofag. Penelitian Chen *et al.* menunjukkan bahwa infeksi Mtb meningkatkan ekspresi *mRNA* NLRP3, ASC, dan *Caspase-1*, sementara SFN secara signifikan menurunkan tingkat ekspresi *mRNA* mereka (Chen et al., 2024).

Chen et al. (2024). melakukan studi lebih lanjut dan mengungkapkan bahwa SFN menekan ekspresi NLRP3, *Caspase-1*, dan GSDMD pada makrofag yang terinfeksi

Mtb. Peristiwa tersebut menunjukkan SFN memiliki sifat antipiroptotik selama infeksi Mtb. Untuk mendukung temuan tersebut, Chen *et al.* mengamati kadar IL-1 $\beta$  dan IL-18 dalam makrofag pada pengobatan SFN dan Mtb. Hasilnya menunjukkan SFN secara efektif menekan ekspresi IL-1 $\beta$ , serta menghambat peningkatan kadar IL-18 yang disebabkan oleh infeksi Mtb. Selain itu, ditemukan pula SFN mengurangi kadar *lactate dehydrogenase* (LDH), yaitu penanda fragmentasi sel dan mewakili piroptosis sel, yang diinduksi oleh infeksi Mtb.



**Gambar 2.** Analisis QRT-PCR pada Ekspresi NLRP3, ASC, dan *MRNA Caspase-1* pada Makrofag yang Terinfeksi Mtb (A, B, C); Analisis ELISA IL-1 dan IL-18 pada Makrofag (G, H); dan Kit Uji LDH untuk Menganalisis Efek SFN terhadap LDH (I)

### 3.) SFN dapat secara Langsung Berperan sebagai Antipiroptosis dengan Memblokir Aktivasi Jalur Sinyal NLRP3 dan Mengaktivasi Jalur Sinyal NRF2

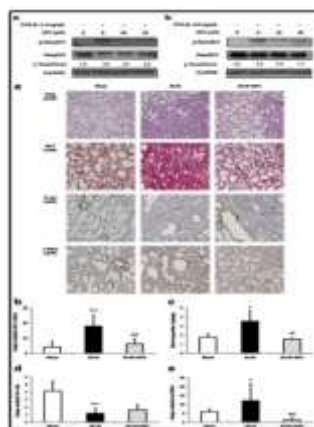
Sebenarnya, sifat antipiroptotik SFN dapat berfungsi dengan mengaktifkan NRF2 dan mengurangi produksi ROS, sehingga mengurangi piroptosis yang dimediasi NLRP3. Ternyata, SFN dapat menjadi agen antipiroptotik secara langsung tanpa memediasi jalur sinyal NRF2. Penelitian dari Chen *et al.* menemukan bahwa SFN memiliki sifat antipiroptotik pada makrofag yang mengalami defisiensi NRF2. Hal ini menunjukkan bahwa SFN dapat memberikan sifat antipiroptotik pada makrofag yang kekurangan NRF2 yang terinfeksi Mtb. Sehingga, efek penghambatan piroptosis yang disebabkan oleh infeksi Mtb tidak perlu melalui aktivasi jalur NRF2 (Chen et al., 2024).

### 4.) Peran SFN sebagai Antifibrosis

Peneliti menemukan bahwa masih sedikit penelitian terbaru yang membahas mengenai potensi dari senyawa SFN dalam menghambat proses pembentukan jaringan fibrosis paru pada pasien pascainfeksi TB. Namun, peneliti menemukan beberapa penelitian yang membuktikan potensi SFN dalam menghambat pembentukan jaringan fibrosis

