

# Hubungan Antara Kadar IFN- $\gamma$ Sputum dan Derajat Merokok pada Pasien TB Paru BTA Positif

Irmí Syafa'ah, Winariani K

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

## Abstrak

**Latar Belakang:** Tuberkulosis dan merokok merupakan masalah kesehatan utama di dunia. Indonesia menempati urutan kedua sebagai negara dengan kasus TB tertinggi dan peringkat ke-4 sebagai konsumen rokok tertinggi di dunia. Paparan rokok akan meningkatkan risiko infeksi, penyakit, kekambuhan dan kematian pada tuberkulosis. Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) yang disekresikan oleh sel Th1 merupakan sitokin penting dalam respons kekebalan tubuh terhadap bakteri intraselular termasuk Mycobacterium tuberculosis. Paparan asap rokok akan mengurangi produksi IFN- $\gamma$  melalui penghambatan fungsi makrofag dan sel T. Penelitian ini menilai hubungan antara kadar IFN- $\gamma$  sputum dan derajat merokok pada pasien TB paru BTA positif.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan desain potong lintang pada pasien rawat jalan TB paru BTA positif di RSUD Dr. Soetomo, Januari hingga Maret 2016. Kadar IFN- $\gamma$  diperoleh melalui sampel dahak. Derajat merokok dihitung melalui perkalian jumlah rokok yang dihisap per hari dan durasi merokok (tahun). Hubungan nilai IFN- $\gamma$  sputum dengan derajat merokok subjektif dianalisis dengan uji korelasi Pearson atau Spearman sesuai data yang ada.

**Hasil:** Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IFN- $\gamma$  sputum dan derajat merokok pada pasien TB paru BTA positif ( $p=0,519$ ). Rerata kadar IFN- $\gamma$  sputum adalah  $417.739 \pm 196.168$  pg/ml dan rerata indeks Brinkman adalah  $383,28 \pm 364,170$ .

**Kesimpulan:** Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IFN- $\gamma$  sputum dan derajat merokok pada pasien TB paru BTA positif (*J Respir Indo. 2017; 37: 199-207*)

**Kata kunci:** TB paru, BTA positif, perokok, IFN- $\gamma$ , indeks Brinkman

## The Relationship of Smoking Degree with Sputum IFN- $\gamma$ Levels in Smear-Positive Pulmonary TB Patients

### Abstract

**Background:** Tuberculosis and smoking are two major health problems in the world. Indonesia ranks as the second highest country in terms of TB cases and ranked 4<sup>th</sup> as the highest cigarette consumers in the world. Exposure to smoking will increase the risk of infection, disease, recurrence and even death because of TB. Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), secreted by Th1 cells is an important cytokine in the body's immune response against intracellular bacteria, including Mycobacterium tuberculosis. Exposure to cigarette smoke will reduce IFN- $\gamma$  production through inhibition of macrophages and T cells function. This study's aim is to determine the relationship of smoking degree, assessed through Brinkman index, with sputum IFN- $\gamma$  levels in smear-positive pulmonary TB patients.

**Methods:** During January until March 2016, we conducted a cross-sectional observational analysis study design in outpatients with smear-positive pulmonary TB at RSUD Dr. Soetomo. Early morning spontaneous sputum was obtained from samples to determine IFN- $\gamma$  levels. Smoking degree was calculated by multiplying the number of cigarettes smoked per day and smoking duration (year). Relationships of sputum IFN- $\gamma$  level and smoking degree of subjects were analyzed by Pearson or Spearman correlation test in accordance with the scale of data existing.

**Results:** There was no significant relationship between IFN- $\gamma$  sputum level and smoking degree in smear-positive pulmonary TB patients ( $p=0.519$ ). Obtained mean levels of IFN- $\gamma$  sputum was  $417.739 \pm 196.168$  pg/ml and the mean of Brinkman index was amounted to  $383.28 \pm 364.170$ .

**Conclusion:** There was no significant correlation between IFN- $\gamma$  sputum level and smoking degree in smear-positive pulmonary TB patients. (*J Respir Indo. 2017; 37: 199-207*)

**Keywords:** Pulmonary TB, smear positive, smoker, IFN- $\gamma$ , Brinkman index

---

**Korespondensi:** Irmí Syafa'ah

**Email:** irmi\_s@yahoo.com; **Hp:** 08123541171

## PENDAHULUAN

Penyakit tuberkulosis (TB) maupun rokok masih menjadi masalah kesehatan utama hingga saat ini. *Global Tuberculosis Report 2015* melaporkan sebanyak 9,6 juta kasus baru TB di seluruh dunia pada tahun 2014 dengan perkiraan 133 kasus per 100.000 penduduk. Indonesia bahkan diperkirakan menyumbang sebanyak 1 juta kasus baru TB setiap tahunnya dan saat ini menempati urutan ke-2 dari 6 negara di dunia dengan kasus TB terbanyak bersama India, Cina, Nigeria, Pakistan dan Afrika Selatan. Sebanyak 1,5 juta kematian yang dilaporkan di seluruh dunia disebabkan oleh TB.<sup>1</sup>

