

JURNAL
RESPIROLOGI
INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin-10 1082G/A dengan Lama Awitan Nefrotoksisitas Akibat Obat Anti-tuberkulosis pada Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB)

Studi Longitudinal Faktor Prediksi Indeks BODE pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta

Polifarmaka Meningkatkan Nilai *Asthma Control Test* dan Ekspresi Relatif miR-126 Serum serta Menurunkan Kadar Eosinofil Darah Pada Pasien Asma

Perbedaan Karakteristik Demografi dan Klinis Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* dari Bronchoalveolar Lavage Subjek Tuberkulosis Paru

Perbaikan Kontrol Kecemasan, Batuk, Sesak Napas dan Nyeri Pada Penatalaksanaan Bronkoskopi dengan Menambahkan Alprazolam

Proporsi Tuberkulosis Laten Pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta

Proporsi dan Gambaran Radiologi Pneumokoniosis Pada Pekerja Yang Terpajan Debu di Tempat Kerja

Dasar-dasar Pembacaan Foto Toraks sesuai Klasifikasi International Labour Organization (ILO) untuk Pneumokoniosis

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas

Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan

Jamal Zaini

Farih Raharjo

Mia Elhidsi

Ginangjar Arum Desianti

Irandi Putra Pratomo

Fanny Fachrucha

Sekretariat

Yolanda Handayani

Suwondo

SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI

No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung

Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845

Email : editor@jurnalrespirologi.org

Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respiriologi Indonesia

Akreditasi A

Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan

Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia

Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015

Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 39, NOMOR 4, Oktober 2019

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin-10 1082G/A dengan Lama Awitan Nefrotoksisitas Akibat Obat Anti-tuberkulosis pada Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB) 215
Harsini, Reviono, Umarudin
- Studi Longitudinal Faktor Prediksi Indeks BODE pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta 220
Isep Supriyana, Faisal Yunus, Budhi Antariksa, Aria Kekalih
- Polifitofarmaka Meningkatkan Nilai *Asthma Control Test* dan Ekspresi Relatif miR-126 Serum serta Menurunkan Kadar Eosinofil Darah Pada Pasien Asma 231
I Dewa Putu Ardana, Susanthi Djajalaksana, Iin Noor Chozin, Alidha Nur Rakhmani
- Perbedaan Karakteristik Demografi dan Klinis Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* dari Bronchoalveolar Lavage Subjek Tuberkulosis Paru, Indonesia 238
Budi Yanti, Soetjpto, Ni Made Mertaniasih, Muhammad Amin
- Perbaikan Kontrol Kecemasan, Batuk, Sesak Napas dan Nyeri Pada Penatalaksanaan Bronkoskopi dengan Menambahkan Alprazolam 245
Yanny Octavia Sally Ride, Yusup Subagio Sutanto, Debree Septiawan
- Proporsi Tuberkulosis Laten Pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta 256
Erlina Burhan, Ririen Razika Ramdhani, Jamal Zaini
- Proporsi dan Gambaran Radiologi Pneumokoniosis Pada Pekerja Yang Terpajan Debu di Tempat Kerja 266
Mukhtar Ikhsan
- ### Tinjauan Pustaka
- Dasar-dasar Pembacaan Foto Toraks sesuai Klasifikasi International Labour Organization (ILO) untuk Pneumokoniosis 272
Agus Dwi Susanto

Perbedaan Karakteristik Demografi dan Klinis Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* dari Bronchoalveolar Lavage Subjek Tuberkulosis Paru

Budi Yanti¹, Soetjipto^{2,4}, Ni Made Mertaniasih^{3,4}, Muhammad Amin⁵

¹Departmen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

²Departmen Biokimia Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

³Departmen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

⁴Lembaga Penyakit Tropik, Universitas Airlangga, Surabaya

⁵Departmen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

Abstrak

Latar belakang: *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) merupakan agen utama penyebab tuberkulosis (TB) yang terdiri dari *M. tuberculosis* dan *M. bovis*. Kedua spesies ini memiliki perbedaan pada virulensi dan berkaitan dengan gambaran klinis pasien TB. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan perbedaan demografi dan klinis antara *M. tuberculosis* dan *M. bovis* pada subjek TB paru di Indonesia. **Metode:** Berdasarkan hasil pemeriksaan sputum basil tahan asma (BTA) dan Xpert MTB/RIF didapatkan 31 subjek TB paru aktif di Rumah Sakit Moh. Soewandhie, Surabaya. Data demografi dan keluhan klinis diambil melalui wawancara. Bakteri MTBC diisolasi dari bahan bronchoalveolar lavage (BAL) kemudian dilakukan identifikasi spesies dengan menggunakan target primer PCR RD9 dan TbD1. Derajat kerusakan paru ditentukan dengan NICE Scoring System.