pada pasien pascainfeksi TB, salah satunya penelitian oleh Kyung et al. (2018). Kyung et al. (2018) melakukan penelitian untuk menguji efek SFN pada 3 jenis garis sel, yaitu garis sel epitel alveolus paru-paru (A549) yang mengalami *epithelial-to-mesenchymal-transition* (EMT) dan fibrosis yang diinduksi oleh TGF- $\beta$ 1, garis sel fibroblas (MRC-5), dan garis sel yang mengalami fibrosis paru yang diinduksi oleh *bleomycin* (BLM). Hasilnya menunjukkan bahwa administrasi SFN dapat menghambat EMT dan fibrosis pada garis sel A549 dengan menghambat jalur pensinyalan TGF- $\beta$ /SMAD, dimana pada penelitian tersebut dijelaskan bahwa ekspresi TGF- $\beta$ 1 dapat memicu fosforilasi protein SMAD2/3 yang berkontribusi terhadap EMT dan fibrosis pada sel. Dalam penelitian tersebut, tercatat bahwa fosforilasi protein SMAD2/3 yang diinduksi TGF- $\beta$ 1 pada sel tersebut mengalami penurunan ekspresi setelah diberi perlakuan dengan SFN.

Pada garis sel fibroblas, SFN tercatat menghambat ekspresi protein penanda proliferasi jaringan fibrosis seperti fibronectin, kolagen tipe 1, kolagen tipe 4, dan  $\alpha$ -SMA. Hasil tersebut dikonfirmasi lagi melalui analisis *western blot* dan qRT-PCR yang menunjukkan penurunan ekspresi protein-protein tersebut pada kelompok garis sel fibroblas yang diberi perlakuan dengan SFN. Sedangkan pada garis sel BLM, hasil histopatologi menunjukkan bahwa kelompok sampel BLM yang diberi perlakuan dengan SFN menunjukkan pengurangan lesi fibrotik dan akumulasi kolagen dibandingkan dengan kelompok BLM yang tidak diberi perlakuan dengan SFN. Hasil ini dikonfirmasi oleh analisis M-T *staining* yang menunjukkan penurunan skor kepadatan M-T pada kelompok BLM yang diberi perlakuan dengan SFN (Chen et al., 2024).



**Gambar 3.** Analisis Western Blot untuk Menilai Efek SFN terhadap Pensinyalan TGF- $\beta$ /SMAD pada Garis Sel A549 dan MRC-5 (Atas), Hasil Uji Histopatologi Pewarnaan H&E dan M-T dari E-cad dan  $\alpha$ -SMA (Tengah), dan Skor M-T pada Kelompok BLM vs Kelompok BLM+SFN (Bawah)<sup>[4]</sup>

### ***Potensi Nanoenkapsulasi sebagai Bahan Baku Nanodrug pada Senyawa Bioaktif Sulforaphane***

Seperti kebanyakan senyawa alami lainnya, SFN memiliki stabilitas dan bioavailabilitas yang kurang baik. Untuk mengatasi hal tersebut, digunakanlah nanoenkapsulasi yang berfungsi sebagai *nanocarrier* yang membantu senyawa bioaktif SFN mencapai efek terapinya (Maison, 2022). Nanoenkapsulasi adalah proses menyalut suatu zat aktif sebagai bahan inti dengan cara melapiskan dinding polimer, sehingga memperoleh polimer yang berukuran 1-100 nm. Hal ini terjadi karena zat aktif dapat terlarut, terperangkap, terenkapsulasi atau tertempel pada matriks nanopartikel (Eni Susilawati & Budi P. Soewondo, 2022) Selain polimer, nanoenkapsulasi dapat berupa senyawa organik lain seperti lipid dan senyawa anorganik terapinya (Maison, 2022).