*World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa kebiasaan merokok telah menjadi hal umum di 22 negara dengan kasus TB terbanyak namun kebiasaan merokok pada pasien TB di tiap negara tersebut sangat sedikit dilaporkan.<sup>2</sup> *Global Report on Trends in Tobacco Smoking 2015* melaporkan bahwa rokok turut menyebabkan kematian hingga 6 juta jiwa per tahun di seluruh dunia. Angka kematian akibat rokok diperkirakan akan mencapai 8.4 juta jiwa pada tahun 2020 dan umumnya terjadi di negara dengan pendapatan per kapita rendah hingga sedang.<sup>3</sup> *Tobacco Atlas 2015* menunjukkan bahwa sebanyak 5,8 triliun batang rokok dihisap pada tahun 2014 dan Indonesia menempati urutan keempat dalam konsumsi rokok pada tahun 2014 setelah Cina, Rusia dan Amerika Serikat.<sup>4</sup> Jumlah perokok semakin meningkat setiap tahunnya seiring dengan bertambahnya jumlah penduduk. *World Health Organization* menekankan bahwa rokok yang dibakar tidak hanya membahayakan perokok itu sendiri tetapi orang di sekitarnya sebagai *second-hand smoker* melalui asap rokok yang dihasilkannya.<sup>5</sup>

Sebanyak 36% (sekitar 60 juta jiwa) dari populasi di Indonesia adalah perokok pada tahun 2010. Sejumlah lebih dari 97 juta penduduk terpajan asap rokok setiap harinya dan 43 juta di antaranya adalah anak-anak.<sup>3,5</sup> Riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2013 melaporkan bahwa rerata proporsi perokok di Indonesia adalah sebesar 29,3% dengan proporsi terbanyak perokok aktif setiap hari adalah usia produktif (30-34 tahun) sebesar 33,4% dan umur 35-39 tahun

sebesar 32,2%. Proporsi perokok setiap hari pada laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan (47,5% dibanding 1,1%).<sup>6</sup> Hubungan antara TB dan rokok telah banyak diteliti dan dinyatakan bahwa konsumsi rokok dapat meningkatkan angka morbiditas maupun mortalitas pada TB. Meningkatnya risiko infeksi TB, risiko sakit TB, angka kematian pada TB, perburukan gambaran radiologi, waktu perubahan (konversi) sputum, risiko kambuh dan gagal terapi bahkan terjadinya TB ekstra paru telah dikaitkan dengan rokok sebagai faktor risikonya.<sup>7</sup> Perokok memiliki risiko dua kali lipat untuk terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* maupun sakit TB dibandingkan orang yang tidak merokok namun pengaruh rokok terhadap TB masih belum diketahui dengan jelas.<sup>8,9</sup>

Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) merupakan sitokin utama yang terlibat dalam respons imun terhadap TB dan memiliki fungsi utama dalam mengaktivasi makrofag untuk menghambat pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* intraseluler.<sup>10</sup> Interferon gamma juga merupakan regulator penting bagi makrofag untuk melaksanakan tugasnya sebagai *antigen presenting cell* (APC) dengan meningkatkan reseptor permukaannya. Terjadinya gangguan atau penurunan aktivitas sel *T-helper 1* (Th1) dan sitokinnya yaitu IFN- $\gamma$  cukup bermakna dalam mempengaruhi mekanisme pertahanan tubuh terhadap penyakit TB paru.<sup>11</sup> Penelitian mengenai kadar IFN- $\gamma$  pada pasien TB maupun IFN- $\gamma$  pada perokok telah beberapa kali dilakukan. Paparan asap rokok yang diduga sebagai faktor risiko infeksi TB, sakit TB, maupun kekambuhan TB dapat menurunkan produksi IFN- $\gamma$ . Penelitian Choi dkk<sup>12</sup> menunjukkan bahwa paparan asap rokok dapat menurunkan produksi serum IFN- $\gamma$  oleh limfosit.<sup>12</sup> Hagiwara dkk<sup>13</sup> juga menunjukkan terdapatnya penurunan sel penghasil IFN- $\gamma$  secara bermakna pada cairan bilasan bronkoalveolar perokok sehat.<sup>13</sup> Penurunan IFN- $\gamma$  karena paparan asap rokok tentunya dapat mempengaruhi sistem imun tubuh terhadap TB. Penelitian oleh Widjaja dkk<sup>14</sup> menunjukkan penurunan kadar IFN- $\gamma$  serum yang bermakna pada pasien TB paru dibandingkan orang sehat namun tidak diketahui riwayat merokok pada subjek yang diteliti.<sup>10-14</sup>

Berdasarkan hasil survei pendahuluan yang telah dilakukan peneliti didapatkan bahwa dari 60 orang pasien TB paru basil tahan asam (BTA) positif di poli *directly observed treatment short-course* (DOTS) RSUD Dr. Soetomo, sebanyak > 50% di antaranya memiliki riwayat merokok baik sebagai perokok aktif maupun bekas perokok dan seluruh perokok tersebut adalah laki-laki. Hal ini menunjukkan masih tingginya angka konsumsi rokok pada pasien TB paru di RSUD Dr. Soetomo sehingga informasi mengenai pengaruh pajanan rokok ini, baik secara aktif maupun pasif sangat penting untuk disampaikan pada pasien dan keluarganya demi mendapatkan prognosis yang lebih baik. Intervensi untuk berhenti merokok merupakan salah satu cara terbaik dalam tatalaksana TB.<sup>15</sup>

Berdasarkan uraian di atas, diketahui bahwa penelitian untuk memeriksa kadar IFN- $\gamma$  selama ini dilakukan dengan menggunakan sampel dari serum maupun bilasan bronkoalveolar dan jarang sekali menggunakan sputum. Penelitian hanya dilakukan pada perokok sehat atau pasien TB yang tidak diketahui riwayat konsumsi rokoknya. Hingga saat ini belum ada penelitian tentang hubungan kadar IFN- $\gamma$  sputum pada pasien TB paru seorang perokok. Pada penelitian ini akan dilakukan deteksi kadar sitokin IFN- $\gamma$  pada sputum pasien TB paru BTA positif perokok yang berperan penting dalam pertahanan utama terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* sejak masuknya bakteri ini kedalam saluran napas serta efek derajat merokok terhadap kadar sitokin. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk memprediksi tingkat kesembuhan maupun risiko kekambuhan pasien TB.