Hasil: Isolat spesies MTBC berhasil didapatkan pada seluruh subjek. Sebanyak 19 subjek terinfeksi *M. tuberculosis* dan 12 subjek terinfeksi *M. bovis*. Terdapat perbedaan bermakna pada 74,2% subjek berusia produktif (21-50 tahun) dengan infeksi *M. tuberculosis* ($P < 0,05$). Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada karakteristik klinis. Terdapat perbedaan bermakna antara derajat kerusakan paru dengan keduanya (OR: 17,00; 95% CI: 2,55-112,98; $P = 0,002$).

Kesimpulan: Ditemukan perbedaan bermakna antara infeksi *M. tuberculosis* dengan usia dan ditemukan peningkatan risiko kerusakan paru derajat berat 17 kali lebih besar pada subjek TB di Indonesia. Sulit menunjukkan perbedaan karakteristik klinis pada infeksi oleh *M. tuberculosis* dan *M. bovis* sehingga diperlukan pemeriksaan penunjang dan laboratorium yang berintegrasi dengan program pemerintah setempat untuk pengendalian TB. (*J Respir Indo*. 2019; 39(4): 238-44)

Kata kunci: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, Bronchoalveolar lavage, klinis, demografi

Clinical and Demographic Characteristics Differences between *M. tuberculosis* and *M. bovis* Infection in Bronchoalveolar Lavage of Pulmonary Tuberculosis Patients

Abstract

Background: Some species of the *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) which can cause tuberculosis, particularly *M. tuberculosis* and *M. bovis*, may have different virulence property and therefore associated with various clinical severity in tuberculosis (TB) patients. The aim of this study was to determine the differences in clinical and demographic characteristics between *M. tuberculosis* and *M. bovis* infection among Indonesian TB patients.

Methods: Thirty-one new and active TB patients were confirmed to have acid fast bacilli (AFB) sputum positive and/or Xpert MTB/RIF positive for *M. tuberculosis* from Dr. Soewandhie Hospital, Surabaya, Indonesia. Interviews were conducted to record the clinical and demographics required. The MTBC were isolated from bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and determined by primer-specific PCR targeting TbD1 and RD9 region gene. The degree of lung tissue damage was classified using NICE Scoring System.

Results: The MTBC were detected in all patients on whom 19 and 12 isolates were classified as *M. tuberculosis* and *M. bovis* respectively. There was a different on 74.2% of productive age subjects (21-50 years) with *M. tuberculosis* infection ($P < 0.05$). There was no difference in clinical characteristics of tuberculosis. The degree of lung damage was significantly different between *M. tuberculosis* and *M. bovis* (OR: 17.00; 95% CI: 2.55-112.98; $P = 0.002$).

Conclusions: *M. tuberculosis* is likely different in ages and increases the risk of severe lung damage seventeen times among TB patients from Indonesia. Distinguishing the clinical characteristics of these two species infections still difficult thus it is necessary for laboratory tests to be integrated with the National Tuberculosis Control Program in this country to determine between this species. (*J Respir Indo*. 2019; 39(4): 238-44)

Keywords: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, bronchoalveolar lavage, clinical, demographic