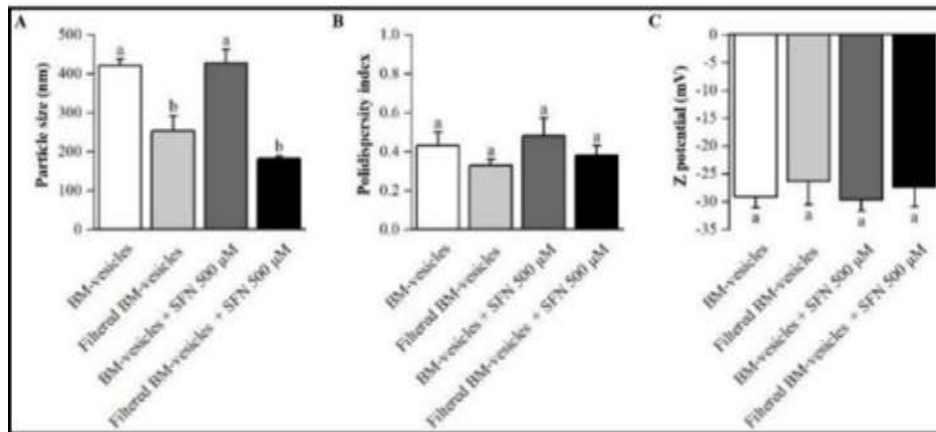
Metode nanoenkapsulasi dapat melindungi senyawa dari penguraian dan mengendalikan pelepasan senyawa aktif pada obat. Pelepasan obat tersebut dilakukan agar penggunaan obat lebih efisien dan memperkecil pengaruh efek samping, serta mengurangi frekuensi penggunaan obat. Fungsi utama menggunakan nanoenkapsulasi untuk memberikan perlindungan terhadap senyawa bioaktif dari kondisi lingkungan yang ekstrim selama proses penanganan serta pelepasan terkontrol di sel target (Liao et al., 2021). Nanoenkapsulasi dapat melindungi senyawa aktif dari proses oksidasi atau mencegah akibat dari reaksi yang berasal dari lingkungan, juga dapat menutupi sifat organoleptik seperti warna, rasa, dan bau dari suatu bahan, serta sebagai sediaan pelepasan terkontrol (*controlled release*) dan pelepasan tertarget (*targeted release*) pada senyawa aktif. Selain itu, nanoenkapsulasi dapat dimodifikasi agar dapat memiliki mekanisme *sustained release* (mempertahankan konsentrasi), *longlasting release* (meningkatkan efek), *triggered release* (dipicu oleh perubahan pH dan suhu pada lingkungan) (Miraghajani et al., 2018).

Nanoenkapsulasi yang umumnya digunakan dalam penyalutan adalah nanokapsul berbasis lipid atau disebut juga liposom. Liposom adalah *nanocarrier* organik, yang dicirikan oleh biokompatibilitas tinggi dan kapasitas pemuatan obat hidrofilik atau hidrofobik yang kuat. Sistem enkapsulasi lainnya yang mirip dengan liposom menggunakan proteoliposom, yang terdiri dari protein dan lipid. Protein proteoliposom memberikan stabilitas tambahan karena interaksi lipid-protein yang spesifik, karena lingkungan lipid-protein yang mirip dengan membran asli pada manusia. Namun, sebenarnya vesikel membran alami pada tumbuhan dapat bertindak sebagai *nanocarrier* alami dari bahan aktifnya. Vesikel membran pada tumbuhan khususnya dari famili *Brassicaceae* seperti brokoli, memiliki sifat yang stabil secara

termodinamika. Kestabilan ini disebabkan adanya kandungan aquaporin pada vesikel membrannya. Aquaporin merupakan protein membran intrinsik yang juga terkait dengan kemampuan vesikel membran untuk menstabilkan senyawa, seperti *glucoraphanin* yang merupakan prekursor SFN itu sendiri. Adanya nanokapsul menggunakan vesikel membran pada tanaman seperti brokoli berperan dalam meningkatkan biodistribusi senyawa yang dalam hal ini adalah SFN (Yepes-Molina et al., 2022).