## METODE

Penelitian ini bersifat analitik observasional menggunakan desain potong lintang pada pasien TB paru BTA positif di poli paru dan poli DOTS RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada bulan Januari hingga Maret 2016. Seluruh pasien menjalani pemeriksaan berupa anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan laboratorium gula darah sewaktu dan tes cepat *human immunodeficiency virus* (HIV). Pengambilan

sampel menggunakan metode *consecutive sampling*. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan sebagai subjek penelitian. Kriteria inklusi adalah pasien TB paru BTA positif perokok yang berusia  $\geq$  15 tahun dan menandatangani surat persetujuan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan diabetes melitus, PPOK, hamil, telah mendapat terapi OAT  $\geq$  2 minggu dan memiliki kondisi imunokompromis (penyakit autoimun, HIV/AIDS, keganasan, mendapat terapi steroid dosis tinggi).

Perokok pada penelitian ini adalah seseorang yang telah merokok setidaknya 100 batang rokok selama hidupnya dan tidak dibedakan apakah masih aktif (*current smoker*) atau telah berhenti merokok (*former smoker*). Pengukuran kadar IFN- $\gamma$  sputum menggunakan *Bio Legend's LEGEND MAX™ Human IFN- $\gamma$  enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) Kit*. Bahan yang digunakan adalah sputum subjek penelitian sebanyak minimal 3 ml yang dikeluarkan pada pagi hari setelah bangun tidur untuk pemeriksaan kadar IFN- $\gamma$  sputum. Kadar IFN- $\gamma$  yang dapat dideteksi dengan metode ini adalah 15,6–1.000 pg/ml dengan sensitivitas 5,6 pg/ml. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan analisis bivariat untuk mengetahui hubungan kadar IFN- $\gamma$  sputum dan derajat merokok berdasarkan indeks brinkman pada pasien TB paru BTA positif perokok. Korelasi *Spearman* digunakan untuk menilai hubungan klasifikasi indeks brinkman (skala data ordinal) dengan kadar IFN- $\gamma$  sputum (skala data rasio). Korelasi *Pearson* digunakan untuk menilai hubungan nilai indeks Brinkman (skala data rasio, distribusi normal) dengan kadar IFN- $\gamma$  sputum (skala data rasio, distribusi normal).

## HASIL

Penelitian ini mengikutsertakan 45 pasien sebagai subjek penelitian dari 66 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Sebanyak 21 pasien dieksklusi karena menderita diabetes melitus dan telah mendapatkan terapi OAT  $\geq$  2 minggu. Seluruh subjek dengan jenis kelamin laki-laki dan memiliki rentang usia 18-74 tahun dengan rerata 45,36 tahun. Rerata berat badan, tinggi

badan, serta indeks massa tubuh (IMT) subjek penelitian berturut-turut adalah 46,8 kg, 163,3cm, 17,586 kg/m<sup>2</sup>. Jumlah batang rokok maksimal yang dihisap per hari 48 batang dengan rerata 15,44 batang rokok. Rerata lama merokok adalah 22,01 tahun dengan lama maksimal 60 tahun. Rerata indeks brinkman sebesar 383,28 dengan nilai terbesar 1152 (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian (n=45)

Variabel	Nilai (Rerata $\pm$ SD)	Minimum	Maksimum
Usia (tahun)	45,36 $\pm$ 15,450	18	74
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	17,586 $\pm$ 2,756	10,78	23,23
Lama merokok (tahun)	22,01 $\pm$ 15,164	1	60
Jumlah batang rokok/hari	15,44 $\pm$ 10,266	1	48
Indeks brinkman	383,28 $\pm$ 364,170	11	1152
Kadar IFN- $\gamma$ (pg/ml)	417,739 $\pm$ 196,168	137,598	800,664

IMT= indeks massa tubuh  
IFN- $\gamma$ = interferon gamma

Nilai indeks brinkman 0-199 didapatkan pada 21 subjek (46,47%), 200-599 pada 13 subjek (28,89%) dan > 600 pada 11 subjek (24,44%). Subjek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok. Derajat indeks Brinkman ringan-sedang didapatkan pada 34 subjek (75,55%) dan derajat indeks Brinkman berat pada 11 subjek. Seluruh subjek penelitian adalah pasien TB paru BTA positif yang ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan hapusan BTA sputum. Sebanyak 19 subjek memiliki hasil BTA 1+, 14 subjek dengan BTA 2+ dan 12 subjek dengan BTA 3+. Kelompok subjek dengan derajat merokok ringan-sedang terbanyak dengan hasil BTA 1+ yaitu pada 14 subjek. Sebanyak 13 subjek dengan BTA 2+ dan 7 subjek dengan BTA 3+. Hasil BTA 1+ dan 3+ didapatkan sama banyak pada perokok berat yaitu masing-masing pada 5 pasien. Pada setiap variabel dilakukan uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk menilai distribusi data sebelum dilakukan uji korelasi. Pada penelitian ini seluruh data terdistribusi normal. Uji korelasi indeks Brinkman dilakukan dua kali yaitu berdasarkan nilai dan kelompok klasifikasinya. Indeks Brinkman diklasifikasikan menjadi 2 kelompok yaitu ringan-sedang dan berat. Hasil uji korelasi *Pearson* menunjukkan koefisien korelasi -0,051 dan p=0,740 untuk hubungan antara kadar IFN- $\gamma$  sputum dan nilai indeks Brinkman. Hasil uji korelasi *Spearman* antara