Korespondensi: Budi Yanti
Email: byantipulmonologis@unsyiah.ac.id

PENDAHULUAN

Penyebab utama penyakit tuberkulosis (TB) dari *Mycobacterium tuberculosis Complex* (MTBC) adalah *M. tuberculosis* (MTB), *M. africanum*, *M. canettii*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. orygis*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricattae* and *M. mungi*.¹ Infeksi TB pada manusia disebabkan oleh *M. tuberculosis*, sementara *M. bovis* merupakan penyebab TB *bovine* yang terjadi pada hewan ternak seperti sapi, kuda dan hewan lainnya². TB *bovine* dapat menyebar ke manusia melalui aerosol atau menelan susu yang tidak dipasteurisasi (*foodborne*).³ TB *bovine* masih sering ditemukan di negara-negara kurang berkembang, dan negara dengan kerugian ekonomi berat karena kematian ternak, penyakit kronis dan perdagangan yang serba terbatas.^{3,4} Banyak hal yang menyebabkan penyakit ini sulit dikendalikan antara lain tidak terdapatnya sistem pemantauan untuk infeksi *M. bovis* tersendiri dan banyak negara dengan beban TB tinggi yang endemik TB *bovine*. Selain itu, pemeriksaan laboratorium untuk mengidentifikasi dan membedakan antara *M. bovis* dan *M. tuberculosis* masih belum memadai sehingga setiap hasil pemeriksaan selalu disimpulkan *M. tuberculosis* sebagai penyebab, akibatnya angka kejadian TB zoonosis sulit digambarkan dengan akurat.⁴

Pengetahuan umum selama ini adalah *M. bovis* kurang virulen daripada *M. tuberculosis*, padahal belum sepenuhnya benar, masih dibutuhkan banyak pembuktian untuk menjelaskan hal ini.⁵ Perbedaan virulensi ditunjukkan melalui tingkat keparahan penyakit, rasio infeksi dengan penyakit yang timbul, angka kejadian penularan infeksi dari manusia ke manusia dan reaktivasi endogen yang terjadi bertahun-tahun setelah infeksi awal. Masih dibutuhkan banyak penelitian untuk membedakan kedua jenis spesies MTBC ini sebagai salah satu cara menekan angka kejadian infeksi *M. bovis* terutama di negara berkembang dan tidak maju⁴.

Proporsi relatif kejadian TB zoonosis yaitu 1% dari 10 juta kejadian kasus TB setiap tahunnya.^{6,7} WHO memperkirakan pada tahun 2010 terdapat 121.268 kasus TB zoonosis dengan 10.545 kematian

yang disebabkan oleh *M. bovis* secara global.⁷ Di Indonesia belum diketahui dengan pasti proporsi infeksi *M. bovis* yang terjadi setiap tahunnya. Hewan ternak di Indonesia diduga dapat terinfeksi TB, seperti halnya yang terjadi di Meksiko dan Venezuela.⁸ Mendeteksi dan menentukan karakteristik klinis infeksi *M. bovis* masih sulit dan masih sedikit penelitian yang menganalisis karakteristik infeksi *M. tuberculosis* dan *M. bovis*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan perbedaan karakteristik demografi dan klinis infeksi *M. bovis* dan *M. tuberculosis* pada subjek TB paru aktif di Indonesia.

METODE

Penelitian ini adalah sebuah studi potong lintang yang dilakukan di Rumah Sakit (RS) Dr. Moh. Soewandhie, Surabaya, Indonesia. Penelitian dilakukan bulan Juni sampai Nopember 2017. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling*. Semua subjek TB paru aktif yang belum mendapatkan pengobatan diminta kesediannya untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Bila subjek bersedia dan memenuhi kriteria inklusi, dilakukan persiapan bronkoskopi untuk pengambilan bahan sampel *bronchoalveolar lavage* (BAL).

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan anestesi umum dengan melibatkan dokter anestesi dan dokter kardiologi untuk persiapan awal tindakan bronkoskopi. Subjek harus memenuhi persyaratan tertentu yaitu tidak ada keluhan sesak napas, faal paru atau saturasi oksigen (SaO₂) >95% tanpa pemberian oksigen, *Cardiac Risk Index* (CRI) 1, haemoglobin (Hb) >10 g/dl, faal hemostasis dalam batas normal dan kriteria *American Society of Anesthesiologists* (ASA) 1.

Analisis data dilakukan menggunakan perangkat *Statistical Package of Social Sciences* (SPSS) 18.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA). Kadar Hb dikatakan rendah bila nilainya 10,5-12,09 gr/dL pada perempuan dan 10,5-11,9 gr/dL pada laki-laki.¹² Nilai SaO₂ rendah bila <95%.¹³ Perbedaan antara karakteristik demografi dan klinis subjek dinilai menggunakan uji *chi-square*. Analisis dinyatakan

bermakna bila $P < 0,05$.

