

Gambaran Konversi Sputum Bakteri Tahan Asam (BTA) dan Vitamin D Pada Penderita Tuberkulosis Paru Kasus Baru

Nurul Aliyah S.¹, Emmy H. Pranggono², Basti Andriyoko³

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung

²Divisi Respirologi dan Respirasi Kritis Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung

³Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung

ABSTRACT

Background: The incidence of Tuberculosis (TB) infection has increased throughout the years with a high mortality rate. The clinical manifestation of TB is a result of interaction between bacterial virulence, host immunity, and environmental factor. Nutritional component, such as vitamin D, plays a significant role in the host immune system. Vitamin D magnifies anti tuberculosis response toward macrophage. There was no data regarding vitamin D level in accordance to new cases of TB.

Objective: to describe the sputum smear conversion and vitamin D level in accordance to new cases of TB.

Methods: This study was performed in multicenter health facilities. Patient that has been confirmed with new case of TB and met the inclusion and exclusion criteria was enrolled to this study. The follow-up was done within 2 months. The data on socio demography, anthropometry, baseline vitamin D level, and conversion parameter were collected. Vitamin D level was differentiated into 3 categories: normal, insufficient, and deficient. In the 7 months period (October 2014-April 2015), 109 subjects were enrolled: 88 completed the follow-up, 20 dropped out, and 1 died.

Results: In the study of 88 subjects, there were 55 people (62.5%) with sputum conversion and 33 people (37.5%) with non sputum conversion. The results of vitamin D levels were normal in 15 people (17%), insufficient in 29 people (33%), and deficient in 44 people (50%). Sputum conversion occurred in 9 people (16.4%) in the normal vitamin D group, 16 people (29.1%) in insufficient group, and 30 people (54.5%) in the deficient group. It means that conversion didn't occur in 6 people (18.2%) in normal group, 13 people (39.4%) in insufficient group, and 14 people (42.4%) in deficient group.

Conclusion: People with vitamin D deficiency had both the highest number of subjects who experienced sputum conversion, and didn't experience sputum conversion. This results indicated that there are other factors that play a role in TB infection, such as VDR polymorphism. This interaction will manifest especially in patients with low level of vitamin D. Further investigation should be done in order to evaluate the correlation between VDR polymorphism with TB infection.

Keywords : Sputum conversion, therapy, tuberculosis, vitamin D

ABSTRAK

Latar Belakang: Infeksi tuberkulosis (TB) memiliki insidensi TB yang terus meningkat dengan angka kematian yang tinggi. Infeksi TB merupakan hasil interaksi antara faktor kuman, imunitas pejamu, dan lingkungan. Imunitas pejamu dipengaruhi oleh komponen nutrisi, antara lain: vitamin D. Vitamin D dapat meningkatkan respon terapi antituberkulosis pada makrofag. Vitamin D yang rendah berhubungan dengan polimorfisme VDR pada penderita TB. Belum terdapat data terkait gambaran kadar vitamin D pada penderita tuberkulosis kasus baru.

Tujuan: Mengetahui gambaran konversi sputum BTA dan kadar vitamin D pada penderita tuberkulosis kasus baru.

Metode: Penelitian ini bersifat multisenter. Subjek penelitian adalah penderita TB paru kasus baru yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. *Follow-up* dilakukan selama 2 bulan. Dalam periode 7 bulan (Oktober 2014-April 2015) dari 109 subjek: 88 subjek dapat diikuti hingga akhir penelitian, 20 orang subjek putus obat, dan 1 orang meninggal dunia.

Hasil: Pada penelitian ini dari 88 subyek, subyek yang mengalami konversi sputum sebanyak 55 orang (62,5%), yang tidak mengalami konversi sputum sebanyak 33 orang (37,5%). Hasil pengukuran kadar vitamin D pada subyek di dapatkan 15 orang (17%) normal, 29 orang (33%) insufisiensi, dan 44 orang (50%) defisiensi. Dari masing-masing kelompok yang mengalami konversi sputum, 9 orang (16,4%) pada kelompok vitamin D normal, 16 orang (29,1%) kelompok insufisiensi, dan 30 orang (54,5%) dari kelompok defisiensi. Dengan kata lain masing-masing kelompok yang tidak mengalami konversi adalah: kelompok normal 6 orang (18,2%), kelompok insufisiensi 13 orang (39,4%) dan kelompok defisiensi 14 orang (42,4%).