Nanokapsul *broccoli membrane vesicles* (BM-Vesicles) dibuat dengan memotong daun brokoli kecil-kecil sebelum disaring dengan vakum, pada rasio 1:1,6 (b/v), dengan *buffer* ekstraksi (sukrosa 0,5 M, DTT 1 mM, HEPES 50 mM, dan asam askorbat 1,37 mM, pada pH 7,5), dan ditambah dengan 0,6% PVP. Campuran dihomogenkan menggunakan *blender*, dan disaring melalui kasa nilon (dengan diameter pori 100  $\mu$ m). Filtrat disentrifugasi pada 10.000 g selama 30 menit, pada suhu 4 °C. Supernatan diambil dan disentrifugasi selama 35 menit pada 100.000 g dan 4 °C, dan pelet yang diperoleh disuspensikan dalam 500  $\mu$ L buffer FAB (buffer kalium fosfat 5 mM dan sukrosa 0,25 M, pH 6,5) untuk disimpan pada suhu -80 °C. Konsentrasi protein dalam fraksi mikrosomal ini ditentukan dengan metode Bradford, menggunakan *bovine serum albumin* sebagai standar. Untuk mendapatkan BM-Vesicles yang mengandung SFN, SFN dilarutkan dalam buffer FAB. BM-Vesicles kemudian dicampurkan kembali dalam buffer FAB yang mengandung SFN dengan mengaduk kuat menggunakan vortex (Yepes-Molina & Carvajal, 2021).

Selama prosedur pembuatannya BM-Vesicles diisolasi dari daun brokoli untuk dijadikan sebagai *nanocarrier* dan dikarakterisasi secara fisikokimia sebelum dan sesudah penyaringan. Penyaringan ini bertujuan untuk mencapai tingkat sterilitas optimal dalam aplikasi pada kultur sel dan memperoleh populasi vesikel dengan ukuran yang homogen. Ukuran partikel rata-rata, indeks polidispersitas (PdI), dan potensi zeta merupakan parameter penting dalam pengembangan sistem penghantaran obat. Berdasarkan pengukuran *Dynamic Light Scattering* (DLS), BM-Vesicles memiliki ukuran partikel rata-rata sebesar 420 nm dengan PdI 0,4 dan potensi zeta sekitar -29 mV. Setelah penyaringan, ukuran BM-Vesicles berkurang menjadi 250 nm, meskipun PdI dan potensi zeta tidak mengalami perubahan signifikan secara statistik. Setelah *nanocarrier* dikarakterisasi, pengukuran yang sama dilakukan setelah pemuatan SFN, dan tidak ditemukan perbedaan signifikan dalam parameter BM-Vesicles setelah SFN dienkapsulasi dibandingkan dengan BM-Vesicles tanpa SFN (Yepes-Molina et al., 2022).



**Gambar 4.** Karakter Fisikokimia Nanokapsul Berbasis *Broccoli Membrane Vesicles* (Vesikel BM). (A) Ukuran Partikel, (B) Indeks Polidispersitas, (C) Potensi zeta

Dalam penelitian *in vitro* berbasis metode dialisis yang dilakukan oleh Yepes *et al.* (2022), pada percobaan menggunakan vesikel yang mengandung 28% *sulforaphane*, ditemukan bahwa sebanyak 20% kandungan SFN dalam vesikel masih dipertahankan, yang menunjukkan bahwa dengan adanya vesikel membran sebagai nanokapsul, dapat menjaga stabilitas dan ketersediaan zat aktif SFN dalam waktu yang cukup lama yang pada akhirnya membuat efek terapeutik bertahan dalam waktu yang relatif lebih lama juga. Dalam penelitian tersebut juga ditemukan bahwa SFN dilepaskan dari vesikel lebih cepat selama 5 jam pertama, kemudian melambat hingga mencapai 80% pelepasan. BM-*Vesicles* memiliki ukuran sekitar 400 nm, yang cocok untuk berbagai pengaplikasian. Meskipun ukuran yang lebih kecil, lebih serbaguna, dan menawarkan lebih banyak kemungkinan, penyaringan digunakan untuk mengurangi ukuran vesikel sekaligus mensterilkan sampel untuk aplikasi kultur sel.