Pengambilan data demografik dilakukan melalui wawancara pada subjek penelitian. Informasi yang diambil termasuk usia, jenis kelamin, riwayat pendidikan, pekerjaan, riwayat kontak erat dengan hewan ternak, riwayat minum susu yang belum dimasak, gejala TB seperti anoreksia, penurunan berat badan dan demam. Selain wawancara, diambil pula data SaO_2 dan kadar Hb darah. Selanjutnya dilakukan penegakkan diagnosis TB melalui pemeriksaan sputum basil tahan asam (BTA), foto toraks, dan Xpert MTB/RIF (*Cepheid, Sunnyvale, CA, Amerika Serikat*). Pewarnaan BTA dilakukan dengan menggunakan pewarnaan Ziehl–Neelsen dan interpretasi hasil berdasarkan kriteria *International Union Against Tuberculosis (IUALTD)*.⁹

Interpretasi foto toraks dilakukan oleh dua ahli radiologi yang bekerja secara independen. Subjek dengan infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), diabetes mellitus, abnormalitas fungsi ginjal, penyakit jantung, gangguan respons imun seperti *sistemik lupus erythematosus* (SLE) dan *rheumatoid arthritis*, serta penyakit paru yang bukan TB dieksklusi dari penelitian ini.

Derajat kerusakan paru diklasifikasikan dengan menggunakan *NICE Scoring System*.¹¹ Penilaian ini dilakukan berdasarkan total lesi di 6 area paru meliputi 4 komponen yaitu *nodule* (N), *infiltration or consolidation* (I), *cavity* (C) dan *ectasis* (E) berdasarkan foto toraks di 3 area dari kedua sisi paru (misalnya 6 area dari kedua sisi paru). Untuk setiap area, skor diberikan sesuai area kerusakan paru yaitu skor 1 (0-25%), skor 2 (25-50%), skor 3 (50-75%) dan skor 4 (>75%). Penelitian ini telah disetujui oleh komisi Etik Penelitian Kesehatan RS. Dr. Soetomo (No:388/PANKE/KKE/V/2017). *Informed consent* diberikan kepada seluruh subjek penelitian yang bersedia ikut dalam penelitian ini.

HASIL

Deteksi *deoxyribonucleic acid* DNA *M. tuberculosis* dan *M. bovis* dilakukan dari bahan BAL. Ekstraksi DNA dilakukan dengan menggunakan *DNeasy® blood & tissue kit* (Ambion, Inc., Austin, TX,

USA) sesuai dengan instruksi pabrik. Untuk mengidentifikasi *M. tuberculosis* digunakan target primer *polymerase chain reaction* (PCR) regio gen RD9 dan *M. bovis* dengan TbD1¹⁰.

Tabel 1. Primer yang digunakan untuk identifikasi *M. tuberculosis* dan *M. bovis*

Primer dengan target regio	Sequences	Amplicon (bp)
RD9		
Forward	5'-GTG-TAG-GTC-AGC-CCC-ATC-C-3'	306
RD9 Int	5'-CAA-TGT-TTG-TTG-CGC-TGC-3'	
Reverse	5'-GCT-ACC-CTC-GAC-CAA-GTG-TT-3'	
TbD1		
Forward	5'-AGTGACTGGCCTGGTCAAAC-3'	580
Reverse	5'-GAGCTCTGTGCGACGTTATG-3'	

Sebanyak 31 subjek diikutsertakan dalam penelitian ini. Sebagian subjek (51,6%) adalah laki-laki dan sepertiga dari subjek berusia 21-40 tahun. Dari 31 isolat MTBC, berdasarkan deteksi regio RD9 dan TbD1, berhasil diidentifikasi 12 isolat (43,4%) sebagai *M. bovis* (TbD1+) dan (RD9-) dan 19 isolat (56,7%) sebagai *M. tuberculosis* (TbD1-) dan (RD9+). Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 2.

Secara keseluruhan, keluhan khas yang sering ditemukan pada kasus TB aktif meliputi batuk lama (67,7%), anoreksia (87,1%), demam (54,8%) dan penurunan berat badan (83,9%). Sebagian besar (71,0%) subjek mempunyai SaO_2 normal. Kadar Hb rendah ditemukan pada 61,3% subjek (Tabel 2).