Korespondensi:
Tim Publikasi Ilmiah
Departemen Ilmu Penyakit
Dalam,
Fakultas Kedokteran
Universitas Padjadjaran
Kontak: 022-2038986,
internershs@gmail.com

Indonesian Journal of

CHEST

Critical and Emergency Medicine
Vol. 3, No. 1
Jan - Mar 2016

Kesimpulan: Populasi defisiensi vitamin D memiliki jumlah subyek terbanyak baik yang mengalami konversi sputum atau yang tidak mengalami konversi sputum. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat faktor lain yang berperan dalam infeksi TB, diantaranya polimorfisme VDR. Interaksi ini terutama akan terjadi pada pasien dengan kadar vitamin D yang rendah. Penelitian lebih lanjut mengenai polimorfisme VDR berkaitan dengan penyakit TB perlu untuk dilakukan.

Kata kunci: Konversi sputum, terapi, tuberkulosis, vitamin D

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) telah menginfeksi hampir sepertiga penduduk dunia. Insidensi TB terus meningkat sejak awal tahun 1980 dengan angka kematian yang tinggi. *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa pada tahun 2011 terdapat 8,7 juta kasus baru TB di dunia dan 1,4 juta orang meninggal akibat TB. Indonesia saat ini menempati peringkat keempat di dunia dalam hal jumlah penderita. Insidensi TB di Indonesia pada tahun 2011 adalah 313.601 kasus.^{1,2} Prevalensi TB di Jawa Barat tahun 2013 menurut Riset Kesehatan Dasar 2013 menempati urutan pertama yaitu sebesar 0,7 persen.³

Konversi sputum merupakan prediktor kuat dan awal keberhasilan terapi pada TB paru.⁴ Konversi sputum pada TB paru ditentukan berdasarkan tidak ditemukannya bakteri tahan asam (BTA) pada kultur sputum yang diambil pada akhir bulan kedua dan kelima pengobatan. Konversi sputum pada kasus TB paru terjadi pada akhir bulan pertama (60-80%), pada akhir bulan kedua (95%), dan 9% tidak mengalami konversi.⁴

Infeksi TB merupakan hasil interaksi antara faktor kuman *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), imunitas pejamu, dan lingkungan.⁵ Salah satu mikronutrien yang berperan penting dalam sistem imunitas pejamu adalah vitamin D. Vitamin D dalam bentuk aktif yaitu 1,25(OH)₂D dapat meningkatkan respon antituberkulosis pada makrofag yang merupakan target utama infeksi MTB melalui mekanisme peningkatan ekspresi protein antimikrobal (*cathelicidine*), meningkatkan autofagi, mempengaruhi pembentukan *reactive oxygen species* dan *nitrit oxide*.⁶

Hubungan antara defisiensi vitamin D dan infeksi TB telah diketahui berdasarkan penelitian yang dilakukan di India, Pakistan, Somalia, Afganistan, Sri Lanka, dan Afrika. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Wisudani di Bandung tahun 2013 menunjukkan bahwa penderita TB paru mengalami defisiensi vitamin D dibandingkan populasi non-TB.^{7,8}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran konversi sputum BTA dan kadar vitamin

D pada penderita tuberkulosis kasus baru, sehingga diharapkan dapat memberikan informasi mengenai peran vitamin D terhadap keberhasilan terapi pada penderita TB dan menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya mengenai hubungan kadar vitamin D terhadap konversi sputum pada penderita TB paru.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini diambil pada populasi penderita TB paru kasus baru yang telah didiagnosis sesuai kriteria di rawat jalan dan rawat inap di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, RSAU Salamun Bandung, RS Paru Rotinsulu Bandung, penelitian TB Laten UPK Universitas Padjajaran, dan dari penelitian "Hubungan Rasio Sitokin yang di hasilkan oleh T_H1 CD4 dan T_HCD4 (IL-12/IL-4) dan konsentrasi Rifampicin dalam plasma dengan konversi sputum penderita TB paru" yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta bersedia mengikuti penelitian. Kriteria inklusi adalah penderita TB paru kasus baru berusia 17 tahun ke atas yang diperiksa kadar vitamin dan kriteria eksklusi adalah: menderita penyakit yang berpotensi mengganggu sistem imunitas tubuh dan merupakan faktor risiko penyakit TB serta metabolisme vitamin D, seperti: HIV, DM, penyakit ginjal kronik, paska transplantasi organ, dan IMT > 27 kg/m².