Setelah penyaringan, ukuran BM-*Vesicles* berkurang menjadi sekitar 200 nm yang disebut sebagai ukuran ideal untuk pemberian transdermal atau intravena/intramuskular. Selain itu, ukuran partikel yang lebih kecil memungkinkan waktu sirkulasi darah yang lebih lama ketika vesikel diberikan secara intravena. Mengenai muatan permukaan BM-*Vesicles*, pengukuran DLS menunjukkan potensi zeta mendekati  $-30$  mV, menunjukkan stabilitas vesikel. Potensi zeta memberikan informasi penting tentang stabilitas fisik suspensi, dan parameter ini sering digunakan untuk mengoptimalkan formulasi obat enkapsulasi. Dalam konteks ini, muatan negatif dianggap sebagai keuntungan untuk aplikasi topikal yang bersamaan dengan pemberian intramuskular atau intravena, sehingga menjadikannya pilihan yang sesuai untuk BM-*Vesicles* (Yepes-Molina *et al.*, 2022).

## **5. KESIMPULAN DAN SARAN**

Senyawa fitokimia SFN yang berasal dari microgreen brokoli terbukti efektif dalam pengobatan berbasis fitoterapi untuk menangani penyakit infeksi seperti tuberkulosis paru. Berdasarkan studi eksperimental pada berbagai literatur yang telah dikumpulkan, efek terapeutik tersebut tercapai melalui imunomodulasi yang melibatkan aktivasi jalur pensinyalan NRF2 sehingga kadar radikal bebas seperti ROS dapat diturunkan. Dengan adanya penurunan ini, maka makrofag sebagai sel imun tubuh dapat bekerja secara maksimal dalam melawan infeksi tanpa mengalami piroptotik/kematian. Selain memodulasi sistem imun, studi lain juga menemukan bahwa SFN dapat menghambat ekspresi TGF- $\beta$ 1 yang dapat memicu fibrosis paru, sehingga berperan dalam mengurangi efek yang disebabkan inflamasi jangka panjang seperti pada penyakit TB. Melalui proses nanoenkapsulasi berbasis BM-Vesicles dan nanodrug, bioavailabilitas dan stabilitas pada SFN akan meningkat sehingga memungkinkannya mencapai target seluler secara tepat. Dengan demikian, SFN memiliki potensi besar dalam terapi inovatif untuk mengobati penyakit infeksi seperti TB dengan pendekatan terapi yang lebih aman, efektif, berkelanjutan, dan berkontribusi dalam memwujudkan SDGs di bidang kesehatan dalam menurunkan angka kasus TB.

Berdasarkan kajian literatur ini, penulis menyadari keterbatasan informasi berkaitan dengan efektivitas SFN khususnya dalam bentuk nanoenkapsulasi, dalam upaya menangani penyakit infeksi seperti TB. Maka dari itu disarankan agar penelitian *in vivo* dan *in vitro* terus dilakukan dan dikembangkan lebih luas guna, mendapatkan dosis terapi, toksisitas, dan informasi klinis lainnya yang akurat dari senyawa SFN. Selain itu, penelitian lebih lanjut perlu dilakukan melalui uji klinis terbatas pada pasien guna memastikan efektivitas dan keamanan sulforaphane sebagai immunomodulator dan agen antifibrosis pada penyakit infeksi seperti TB. Pengembangan lebih lanjut juga perlu dilakukan terhadap teknologi nanoenkapsulasi untuk meningkatkan efisiensi farmakokinetik SFN ke target sel serta memperpanjang stabilitas dan bioavailabilitasnya dalam tubuh. Studi jangka panjang SFN dengan nanoenkapsulasi sebagai nanodrug masih perlu dilakukan untuk mencapai terapi inovatif berbasis fitoterapi dalam pengobatan TB paru yang lebih baik.