Dari 31 subjek yang diperiksa, 14 subjek (45,2%) menunjukkan hasil sputum BTA positif. Hasil Xpert MTB/RIF menunjukkan 22 subjek (71,9%) terdeteksi MTB dan 9 subjek (29,0%) tidak terdeteksi MTB namun tetap diikutsertakan dalam penelitian ini karena memiliki hasil pemeriksaan sputum BTA yang positif dan foto toraks menunjukkan gambaran khas lesi TB. Hal ini sesuai dengan pedoman yang telah digunakan selama ini.^{14,15}

Makroskopik cairan BAL sebagian besar menunjukkan hasil bening yaitu pada 27 subjek (87,1%). Infiltrat ditemukan pada seluruh kasus yang diperiksa, kavitas hanya ditemukan pada 4 subjek (12,9%). Ektasis ditemukan pada 22 subjek (71,0%). Secara keseluruhan didapatkan 21 kerusakan paru berat (67,7%) berdasarkan *NICE scoring system*. Hasil tersebut dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 2. Karakteristik demografi dan klinis subjek penelitian

Variabel	n	%
Usia		
<21 tahun	4	12.9
21-40 tahun	17	54.8
40-50 tahun	6	19.4
>50 tahun	4	12.9
Jenis kelamin		
Perempuan	15	48.4
Laki-laki	16	51.6
Pendidikan		
SD	10	32.3
SMP	12	38.7
SMA	9	29.0
Pekerjaan		
Buruh	22	71.0
Ibu Rumah Tangga	6	19.4
Belum bekerja	3	9.7
Riwayat Minum susu perah tanpa dimasak		
Ya	8	25.8
Tidak	23	74.2
Kontak erat hewan ternak		
Ya	1	3.2
Tidak	30	96.8
Sputum BTA		
Positif	14	45.2
Negatif	17	54.8
Gene <i>Xpert</i>		
<i>MTB detected</i>	22	71.0
<i>MTB not detected</i>	9	29.0
Makroskopik BAL		
Bening	27	87.1
Keruh	2	6.5
Merah	2	6.5
RD9		
Positif	19	61.3
Negatif	12	38.7
TbD1		
Positif	12	38.7
Negatif	19	61.3
Gejala dan tanda penyakit TB		
Anoreksia		
Ya	27	87.1
Tidak	4	12.9
Demam		
Ya	17	54.8
Tidak	14	45.2
Penurunan berat badan		
Ya	26	83.9
Tidak	5	16.1
Saturasi oksigen (SaO ₂)		
Normal	22	71.0
Rendah	9	29.0
Hemoglobin (Hb)		
Normal	12	38.7
Rendah	19	61.3
Skor NICE		
<i>Nodule</i>		
Ya	19	61.3
Tidak	12	38.7
<i>Infiltration/consolidation</i>		
Ya	31	100.0
Tidak	0	0
<i>Cavity</i>		
Ya	4	12.9
Tidak	27	87.1
<i>Ectasis</i>		
Ya	22	71.0
Tidak	9	29.0
Derajat kerusakan paru		
Ringan	10	32.3
Berat	21	67.7

Ket: SD: Sekolah Dasar; SMP: Sekolah Menengah Pertama; SMA: Sekolah Menengah Atas; BTA: Basil Tahan Asam; BAL: bronchoalveolar lavage; MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; TB: tuberkulosis