kadar IFN- $\gamma$  sputum dan klasifikasi indeks Brinkman menunjukkan koefisien korelasi 0,099 dan p=0,519. Uji korelasi juga dilakukan untuk menilai hubungan kadar IFN- $\gamma$  sputum subjek pada masing-masing kelompok perokok. Rerata kadar IFN-g pada kelompok perokok ringan-sedang adalah 422,906 pg/ml dengan p=0,410. Pada perokok berat, didapatkan rerata kadar IFN-g 401,767 dengan nilai p=0,034 (Tabel 2).

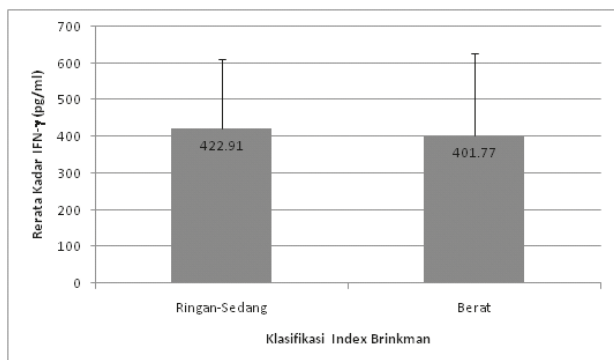
Tabel 2. Hubungan kadar IFN- $\gamma$  sputum dan derajat merokok antar kelompok

Klasifikasi Indeks Brinkman	Jumlah	Rerata Kadar IFN- $\gamma$ $\pm$ SD (pg/ml)	Koefisien Korelasi	Nilai p
Ringan-sedang	34	422,906 $\pm$ 188,792	0,146	0,410
Berat	11	401,767 $\pm$ 226,557	-0,640	0,034

IFN- $\gamma$ = interferon gamma

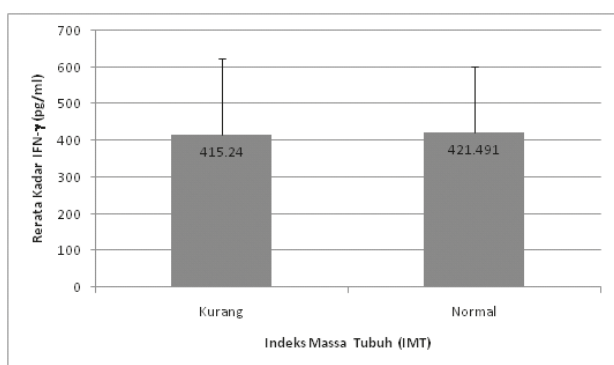
Uji Anova dilakukan untuk menilai perbedaan kadar IFN- $\gamma$  sputum antara dua kelompok subjek berdasarkan derajat merokoknya dengan nilai p=0,760. Perbedaan kadar IFN-g sputum pada dua kelompok perokok ditunjukkan pada Gambar 1 dengan kadar IFN-g pada perokok berat lebih rendah dibandingkan perokok ringan-sedang.

Usia dan IMT merupakan faktor perancu pada penelitian ini sehingga dilakukan uji statistik pada dua variabel tersebut. Kadar IFN- $\gamma$  sputum sangat bervariasi pada semua kelompok usia. Pada usia 60 tahun didapatkan kadar IFN- $\gamma$  antara 300-700 pg/ml dan pada usia 20 tahun dengan kadar IFN- $\gamma$  sputum antara 150-500 pg/ml. Nilai p korelasi antara kadar IFN- $\gamma$  sputum dan usia subjek adalah 0,311. Gambar 2 menunjukkan kadar IFN- $\gamma$  sputum pada subjek dengan IMT sedikit lebih rendah dibandingkan dengan subjek dengan IMT normal. Subjek dengan IMT kurang (27 orang) memiliki rerata kadar IFN- $\gamma$  sputum 415,237 pg/ml. Subjek dengan IMT normal (18 orang) memiliki rerata kadar IFN- $\gamma$  sputum 421,491 pg/ml. Uji korelasi *Pearson* antara kadar IFN- $\gamma$  sputum dan indeks massa tubuh (IMT) menunjukkan nilai p=0,851. Uji korelasi *Pearson* juga dilakukan untuk menilai hubungan kadar IFN- $\gamma$  sputum subjek pada masing-masing kelompok IMT dengan nilai p=0,456 pada kelompok IMT kurang dan p=0,312 pada kelompok IMT normal.