**DAFTAR REFERENSI**

- Acharya, B., Acharya, A., Gautam, S., Ghimire, S. P., Mishra, G., Parajuli, N., & Sapkota, B. (2020). Advances in diagnosis of Tuberculosis: An update into molecular diagnosis of Mycobacterium tuberculosis. *Molecular Biology Reports*, 47(5), 4065–4075. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05413-7>
- Alsayed, S. S. R., & Gunosewoyo, H. (2023). Tuberculosis: Pathogenesis, Current Treatment Regimens and New Drug Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5202. <https://doi.org/10.3390/ijms24065202>
- Chen, G., Shen, L., Hu, H., Feng, Y., Wen, D., Liu, Y., Zhai, H., Sun, W., Wang, M., Lei, X., Li, P., Xiong, Q., & Wu, C. (2024). Sulforaphane Inhibits Oxidative Stress and May Exert Anti-Pyrototic Effects by Modulating NRF2/NLRP3 Signaling Pathway in Mycobacterium tuberculosis-Infected Macrophages. *Microorganisms*, 12(6), 1191. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12061191>
- Collins, Á. B., Floyd, S., Gordon, S. V., & More, S. J. (2022). Prevalence of Mycobacterium bovis in milk on dairy cattle farms: An international systematic literature review and meta-analysis. *Tuberculosis*, 132, 102166. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2022.102166>
- Directorate General for Disease Control and Prevention Ministry of Health of the Republic of Indonesia. (2023). *The 2022 Annual Report on the National TB Program*.
- Eni Susilawati & Budi P. Soewondo. (2022). Pengaruh Nanoenkapsulasi pada Aktivitas Senyawa yang Berpotensi sebagai Antioksidan. *Jurnal Riset Farmasi*, 1–8. <https://doi.org/10.29313/jrf.v2i1.692>
- Global Tuberculosis Report 2023*. (2023). World Health Organization.
- Kaiser, A. E., Baniyadi, M., Giansiracusa, D., Giansiracusa, M., Garcia, M., Fryda, Z., Wong, T. L., & Bishayee, A. (2021). Sulforaphane: A Broccoli Bioactive Phytochemical with Cancer Preventive Potential. *Cancers*, 13(19), 4796. <https://doi.org/10.3390/cancers13194796>
- Kyung, S. Y., Kim, D. Y., Yoon, J. Y., Son, E. S., Kim, Y. J., Park, J. W., & Jeong, S. H. (2018). Sulforaphane attenuates pulmonary fibrosis by inhibiting the epithelial-mesenchymal transition. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 19(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s40360-018-0204-7>
- Li, X., Yu, H., Liang, L., Bi, Z., Wang, Y., Gao, S., Wang, M., Li, H., Miao, Y., Deng, R., Ma, L., Luan, J., Li, S., Liu, M., Lin, J., Zhou, H., & Yang, C. (2020). Myricetin ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by inhibiting TGF- $\beta$  signaling via targeting HSP90 $\beta$ . *Biochemical Pharmacology*, 178, 114097. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114097>
- Liao, W., Badri, W., Dumas, E., Ghnimi, S., Elaissari, A., Saurel, R., & Gharsallaoui, A. (2021). Nanoencapsulation of Essential Oils as Natural Food Antimicrobial Agents: An Overview. *Applied Sciences*, 11(13), 5778. <https://doi.org/10.3390/app11135778>
- Mahn, A., Pérez, C. E., Zambrano, V., & Barrientos, H. (2022). Maximization of Sulforaphane Content in Broccoli Sprouts by Blanching. *Foods*, 11(13), 1906. <https://doi.org/10.3390/foods11131906>