Tabel 3 Perbedaan spesies MTBC terhadap demografi dan klinis subyek penelitian

Variabel	<i>M. tuberculosis complex</i>		P
	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. bovis</i>	
Jenis Kelamin			
Perempuan	9 (47,4%)	6 (50,0%)	1,000
Laki-laki	10 (52,6%)	6 (50,0%)	
Usia			
<21 tahun	1 (5,3%)	3 (25,0%)	0,039
21-40 tahun	9 (47,4%)	8 (66,7%)	
40-50 tahun	6 (31,6%)	0 (0,0%)	
>50 tahun	3 (15,8%)	1 (8,3%)	
Pendidikan			
SD	5 (26,3%)	5 (41,7%)	0,114
SMP	10 (52,6%)	2 (16,7%)	
SMA	4 (21,1%)	5 (41,7%)	
Riwayat minum susu sapi mentah			
Ya	0 (0%)	8 (66,7%)	0,0001
Tidak	19 (100%)	4 (33,3%)	
Pekerjaan			
Buruh	13 (68,4%)	9 (75,0%)	0,845
Ibu rumah tangga	5 (26,3%)	1 (8,3%)	
Belum bekerja	1 (5,3%)	2 (16,7%)	
Kontak erat hewan ternak			
Ya	0 (0%)	1 (8,3%)	0,387
Tidak	19 (100%)	11 (91,7%)	
Anoreksia			
Ya	16 (84,2%)	11 (91,7%)	1,000
Tidak	3 (15,8%)	1 (8,3%)	
Penurunan berat badan			
Ya	16 (84,2%)	10 (83,3%)	1,000
Tidak	3 (15,8%)	2 (16,7%)	
Demam			
Ya	10 (52,6%)	7 (58,3%)	1,000
Tidak	9 (47,4%)	5 (41,7%)	
SaO ₂			
Normal	13 (68,4%)	9 (75,0%)	1,000
Rendah	6 (31,6%)	3 (25,0%)	
Hemoglobin			
Normal	6 (31,6%)	6 (50,0%)	0,452
Rendah	13 (68,4%)	6 (50,0%)	
<i>NICE Scoring System</i>			
<i>Nodule</i>			
Ya	16 (84,2%)	3 (25,0%)	0,002
Tidak	3 (15,8%)	9 (75,0%)	
<i>Infiltration/consolidation</i>			
Ya	19 (100,0%)	12 (100,0%)	-
Tidak	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Cavity</i>			
Ya	4 (21,1%)	0 (0%)	0,139
Tidak	15 (78,9%)	12 (100,0%)	
<i>Ectasis</i>			
Ya	17 (89,5%)	5 (41,7%)	0,012
Tidak	2 (10,5%)	7 (58,3%)	
Derajat kerusakan paru			
Ringan	2 (10,5%)	8 (66,7%)	0,002
Berat	17 (89,5%)	4 (33,3%)	

Ket: SD: Sekolah Dasar; SMP: Sekolah Menengah Pertama; SMA: Sekolah Menengah Atas

Tidak terdapat perbedaan bermakna pada karakteristik subjek termasuk jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan dan kontak erat hewan ternak

($P>0,05$). Ditemukan perbedaan yang bermakna antara usia dan riwayat minum susu mentah pada kedua kelompok MTBC ($P<0,05$). Tidak terdapat perbedaan bermakna antara *Mycobacterium tuberculosis* dengan anoreksia, penurunan berat badan, demam, kadar Hb dan SaO₂ pada kedua infeksi *M. tuberculosis* dan *M. bovis* ($P>0,05$).

Ditemukan perbedaan yang bermakna antara gambaran *nodule* dan *ectasis* dengan kedua kelompok infeksi MTBC ($P<0,05$). Sementara tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara *infiltrate* dan *cavity* dengan kedua kelompok infeksi ($P<0,05$). Pada infeksi *M. tuberculosis* ditemukan kerusakan paru derajat berat (OR: 17,00; IK 95%: 2,55-112,98), $P=0,002$).

PEMBAHASAN

Penelitian ini menemukan bahwa lebih banyak subjek penderita TB laki-laki daripada perempuan. Hal ini sesuai dengan penelitian Shanmuganathan dkk. tahun 2015 yang menyatakan bahwa angka kejadian TB lebih tinggi pada laki-laki dibanding perempuan, sehingga jenis kelamin dianggap merupakan faktor risiko infeksi TB.¹⁶ Laki-laki lebih banyak terpajan faktor risiko TB yaitu merokok dan tidak patuh minum obat. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan prevalens laki-laki yang merokok setiap hari maupun jarang merokok sebesar 56,7% sedangkan perempuan hanya 1,9%.^{17,18}

Dalam penelitian ini, ditemukan perbedaan yang bermakna antara usia dengan kedua spesies MTBC. Usia remaja lebih banyak terinfeksi *M. bovis* daripada *M. tuberculosis*. Salah satu sumber transmisi *M. bovis* adalah melalui kontak erat dengan hewan ternak dan susu yang tidak dipasteurisasi.³ Bila data wawancara ditilik kembali, subjek yang terinfeksi *M. bovis* menunjukkan riwayat minum susu perah yang dibeli tanpa diketahui proses pasteurisasi sebelumnya ($P<0,05$), sehingga hal ini menjadi catatan penting dalam pengendalian TB di Indonesia.