Penelitian ini bersifat deskriptif. Penelitian ini dilakukan selama 7 bulan sejak tanggal 1 Oktober 2014 sampai 30 April 2015, dengan jumlah sampel sebanyak 109 pasien. Pasien yang didiagnosis TB paru kasus baru dengan BTA positif dilakukan pengambilan darah vena sebanyak 3 ml kemudian dilakukan pemeriksaan vitamin D dengan metode ECLIA (*Electrochemiluminescent immunoassay*). Pasien di *follow-up* pada akhir bulan kedua untuk pemeriksaan sputum BTA.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari 109 penderita yang memenuhi inklusi, pada akhir *follow-up* didapatkan 88 penderita yang

mengikuti sampai akhir penelitian. Satu penderita meninggal dunia sedangkan 20 penderita putus obat. Pada penelitian ini tidak semua sampel memiliki data kultur sputum BTA. Dari 109 subyek didapatkan hanya 52 sampel yang diperiksa kultur sputum dengan hasil positif.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	n = 88	Distribusi Data*
Jenis Kelamin		
Pria (n (%))	44 (50)	
Wanita (n (%))	44 (50)	
Usia (Tahun) (Median (IQR))		
18 - 59 tahun (n (%))	35 (25 - 48)	Tidak Normal
≥ 60 tahun (n (%))	81 (92)	
7 (8)		
IMT (kg/m²) (Median (IQR))		
<18,5 (underweight) (n (%))	18,1 (16,5 - 19,9)	Tidak Normal
18,5 - 22,9 (normal) (n (%))	51 (58)	
≥ 23 (overweight) (n (%))	29 (33)	
8 (9)		
Pendidikan (n (%))		
SD	20 (22,7)	
SMP	19 (21,6)	
SMA	42 (47,7)	
Akademi	4 (4,5)	
Perguruan Tinggi	3 (3,4)	
Pekerjaan (n (%))		
Buruh	6 (6,8)	
IRT	23 (26,1)	
Pelajar	3 (3,4)	
Pensiun	2 (2,3)	
Karyawan swasta	40 (45,1)	
Tidak bekerja	14 (18,1)	
Paparan Sinar Matahari (n (%))*		
<30 mnt	28 (34,6)	
30-60 mnt	39 (44,3)	
>60 mnt	14 (15,9)	
Penggunaan tabir surya (n (%))		
Ya	27 (30,7)	
Tidak	61 (69,3)	

Keterangan: IQR=Inter Quartile Range, *Uji Normalitas menggunakan Kolmogorov Smirnov

* Data yang tidak lengkap : 7 data

Karakteristik dasar penelitian menunjukkan subyek penelitian tidak terdapat perbedaan proporsi antara laki-laki (50%) dan perempuan (50%). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa prevalensi TB di negara-negara besar pada laki-laki lebih besar dibandingkan dengan perempuan. Data survei dari 29 penelitian di 14 negara (Borgdoff dkk) menemukan jumlah kasus TB lebih banyak ditemukan pada laki-laki daripada perempuan.¹¹

Median usia penderita TB pada penelitian ini adalah 35 tahun dengan rentang usia 25- 48 tahun. Di Amerika antara tahun 1931-2011 terjadi penurunan angka kejadian TB pada semua kelompok usia sebanyak 40-65%. Kasus TB umumnya meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Kelompok usia 0-14 tahun memiliki tingkat kasus terendah yaitu 0,9 per 100.000 penduduk sedangkan diatas usia 65

memiliki tingkat kasus yang lebih besar yaitu 5,4 per 100.000. Hal ini sesuai dengan data TB dunia dimana kejadian TB terbanyak pada kelompok usia 16- 64 tahun (88%).

Tabel 2. Hasil konversi sputum BTA pada akhir fase intensif

Hasil Konversi	n (%)
Konversi	55 (62,5)
Tidak konversi	33 (37,5)

Hasil konversi sputum BTA pada fase intensif menunjukkan bahwa sebanyak 55 subyek (62,5%) mengalami konversi sputum dan pada 33 subyek (37,5%) tidak mengalami konversi. Meskipun penelitian ini memperlihatkan bahwa jumlah terjadinya konversi sputum lebih besar dibandingkan dengan jumlah yang tidak mengalami konversi, tetapi hasil tersebut tidak sesuai dengan target konversi sputum yang dikeluarkan WHO yaitu sebesar 85%. Hal ini sesuai penelitian yang dilakukan Chaudry LA dkk di Arab Saudi yaitu bahwa angka konversi sputum pada fase intensif sebesar 76%. Hasil konversi adalah salah satu indikator keberhasilan terapi TB paru. Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan gagalannya konversi sputum pada fase intensif. Di antaranya adalah kurangnya supervisi pada fase intensif, kepatuhan minum obat yang buruk, dosis obat yang tidak sesuai rekomendasi, penyakit penyerta, dan adanya TB resisten obat ganda.¹²