- Maison, D. P. (2022). Tuberculosis pathophysiology and anti-VEGF intervention. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 27, 100300. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2022.100300>
- Miraghajani, M., Rafie, N., Hajianfar, H., Larijani, B., & Azadbakht, L. (2018). Aged garlic and cancer: A systematic review. *International Journal of Preventive Medicine*, 9(1), 84. [https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM\\_437\\_17](https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_437_17)
- Nandini, D., Rao, R., Deepak, B., & Reddy, P. (2020). Sulforaphane in broccoli: The green chemoprevention!! Role in cancer prevention and therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 24(2), 405. [https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP\\_126\\_19](https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_126_19)
- Sachs, J. D., Lafortune, G., & Fuller, G. (2024). *Sustainable Development Report 2024: The SDGs and the UN Summit of the Future (Includes the SDG Index and Dashboards)*.
- Santín-Márquez, R., Alarcón-Aguilar, A., López-Diazguerrero, N. E., Chondrogianni, N., & Königsberg, M. (2019). Sulforaphane—Role in aging and neurodegeneration. *GeroScience*, 41(5), 655–670. <https://doi.org/10.1007/s11357-019-00061-7>
- Santoso, A., Rasiha, R., Zainal, A. T. F., Khairunnisa, I. N., Fais, M. K., & Gunawan, A. M. A. K. (2023). Transforming growth factor- $\beta$  and matrix metalloproteinases as potential biomarkers of fibrotic lesions induced by tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 13(10), e070377. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-070377>
- Schepici, G., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2020). Efficacy of Sulforaphane in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8637. <https://doi.org/10.3390/ijms21228637>
- Singh, V. (2024). Tuberculosis treatment-shortening. *Drug Discovery Today*, 29(5), 103955. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.103955>
- Son, E. S., Fei, X., Yoon, J.-H., Seo, S.-Y., Maeng, H.-J., Jeong, S. H., & Kim, Y. C. (2021). Comparison of Pharmacokinetics and Anti-Pulmonary Fibrosis-Related Effects of Sulforaphane and Sulforaphane N-acetylcysteine. *Pharmaceutics*, 13(7), 958. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070958>
- Srivastava, V., & Verma, A. (2024). Current Challenges in the Management of Tuberculosis. *Journal of Young Pharmacists*, 16(2), 145–154. <https://doi.org/10.5530/jyp.2024.16.21>
- Tai, Y., Woods, E. L., Dally, J., Kong, D., Steadman, R., Moseley, R., & Midgley, A. C. (2021). Myofibroblasts: Function, Formation, and Scope of Molecular Therapies for Skin Fibrosis. *Biomolecules*, 11(8), 1095. <https://doi.org/10.3390/biom11081095>
- Tarigan, A. P., Christine, T., & Ananda, F. R. (2019). The Correlation between Levels of Transforming Growth Factor- $\beta$  with Pulmonary Fibrosis in Post Pulmonary Tuberculosis in Medan, North Sumatera – Indonesia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(13), 2075–2078. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.544>
- Tiwari, D., & Martineau, A. R. (2023). Inflammation-mediated tissue damage in pulmonary tuberculosis and host-directed therapeutic strategies. *Seminars in Immunology*, 65, 101672. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2022.101672>
- Tobin, E. H., & Tristram, D. (2024). Tuberculosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441916/>

- Tříška, J., Balík, J., Houška, M., Novotná, P., Magner, M., Vrchotová, N., Híc, P., Jílek, L., Thorová, K., Šnurkovič, P., & Sural, I. (2021). Factors Influencing Sulforaphane Content in Broccoli Sprouts and Subsequent Sulforaphane Extraction. *Foods*, *10*(8), 1927. <https://doi.org/10.3390/foods10081927>
- Yang, J., Zhang, L., Qiao, W., & Luo, Y. (2023). *Mycobacterium tuberculosis*: Pathogenesis and therapeutic targets. *MedComm*, *4*(5), e353. <https://doi.org/10.1002/mco2.353>
- Yepes-Molina, L., & Carvajal, M. (2021). Nanoencapsulation of sulforaphane in broccoli membrane vesicles and their *in vitro* antiproliferative activity. *Pharmaceutical Biology*, *59*(1), 1488–1502. <https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1992450>
- Yepes-Molina, L., Pérez-Jiménez, M. I., Martínez-Esparza, M., Teruel, J. A., Ruiz-Alcaraz, A. J., García-Peñarrubia, P., & Carvajal, M. (2022). Membrane Vesicles for Nanoencapsulated Sulforaphane Increased Their Anti-Inflammatory Role on an In Vitro Human Macrophage Model. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(4), 1940. <https://doi.org/10.3390/ijms23041940>