Faktor sosial juga sangat menentukan angka kejadian TB di suatu daerah. Penelitian ini menunjukkan bahwa buruh merupakan pekerjaan

paling banyak (71,0%). Sebanyak 68,0% buruh terinfeksi *M. tuberculosis* dan 16,7% buruh yang terinfeksi *M. bovis*, namun tidak didapatkan perbedaan bermakna pada kedua kelompok ($P>0,05$). Sama halnya dengan di Nigeria, petani memiliki prevalensi tertinggi (14,8%) terinfeksi TB dibandingkan dengan pegawai negeri (6,00%). Status pendapatan individu juga merupakan faktor penting yang mempengaruhi penyebaran TB yang memiliki linearitas dengan pendapatan rendah.¹⁹

Sangat sulit menentukan perbedaan dari infeksi kedua spesies ini berdasarkan gejala yang diungkapkan oleh subjek penelitian. Keseluruhan subjek menunjukkan keluhan yang hampir sama seperti penurunan berat badan, anoreksia dan demam (Tabel 3). Anoreksia, penurunan berat badan dan demam masih merupakan keluhan yang paling banyak ditemukan pada subjek penelitian dengan infeksi *M. tuberculosis* daripada *M. bovis* ($P>0,05$).

Sesuai dengan *American Thoracic Society* (ATS) yang menyebutkan bahwa batuk merupakan gejala yang sangat sering ditemukan pada TB. Awalnya batuk bersifat tidak produktif dan seiring dengan tahapan perluasan penyakit, batuk akan memberat.^{16,20} Gejala klasik seperti batuk dan demam merupakan faktor prediksi yang tidak sensitif, sehingga diperlukan pemeriksaan penunjang seperti radiologi untuk penegakkan diagnosis.²¹

Ada banyak alasan mengapa dalam penelitian ini ditemukan kerusakan paru derajat berat pada infeksi *M. tuberculosis*. Meskipun *sequence* gen *M. tuberculosis* seperti strain H37Rv 99,95% identik dengan *M. bovis*, namun tetap terdapat perbedaan virulensi pada kedua spesies MTBC ini sehingga terdapat perbedaan pada kerusakan jaringan paru manusia.⁵

Keragaman virulensi dari *M. tuberculosis* salah satunya terkait dengan komposisi dan sekresi lipid dan protein dari spesies itu sendiri. Komposisi lipid (*phthiocerol dimycocerosate*, *lipomannan*, *lipoarabinomannan* dan *trehalose dimycolate*) yang sangat berbeda ditemukan pada kedua spesies tersebut dan hal ini berhubungan dengan induksi

sitokin proinflamasi dan pembentukan granuloma di paru.²²

Lokus TbD1 memiliki gen *mmpS6* dan 5' regio *mmpL6*, yang keduanya tidak ditemukan pada sebagian besar spesies *M. tuberculosis*. Delesi pada TbD1 menghambat proses perlintasan lipid spesifik pada dinding sel *M. tuberculosis*. Lebih lanjut, terdapat delesi pada 808bp di proksimal regio TbD1 dan terpotong pada gen *treY* yang menyandi *maltooligosyltrehalose synthase* yaitu suatu enzim yang diperlukan untuk produksi *trehalose*. Delesi gen ini pada *M. bovis* berpengaruh terhadap produksi *trehalose* berbasis glikolipid yang menyebabkan penurunan jumlah lipid sulfat di bagian *envelope*, karena gen tersebut menyandi enzim fungsional yaitu *glycolipid sulfotransferase*. Keseluruhan dari perbedaan ini sangat berpengaruh besar pada virulensi spesies, fenotip dan interaksi patogen dengan *host*.^{1,5}

Dasar genetik hilangnya fungsi glikolipid pada *M. bovis* juga berhubungan dengan komponen sistem sinyal PhoPR. Sinyal PhoPR diperlukan untuk mengatur biosintesis kompleks lipid dinding sel dan sekresi *EsxA/ESAT-6* pada *M. tuberculosis*. Mutasi PhoR pada *M. bovis* dibandingkan dengan *M. tuberculosis* menunjukkan perbedaan karakteristik *host* dari kedua jenis spesies MTBC ini. Perbedaan ini menyebabkan *M. bovis* mengeluarkan sinyal PhoPR yang lemah dan penurunan sekresi *EsxA* dan *Sulfolipid-1/ phthiocerol dimycocerosate (SL-1/PDIM)* di dinding sel. Inilah yang menjadi salah satu faktor terdapat perbedaan derajat kerusakan paru pada infeksi *M. bovis* dan *M. tuberculosis*.²³