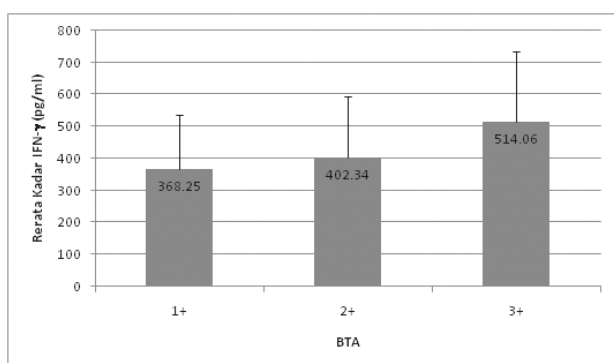


Gambar 1. Kadar IFN- $\gamma$  sputum berdasarkan derajat merokok subjek

Hubungan kadar IFN- $\gamma$  sputum dan kepositifan BTA sputum subjek juga dinilai untuk melihat respons IFN- $\gamma$  sputum pada infeksi TB menggunakan uji korelasi *spearman* dengan nilai  $p=0,057$ . Rerata kadar IFN- $\gamma$  sputum adalah 386,25 pg/ml pada subjek dengan BTA 1+, 402,34 pg/ml pada subjek dengan BTA 2+ dan 514,06 pg/ml pada subjek dengan BTA 3+. Gambar 3 menunjukkan kadar IFN- $\gamma$  yang meningkat seiring dengan bertambahnya kepositifan BTA sputum.



Gambar 2. Kadar IFN- $\gamma$  sputum berdasarkan indeks massa tubuh



Gambar 3. Kadar IFN- $\gamma$  sputum berdasarkan kepositifan sputum BTA

## PEMBAHASAN

Subjek penelitian adalah pasien TB paru BTA positif perokok yang berobat di poli paru atau poli DOTS RSUD Dr Soetomo. Sebanyak 66 pasien masuk dalam kriteria inklusi tetapi 21 pasien dieksklusi sehingga hanya 45 pasien yang menjadi subjek penelitian. Beberapa alasan pasien dieksklusi yaitu menderita diabetes melitus (10 pasien) dan telah mendapatkan terapi OAT  $\geq 2$  minggu (11 orang). Subjek penelitian memiliki rentang usia 18-74 tahun dengan rerata 45,4 tahun. Pasien TB paru BTA positif perokok pada penelitian ini terbanyak berturut-turut pada kelompok usia 56-65 tahun (28,89%), 36-45 tahun (20%), 26-35 tahun (15,56%), 46-55 tahun (15,56%), 17-25 tahun (13,33%) dan usia  $> 65$  tahun (6,67%). Pasien yang berusia 56-65 tahun masuk dalam kelompok usia produktif namun pada umumnya sudah tidak bekerja sehingga memiliki lebih banyak waktu luang untuk kontrol ke poli dibandingkan dengan usia yang lebih muda karena sekolah atau bekerja.

Banyak penelitian menunjukkan kebiasaan merokok pada pasien TB dimulai pada usia muda. Aziza dkk<sup>16</sup> mendapatkan rentang usia perokok pada pasien TB berkisar antara 21-73 tahun dengan rerata 38 tahun sedangkan Popovska dkk<sup>17</sup> menunjukkan pasien TB paru perokok pada usia 35-54 tahun.<sup>16,17</sup> Departemen Kesehatan RI<sup>18</sup> membagi usia produktif orang Indonesia berada pada rentang usia 15-65 tahun dan usia tidak produktif  $>65$  tahun.<sup>18</sup> Jumlah subjek yang berusia 15-65 tahun pada penelitian ini lebih dari 90%. Hal ini menunjukkan kelompok usia yang rentan terkena TB sekaligus seorang perokok adalah kelompok usia produktif. Seorang pasien TB dewasa diperkirakan dapat kehilangan rerata waktu kerjanya selama 3-4 bulan sehingga akan menyebabkan hilangnya pendapatan rumah tangga hingga 20-30%.<sup>16-19</sup>

Subjek pada umumnya mulai merokok di atas usia 18 tahun ( $>50\%$ ) namun tidak sedikit yang mulai merokok pada usia sekolah ( $\pm 26\%$ ) dan sisanya mulai merokok pada usia tua dan umumnya hanya selama maksimal 5 tahun. Data dari *Tobacco Atlas 2015* menunjukkan perokok aktif laki-laki berusia

$\geq 15$  tahun di Indonesia mencapai 50 juta orang. Jumlah ini cenderung stabil sejak tahun 1980 hingga 2013 yang berarti tidak terdapatnya kontrol yang baik dari pemerintah mengenai batasan umur perokok dan penjualan rokok. Saat ini Indonesia berada di urutan ketiga di dunia untuk jumlah perokok laki-laki  $\geq 15$  tahun.<sup>4</sup> Berdasarkan jenis kasus TB, subjek penelitian terbanyak merupakan kasus TB kambuh (46,67%), kasus baru (44,44%) dan *loss to follow up* (8,89%). Sekitar 38% subjek TB paru kasus kambuh mengaku merokok kembali setelah menyelesaikan pengobatan TB. Sebanyak 4,76% subjek mengaku tidak pernah berhenti saat pengobatan sebelumnya dan hanya mengurangi frekuensi merokok. Subjek dengan TB kasus baru umumnya berhenti saat didiagnosis TB. Penelitian oleh Batista dkk<sup>20</sup> menunjukkan terdapatnya hubungan antara kebiasaan merokok dan kekambuhan TB.<sup>20</sup> Risiko TB untuk kambuh meningkat 2-4 kali lipat pada perokok.<sup>4,7,20</sup>