Tabel 3. Hasil kadar vitamin D pada subyek penelitian

Karakteristik	n (%)	rerata ± SB
Kadar Vitamin D (ng/mL)		19,7 ± 12,1
≥ 30 ng/mL (Normal) (n (%))	15 (17)	
21 - 29 ng/mL (Insufisiensi) (n (%))	29 (33)	
≤ 20 ng/mL (Defisiensi) (n (%))	44 (50)	

Rerata kadar vitamin D pada penelitian ini adalah 19,7 ± 12,1 dan sebanyak 44 subyek (50%) mengalami defisiensi vitamin D. Pada penelitian ini, subyek yang mengalami defisiensi vitamin D lebih banyak dibandingkan dengan kelompok normal dan kelompok insufisiensi. Hal ini mungkin disebabkan oleh beberapa hal, yaitu: 1) jumlah populasi orang-orang normal di Indonesia, khususnya di Bandung, banyak yang mengalami defisiensi vitamin D. Penelitian yang dilakukan Nuraida di Bandung pada tahun 2013 menunjukkan bahwa semua kelompok mengalami defisiensi vitamin D, yaitu pada kelompok TB paru kasus baru, TB resisten obat ganda, maupun pada kelompok orang sehat.⁸ Menurut Nidi M dkk

dalam artikelnya menyebutkan bahwa hipovitamin D terjadi pada beberapa negara di Asia, seperti Pakistan, Bangladesh, Cina, dan Malaysia.¹³ 2) penderita defisiensi vitamin D banyak yang mengalami TB paru. Sejumlah penelitian telah menilai kadar vitamin D dengan TB pada berbagai populasi dan etnik. Penelitian Talat dkk menunjukkan bahwa sebagian besar (79%) pasien mengalami defisiensi vitamin D. Kadar vitamin D yang rendah di kaitkan dengan 5 kali lipat peningkatan risiko terjadinya TB. Data-data ini didukung oleh studi dari Davies dkk di Inggris, Thailand, Cina, dan India.¹³

Burdelon dkk menyebutkan dalam artikelnya bahwa faktor-faktor yang dapat menyebabkan defisiensi vitamin D diantaranya adalah usia lebih dari 65 tahun, kulit hitam, kurangnya paparan sinar matahari, penggunaan obat-obat yang mengganggu metabolisme vitamin D, obesitas, dan gaya hidup yang tidak sehat.¹⁵

Tabel 4. Hasil konversi sputum berdasarkan kadar vitamin D

	Konversi n=55	Tidak Konversi n=33
Kadar Vit D (ng/mL) (rerata ± SB)	18,0 ± 11,6	22,6 ± 12,6
≥ 30 ng/mL (Normal) (n (%))	9 (16,4)	6 (18,2)
21-29 ng/mL (Insufisiensi) (n (%))	16 (29,1)	13 (39,4)
≤ 20 ng/mL (Defisiensi) (n (%))	30 (54,5)	14 (42,4)

Pada penelitian ini, kelompok defisiensi vitamin D adalah kelompok terbanyak yang mengalami konversi yaitu sebesar 30 orang (54,4%). Begitu pula pada kelompok yang tidak mengalami konversi, kelompok defisiensi adalah yang terbanyak yang tidak mengalami konversi yaitu sebesar 14 subyek (42,4%). Ada beberapa hal yang dapat mempengaruhi keberhasilan pengobatan TB paru diantaranya kepatuhan minum obat, penyakit penyerta, merokok, dan status nutrisi. Vitamin D sebagai mikronutrien berpengaruh pada luaran penyakit TB. Ada banyak penelitian genetik dan epidemiologis yang berhubungan dengan polimorfisme gen dan faktor lingkungan yang berhubungan dengan kerentanan terhadap TB dan mayoritas terfokus pada jalur vitamin D. Beberapa penelitian menghubungkan kadar 25(OH)D₃ serum dengan progresivitas penyakit TB dan kerentanan terhadap TB.

Aspek lain dari jalur VDR yang telah diteliti secara luas adalah VDR itu sendiri. Ada 2 polimorfisme mayor VDR yang telah diteliti sehubungan dengan kerentanan terhadap TB, yaitu *Taq1* dan *FokI* dengan

hasil yang beragam. Hubungannya menjadi jelas pada penelitian yang mencari hubungan antara kadar vitamin D yang rendah dengan polimorfisme VDR pada penderita tuberkulosis di kelompok Gujarat Asia yang hidup di London pada tahun 2000. Penelitian ini mengemukakan *alel Taq1 tt* dan *FokI ff* berhubungan dengan TB hanya jika terdapat kadar 25(OH)D₃ rendah. Penelitian Rathored dkk di India menunjukan polimorfisme *TaqI* gen VDR *alel t* berhubungan dengan resistensi obat ganda.¹⁶ Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan polimorfisme gen VDR. Pemeriksaan ini penting karena gen VDR akan berinteraksi dengan 1,25(OH)₂D yang pada akhirnya akan mempengaruhi kadar 25(OH)D₉ karena tidak semua defisiensi vitamin D akan berkaitan dengan kejadian TB.

Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini terbatas mengumpulkan data semua penderita TB paru kasus baru di beberapa rumah sakit di unit rawat jalan, ruang perawatan, dan poli TB Laten. Penelitian ini adalah penelitian kohort dimana pasien diikuti selama pengobatan fase intensif. Peneliti tidak dapat maksimal dalam melakukan observasi kepatuhan minum obat penderita dikarenakan observasi dilakukan melalui telepon.

Pada penelitian ini tidak semua sampel memiliki data hasil kultur sputum BTA. Hal ini disebabkan oleh beberapa alasan, yaitu hasil pemeriksaan kultur sputum yang memakan waktu lama, serta pemeriksaan kultur sputum bukan merupakan pemeriksaan standar untuk penegakan diagnosis TB paru di beberapa rumah sakit. Saat ini tidak semua fasilitas kesehatan mempunyai fasilitas untuk pemeriksaan kultur sputum. Kultur sputum merupakan pemeriksaan akurat untuk mengkonfirmasi hasil konversi pada fase intensif. Selain itu, pemeriksaan kultur sputum dapat membedakan antara *Mycobacterium tuberculosis* atau *Non Tuberculous Mycobacteria*.

KESIMPULAN

Dari 88 kasus TB paru baru, didapatkan yang mengalami defisiensi vitamin D sebanyak 44 kasus. Dari 44 kasus yang mengalami defisiensi, 42,4% tidak mengalami konversi sputum BTA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit Dan Penyehatan Lingkungan. Strategi Nasional Pengendalian TB di Indonesia 2010-2014. Jakarta. 2011.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. 2009.
3. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta. 2013.
4. Tabrani I. Konversi Sputum BTA Pada Fase Intensif TB Paru Kategori I Antara Kombinasi Dosis Tetap dan Obat Anti Tuberkulosis Generik di RSUP H. Adam Malik Medan [Tesis]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2007.
5. Van Crevel R, Ottenhoff THM, van der Meer JWM. Innate Immunity to Mycobacterium tuberculosis. Clin Microbiol Rev. 2002 April 1, 2002;15(2):294-309.
6. Chun RF, Adams JS, Hewison M. Immunomodulation by vitamin D: implications for TB. Expert Rev Clin Pharmacol. 2011;4(5):583-91.
7. Hernández-Garduño E, Cook V, Kunimoto D, Elwood RK, Black WA, FitzGerald JM. Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. Thorax. 2004 April 1, 2004;59(4):286-90.
8. Wisudani N. Perbedaan Kadar Vitamin D Pada Penderita Tuberkulosis Resisten Obat Ganda dan Tuberkulosis Paru Kasus Baru [Tesis]. Bandung: Universitas Padjadjaran; 2013.
9. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. Lancet. 2000;355(9204):618-21.
10. Liu PT, Modlin RL. Human macrophage host defense against Mycobacterium tuberculosis. Curr Opin Immunol. 2008 8;20(4):371-6.
11. Martinez AN, Rhee JT, Small PM, Behr MA. Sex differences in the epidemiology of tuberculosis in San Francisco. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 2000;4:26-31.
12. Liu PT, Modlin RL. Human macrophage host defense against Mycobacterium tuberculosis. Curr Opin Immunol. 2008 8;20(4):371-6.
13. Hawthorne GM, Thickett DR. Vitamin D and tuberculosis. JPMI. 2011;25:185-7.
14. Burdelon P GMV, Langan RC. Recognition and management of Vitamin D deficiency. Am Fam Physician. 2009; (80(8)):841- 6.
15. Malhotra N, Mithal A. Vitamin D status in Asia. International Osteoporosis Foundation.
16. Rathored J, Sharma SK, Singh B, Banavaliker JN, Sreenivas V, Srivastava AK, et al. Risk and outcome of multidrug-resistant tuberculosis: vitamin

D receptor
polymorphisms and
serum
25(OH)D. The
International Journal of
Tuberculosis and Lung
Disease. 2012;
16(11):1522-8.

Ina J **CHEST** Crit and Emerg Med | Vol. 4, No. 1 |
Jan - Mar 2016