KESIMPULAN

Ditemukan *M. bovis* dari BAL subjek TB paru aktif di Surabaya dan ditemukan menginfeksi usia remaja. Berdasarkan gejala saja sangat sulit membedakan infeksi dari *M. tuberculosis* dan *M. bovis*. Kerusakan paru derajat ringan yang tampak pada pemeriksaan foto toraks lebih banyak ditemukan pada infeksi *M. bovis*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brites D, Gagneux S. Old and new selective pressures on *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Genet Evol.* 2012; 12(4): 678-85.
2. Grange JM. *Mycobacterium bovis* infection in human beings. *Tuberculosis (Edinb).* 2001;81(1-2):71-7.
3. Cossivi O, Meslin FX, Dabora CJ, Grange JM. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* infection in animals and humans, with particular reference to Africa. *Rev Sci Tech.* 1995;14(3): 733-46.
4. Olea-Popelka F, Muwonge A, Perera A, Dean AS, Mumford E, Erlacher-Vindel E, et al. Zoonotic tuberculosis in human beings caused by *Mycobacterium bovis*—a call for action. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(1): e21-5.
5. Garnier T, Eiglmeier K, Camus JC, Medina N, Mansoor H, Pryor M, et al. The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100(13): 7877-82.
6. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
7. World Health Organization. WHO estimates of the global burden of foodborne diseases. Geneva: World Health Organization; 2015.
8. Putra PGW, Besung NK, Mahatmi H. Deteksi antibodi *Mycobacterium tuberculosis bovis* pada sapi di wilayah Kabupaten Buleleng, Bangli, dan Karangasem Provinsi Bali. *Veterinary Science and Medicine Journal.* 2013; 1(1):1-6.
9. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Priorities for Tuberculosis Bacteriology Services in Low-Income Countries. 2007 2nd Ed. Paris: Norwegian Agency for Development Cooperation (Norad); 2007.
10. Parsons LM, Brosch R, Cole ST, Somoskövi A, Loder A, Bretzel G, et al. Rapid and simple approach for identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates by PCR-based genomic deletion analysis. *J Clin Microbiol.* 2002;40(7): 2339–45.
11. Kurashima A, Morimoto K, Horibe M, Hoshino Y, Shiraishi Y, Kudoh S. A method for visual

- scoring of pulmonary Mycobacterium avium complex disease: "NICE scoring system". *J Mycobact Dis.* 2003;3(1):1-5.
12. Wisaksana Rudi, Sumantri R, Indrati AR, Zwitter A, Jusuf H, de Mast Q, et al. Anemia and iron homeostasis in a cohort of HIV-infected patients in Indonesia. *BMC Infect Dis.* 2011; 11(213):1-10.
 13. Vold ML, Aasebø U, Wilsgaard T, Melbye H. Low oxygen saturation and mortality in an adult cohort: the Tromsø study. *BMC Pulm Med.* 2015; 15(9):1-12.
 14. Lewinshon DM, Leonard MK, LoBue PA, Chon DL, Daley CL, Desmond E. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(2): e1-e33.
 15. World Health Organization. Xpert MTB/RIF Implementation Manual: Technical and Operational 'how-to': Practical Considerations. Geneva: WHO Press; 2014.
 16. Shanmuganathan R, Shanmuganathan ID. Clinical manifestation and risk factors of tuberculosis infection in Malaysia: case study of a community clinic. *Glob J Health Sci.* 2015; 7(4):110-20.
 17. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2013.
 18. Neyrolles O, Quintana-Murci L. Sexual inequality in tuberculosis. *Plos Med.* 2009;6(12):1-6.
 19. Bigwan EI, Ohaeri MC, Vem TS, Sheyin Z, Umar A, Olukose OJ, et al. Socio-economic dependence on the incidence of tuberculosis in Jos, North Central Nigeria. *Science Journal of Public Health.* 2013; 1(5): 235-8.
 20. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(4 Pt 1): 1376–95.
 21. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell, File TM Jr. 1998. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis.* 1998; 26(4):81–838
 22. Korb VC, Chuturgoon AA, Moodley D. Mycobacterium tuberculosis: manipulator of protective immunity. *Int. J Mol Sci* 2016;17(131):2-15.
 23. Malone KM, Gordon SV. Mycobacterium tuberculosis complex members adapted to wild and domestic animals. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1019:135-54.