Penelitian ini mendapatkan rerata kadar IFN- $\gamma$  adalah  $417,739 \pm 196,168$  pg/ml. Kadar tersebut sesuai dengan penelitian Ribeiro-Rodrigues dkk<sup>21</sup> yang menunjukkan kadar IFN- $\gamma$  sputum spontan pada pasien TB antara 9-481 pg/ml.<sup>21</sup> Adewole dkk<sup>22</sup> juga mendapatkan kadar IFN- $\gamma$  serum yang cukup tinggi pada pasien TB paru dengan rerata  $506,8 \pm 652,4$  pg/ml yang selanjutnya mengalami peningkatan setelah bulan pertama terapi TB.<sup>22</sup> Penelitian oleh Ouyang dkk<sup>23</sup> menunjukkan penurunan kadar IFN- $\gamma$  dengan rentang yang bervariasi hingga 0-7000 pg/ml pada serum jika dipajankan dengan ekstrak rokok tetapi pada penelitian tersebut perbandingan nilai awal dan akhir sebelum dan sesudah terpajan asap rokok tidak dijabarkan secara jelas.<sup>21-23</sup>

Penelitian ini menggunakan sampel berupa sputum yang dikeluarkan pada pagi hari. Pada umumnya penelitian yang ada selama ini menggunakan sampel berupa darah, induksi sputum atau *broncho alveolar lavage* (BAL) untuk memeriksa kadar sitokin pada pasien TB ataupun perokok. Penelitian oleh Ribeiro-Rodrigues dkk<sup>21</sup> menunjukkan bahwa sputum spontan juga dapat digunakan untuk mengevaluasi kadar sitokin dan dapat menjadi

alternatif yang bagus untuk pemeriksaan selain induksi sputum sebagai pengganti BAL.<sup>21</sup> Hasil uji korelasi *pearson* menunjukkan hubungan antara kadar IFN- $\gamma$  sputum dan indeks brinkman dengan koefisien korelasi -0,051. Hal ini berarti semakin tinggi nilai indeks brinkman maka kadar IFN- $\gamma$  sputum akan semakin kecil tetapi tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik ( $r=0$ ,  $p=0,740$ ). Hasil uji korelasi *spearman* yang menilai hubungan antara kadar IFN- $\gamma$  sputum dan derajat merokok berdasarkan klasifikasi indeks brinkman juga menunjukkan hubungan yang tidak bermakna antara kedua variabel dengan  $p=0,519$ . Hal ini berarti kadar IFN- $\gamma$  sputum pada subjek tidak dipengaruhi oleh derajat merokoknya. Penelitian Rahfiludin dkk<sup>24</sup> mendapatkan hasil serupa yang menunjukkan tidak terdapatnya hubungan bermakna antara kadar IFN- $\gamma$  serum dan derajat merokok.<sup>24</sup> Saat ini tidak ada literatur yang menilai hubungan kadar IFN- $\gamma$  sputum dan derajat merokok pada pasien TB. Tidak terdapatnya hubungan antara kadar IFN- $\gamma$  dan derajat merokok ini mungkin disebabkan oleh jumlah antar kelompok perokok yang tidak seimbang dengan kelompok perokok ringan-sedang sejumlah tiga kali lipat perokok berat.<sup>21,24</sup>

Uji korelasi kadar IFN- $\gamma$  sputum dalam dua kelompok perokok dilakukan untuk memastikan hubungan dua variabel ini. Pada kelompok ringan-sedang tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar IFN- $\gamma$  sputum dan derajat merokok dengan  $p=0,410$ . Hal ini dapat disebabkan oleh tingginya variasi nilai kadar IFN- $\gamma$  pada kelompok ini. Pada kelompok ini juga terdapat beberapa subjek dengan masa berhenti merokok yang mencapai  $>20$  tahun sehingga mungkin dapat memberikan hasil kadar IFN- $\gamma$  yang berbeda dari seharusnya meskipun alasan ini tidak cukup kuat. Setelah dilakukan kendali dengan menyingkirkan subjek dengan riwayat berhenti merokok  $> 10$  tahun ( $n=5$ ), tetap tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar IFN- $\gamma$  dan derajat merokok (nilai maupun klasifikasi indeks Brinkman) dengan nilai  $p>0,05$ . Terdapat faktor lain yang diduga mempengaruhi kadar IFN- $\gamma$  misalnya terdapatnya

pajanan rokok dari lingkungan sekitar subjek (perokok pasif), lingkungan tempat tinggal subjek, pekerjaan atau penyakit lain yang tidak terdeteksi pada subjek.

Hasil yang berbeda didapatkan pada kelompok perokok berat. Hubungan yang signifikan didapatkan antara kadar IFN- $\gamma$  sputum dan derajat merokok subjek dengan  $p=0,034$ . Hal ini menunjukkan tinggi rendahnya indeks brinkman dapat mempengaruhi kadar IFN- $\gamma$  pasien TB paru BTA positif pada perokok berat. Penelitian Feng dkk<sup>25</sup> pada hewan coba menunjukkan bahwa pajanan asap rokok menyebabkan hambatan produksi IFN- $\gamma$  oleh sel T paru sebagai respons terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Uji Anova dilakukan untuk melihat perbedaan kadar IFN- $\gamma$  sputum antara dua kelompok perokok namun tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.<sup>25</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan kadar IFN- $\gamma$  yang cukup tinggi dan bervariasi pada pasien TB paru BTA positif perokok serta tidak didapatkan hubungan antara kadar IFN- $\gamma$  tersebut dengan derajat merokok subjek. Belum ada literatur yang membahas kadar IFN- $\gamma$  pada subjek yang merupakan pasien TB paru sekaligus perokok sehingga pembahasan ini hanya dapat meninjau hubungan kadar IFN- $\gamma$  pada pasien TB atau pada perokok saja. Penelitian oleh Aula dkk<sup>26</sup> menunjukkan peningkatan kadar IFN- $\gamma$  serum pada perokok.<sup>26</sup> Hal ini berbeda dengan literatur dan penelitian lain yang menyebutkan pajanan asap rokok menyebabkan malfungsi sel imun dan penurunan kadar IFN- $\gamma$  maupun sel penghasilnya.<sup>13,23</sup> Hagiwara dkk<sup>13</sup> menunjukkan penurunan kadar sel penghasil IFN- $\gamma$  pada perokok dibandingkan dengan bukan perokok.<sup>13</sup> Zavitz dkk<sup>27</sup> menyatakan tidak terdapat perbedaan kadar IFN- $\gamma$  yang bermakna pada perokok dan bukan perokok sehingga pengaruh rokok pada sistem pertahanan tubuh masih sulit disimpulkan.<sup>13,23,26,27</sup>

Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) merupakan sitokin yang dihasilkan oleh sel Th1 dan berperan penting pada respons imun terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Fungsi utamanya adalah mengaktivasi makrofag untuk memfagosit kuman dan mempresentasikan peptidanya sebagai APC.<sup>10</sup> Usia dan IMT diduga akan menjadi

perancu yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Secara teori, usia diketahui dapat mempengaruhi respons imun individu. Beberapa literatur menunjukkan bahwa sistem imun akan menurun seiring dengan bertambahnya usia sehingga meningkatkan risiko sakit.<sup>28,29</sup> Pada penelitian ini, hasil uji korelasi *Pearson* menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IFN- $\gamma$  sputum dan usia subjek yang berarti usia subjek tidak mempengaruhi hasil penelitian. Hal ini dapat diakibatkan oleh kadar IFN- $\gamma$  yang bervariasi baik pada usia muda maupun tua. Hasil ini sesuai dengan penelitian multivarian oleh Maderuelo dkk<sup>30</sup> yang menyimpulkan bahwa kadar IFN- $\gamma$  tidak dipengaruhi oleh usia subjek.<sup>30</sup>

Uji korelasi *Pearson* juga dilakukan untuk mencari hubungan antara kadar IFN- $\gamma$  dan IMT. Uji ini dilakukan dua kali, yaitu pertama tanpa mengendalikan variabel IMT dengan langsung menguji hubungan kadar IFN- $\gamma$  dan seluruh IMT subjek dan yang kedua dengan menguji hubungan kadar IFN- $\gamma$  dan IMT subjek pada masing-masing kelompok IMT. Kedua hasil uji menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar IFN- $\gamma$  dan IMT subjek ( $p>0,05$ ). Pada penelitian ini IMT tidak mempengaruhi hubungan kadar IFN- $\gamma$  pasien TB paru BTA positif dan derajat merokoknya. Seluruh subjek penelitian ini adalah pasien TB paru BTA positif. Sputum BTA merupakan pemeriksaan awal yang penting dalam menegakkan diagnosis penyakit TB. Pada Gambar 3 tampak kecenderungan peningkatan kadar IFN- $\gamma$  sputum seiring dengan semakin besarnya kepositifan BTA sputum tetapi tidak bermakna secara statistik. Hasil korelasi spearman antara kadar IFN- $\gamma$  sputum dan kepositifan BTA tidak menunjukkan hubungan yang bermakna ( $p>0,05$ ). Uji anova dilakukan untuk menilai perbedaan antar kelompok dan tidak didapatkan perbedaan antara ketiga kelompok tersebut ( $p=0,122$ ). Hal ini berarti secara statistik, kepositifan BTA tidak mempengaruhi tinggi atau rendahnya kadar IFN- $\gamma$  sputum. Hasil ini sesuai dengan penelitian oleh Adewole dkk<sup>22</sup> yang menunjukkan derajat hapusan BTA sputum tidak berhubungan dengan kadar IFN- $\gamma$  sebelum

maupun sesudah terapi TB.<sup>22</sup> Ribeiro-Rodrigues dkk<sup>21</sup> menyatakan bahwa kadar IFN- $\gamma$  sputum spontan pasien TB berkorelasi positif dengan *mycobacterial load* sputum tersebut meskipun hal ini tidak bermakna secara statistik.<sup>21</sup> Peneliti menduga bahwa pada TB aktif, kadar IFN- $\gamma$  pada sputum menandakan jumlah dan aktivitas suatu petanda spesifik yang mengaktivasi sel T spesifik TB untuk bekerja pada tempat infeksi. Hal ini berarti bahwa pada penelitian ini pajanan rokok tidak memberikan pengaruh yang besar terhadap sistem imun subjek terhadap TB sehingga mampu menghasilkan IFN- $\gamma$  dengan kadar yang masih cukup tinggi.<sup>21</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yaitu beberapa variabel penelitian yang tercantum diperoleh berdasarkan wawancara antara lain lama merokok, jumlah rokok per hari dan riwayat penyakit terdahulu. Data riwayat merokok subjek didapat berdasarkan *self based report* sehingga sangat bergantung pada ingatan dan kejujuran subjek (*recall bias*) dan menjadi salah satu kelemahan penelitian. Pada beberapa subjek didapatkan lama berhenti merokok yang mencapai 10 hingga 20 tahun sehingga diduga efek rokok pada subjek telah berkurang dan tidak mewakili kondisi yang diharapkan. Pada beberapa subjek, sputum yang digunakan untuk pemeriksaan kadar IFN- $\gamma$  berbeda dengan sputum yang digunakan untuk pengecatan BTA sehingga dapat mempengaruhi hasil penelitian ini. Faktor lain seperti lingkungan tempat tinggal, pekerjaan, asupan nutrisi subjek atau pajanan asap rokok lain (sebagai perokok pasif) tidak dapat dikendalikan pada penelitian ini sehingga mungkin dapat menyebabkan bias pada kadar IFN- $\gamma$ .

## KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar IFN- $\gamma$  sputum dan derajat merokok pada pasien TB paru BTA positif. Penelitian lanjutan diperlukan untuk membandingkan kadar IFN- $\gamma$  sputum antara subjek sehat dan perokok atau pasien TB paru perokok dan bukan perokok agar dapat dibandingkan secara langsung efek rokok pada

pasien TB. Penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan distribusi antar kelompok yang lebih merata dibutuhkan untuk mendapatkan gambaran kadar IFN- $\gamma$  sputum yang lebih sesuai.

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
2. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 update. World Health Organization; 2008.
3. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
4. Eriksen M, Mackay J, Schluger N. The tobacco atlas atlanta. Georgia: 2015.
5. Susanto AD, Fitriani F, Ikhsan M. Berhenti merokok: Pedoman penatalaksanaan untuk dokter di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2011.
6. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kemenkes RI; 2013
7. Bates MN, Khalakdina A, Pai M. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. ArchInt Med. 2007;167:335-42.
8. Den Boon S, Van Lill SW, Borgdorff MW. Association between smoking and tuberculosis infection: a population survey in a high tuberculosis incidence area. Thorax. 2005;60:555-7.
9. Lin HH, Ezzati M, Chang HY. Association between tobacco smoking and active tuberculosis in Taiwan: prospective cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:475-80.
10. Cavalcanti YV, Brelaz MC, Neves JK. Role of TNF-alpha, IFN-gamma, and IL-10 in the development of pulmonary tuberculosis. Pulm Med. 2012;2012:745483.
11. Li W, Deng G, Li M. Roles of Mucosal Immunity against Mycobacterium tuberculosis Infection. Tuberc Res Treat. 2012;2012:791728.



12. Choi JM, Cho YC, Cho WJ, Kim TS, Kang BY. Hydroquinone, a major component in cigarette smoke, reduces IFN- $\gamma$  production in antigen-primed lymphocytes. *Arch pharm Res.* 2008;31:337-41.
13. Hagiwara E, Takahashi KI, Okubo T. Cigarette smoking depletes cells spontaneously secreting Th(1) cytokines in the human airway. *Cytokine.* 2001;14:121-6.
14. Widjaja JT, Jasaputra DK, Roostati RL. Analisis kadar interferon gamma pada pasien tuberculosis paru dan orang sehat. *J Respir Indo.* 2010;30:119-24.
15. Wen CP, Chan TC, Chan HT. The reduction of tuberculosis risks by smoking cessation. *BMC Infect Dis.* 2010;10:156.
16. Aziza R, Sanae H, Hatim K. Pulmonary tuberculosis specificities in smokers. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2015;64:929-32.
17. Popovska A, Zakoska M. Smoking habits and degree of nicotine addictions among TB patients. *Eur Respir J.* 2014;44:58.
18. Departemen Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia 2008. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2009.
19. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI; 2014.
20. D'Arc Lyra Batista J, De Fátima Pessoa Militão de Albuquerque M, De Alencar Ximenes RA, Rodrigues LC. Smoking increases the risk of relapse after successful tuberculosis treatment. *Int J Epidemiol.* 2008;37:841-51.
21. Ribeiro-Rodrigues R, Resende Co T, Johnson JL. Sputum cytokine levels in patients with pulmonary tuberculosis as early markers of mycobacterial clearance. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9:818-23.
22. Adewole OO, Ota MO, Erhabor GE. Interferon-gamma treatment kinetics among patients with active pulmonary tuberculosis. *J Nigeria Med Assoc.* 2013;54:376-81.
23. Ouyang Y, Virasch N, Hao P. Suppression of human IL-1beta, IL-2, IFN-gamma, and TNF-alpha production by cigarette smoke extracts. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:280-7.
24. Rahfiludin MZ, Ginandjar P. Tidak ada perbedaan respon imun perokok berat dan perokok ringan karena asupan mikronutrien. *Jurnal Gizi Indonesia.* 2013;2:12-4.
25. Feng Y, Kong Y, Barnes PF. Exposure to cigarette smoke inhibits the pulmonary T-cell response to influenza virus and Mycobacterium tuberculosis. *Infect Immun.* 2011;79:229-37.
26. Aula FA, Qadir FA. Effects of cigarette smoking on some immunological and hematological parameters in male smokers in Erbil City. *Jordan J Biol Sci.* 2013;6:159-66.
27. Zavitz CC, Gaschler GJ, Robbins CS. Impact of cigarette smoke on T and B cell responsiveness. *Cell Immunol.* 2008;253:38-44.
28. Vasto S, Malavolta M, Pawelec G. Age and immunity. *Immun Ageing.* 2006;3:2.
29. Rymkiewicz PD, Heng YX, Vasudev A. The immune system in the aging human. *Immunol Res.* 2012;53:235-50.
30. Lopez-Maderuelo D, Amalich F, Serantes R. Interferon-gamma and interleukin-10 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:970-5.