



# Peran Aerosol *M. tuberculosis* pada Penyebaran Infeksi Tuberkulosis

**Gina Amanda**

Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I,  
Departemen Pulmonologi dan Kesehatan Respirasi,  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUP Persahabatan, Jakarta, Indonesia.

## ABSTRAK

Tuberkulosis merupakan penyakit yang penyebarannya melalui udara; *droplet* yang dibatukkan penderita tuberkulosis dapat menginfeksi individu lain di sekitarnya. Pemeriksaan apusan basil tahan asam sputum belum dapat menggambarkan derajat penularan seseorang. Pemeriksaan biakan *M. tuberculosis* berasal dari aerosol yang dibatukkan dapat menunjukkan derajat infeksi individu.

**Kata kunci :** Aerosol, basil tahan asam, *droplet nuclei*, tuberkulosis.

## ABSTRACT

Tuberculosis is an airborne transmitted disease. Droplet coughed by tuberculosis patients may infect other individuals. Examination for acid-fast bacilli from sputum smear has not been able to assess the *M. tuberculosis* transmissibility. Cough aerosol test for *M. tuberculosis* may be used to assess the transmission potential of tuberculosis patients to their contacts. **Gina Amanda. The Role of Aerosol *M. tuberculosis* in Tuberculosis Transmission**

**Keywords :** Acid fast bacilli, aerosol, droplet nuclei, tuberculosis.

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan masalah kesehatan global dengan angka kejadian kasus baru sebesar 8,6 juta dan angka kematian sebesar 1,3 juta setiap tahun.<sup>1</sup> Di dunia diperkirakan 2 milyar orang telah terinfeksi *M. tuberculosis* (*M. tb*), namun hanya 5-10% yang menderita penyakit TB.<sup>2</sup> Penyebaran kuman TB dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti keadaan lingkungan termasuk kelembapan udara, ventilasi, pajanan sinar ultraviolet, dan kecepatan ventilasi paru pada individu yang berkontak dengan penderita TB. Faktor risiko lain adalah konsentrasi kuman dalam sputum dan frekuensi batuk penderita TB, serta durasi pajanan penderita TB dengan individu lain.<sup>3</sup>

Sampai saat ini, konsentrasi kuman *M. tb* pasien TB dilihat melalui apusan bakteri tahan asam (BTA) yang diperoleh dari sputum. Namun, pemeriksaan ini belum maksimal untuk menilai potensi penyebaran kuman *M. tb* oleh pasien ke individu di sekitarnya. Pemeriksaan aerosol batuk yang menilai *colony forming unit* (CFU) kuman *M. tb*

merupakan salah satu pemeriksaan yang dapat memprediksi infeksi baru pada individu yang kontak dengan penderita TB.<sup>3</sup> Pasien TB yang menghasilkan aerosol dalam jumlah tinggi ( $\geq 10$  CFU) memiliki kemungkinan 6-9 kali lipat untuk menyebabkan konversi hasil uji tuberkulin pada kontakannya dibandingkan dengan penderita TB dengan aerosol negatif.<sup>2</sup> Pada tinjauan pustaka ini akan dibahas tentang peran aerosol *M. tb* terhadap kejadian infeksi TB.

## TUBERKULOSIS

*Mycobacterium tuberculosis* merupakan basil tahan asam berukuran 0,5-3  $\mu\text{m}$ . *Mycobacterium tuberculosis* ditularkan melalui *droplet* udara yang disebut sebagai *droplet nuclei* yang dihasilkan oleh penderita TB paru ataupun TB laring pada saat batuk, bersin, berbicara, ataupun menyanyi.<sup>4,5</sup> *Droplet* ini akan tetap berada di udara selama beberapa menit sampai jam setelah proses ekspektorasi.<sup>4</sup>

Pada tahun 2012, insidens kasus TB diperkirakan sebesar 8,6 juta di dunia atau

122 kasus per 100.000 populasi.<sup>5,6</sup> Angka ini meningkat menjadi 10,4 juta atau 142 kasus per 100.000 populasi pada tahun 2015.<sup>7</sup> Angka kematian akibat TB pada tahun 2012 adalah 1,3 juta yang terdiri atas 940.000 kematian pada pasien status infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) negatif dan 320.000 kematian pada pasien status HIV positif.<sup>5</sup> Pada tahun 2015, angka kematian akibat TB pada pasien HIV negatif sebesar 1,4 juta dan pada pasien HIV sebesar 0,39 juta. Di Indonesia, angka insidens TB pada tahun 2015 adalah 1,02 juta jiwa dan pada pasien HIV sebesar 78.000 kasus. Angka kematian akibat TB pada pasien HIV negatif adalah 100.000 (67.000-150.000) dan pada HIV positif adalah 26.000 (20-34.000).<sup>7</sup>

## PATOFISIOLOGI

Infeksi *M. tb* dimulai dengan terinhalasinya *droplet* yang mengandung kuman *M. tb* ke saluran napas. Sebagian besar kuman biasanya akan terperangkap di saluran napas atas melalui mukus yang dihasilkan oleh sel goblet dan dengan gerakan silia akan menyebabkan mukus yang mengandung



kuman tersebut keluar dari saluran napas. *Droplet* mengandung *M. tb* yang berhasil melewati sistem mukosilier akan mencapai alveoli dan kemudian akan dikelilingi dan ditelan oleh makrofag yang merupakan sistem imunitas *innate* di alveoli. Sistem komplemen juga berperan pada proses fagositosis *M. tuberculosis*. Protein komplemen C3 akan berikatan pada dinding sel bakteri dan pada makrofag, kemudian menyebabkan opsonisasi.<sup>4</sup>

Bakteri *M. tb* yang telah ditelan oleh makrofag dapat bermultiplikasi lambat melalui proses pembelahan yang terjadi 25-32 jam. Sementara itu, tubuh akan membentuk respons imun seluler yang diinisiasi melalui produksi enzim proteolitik dan sitokin oleh makrofag. Sitokin akan menarik sel limfosit T ke fokus infeksi. Respons imun seluler ini tetap akan terbentuk meskipun infeksi *M. tb* telah teratasi dengan sistem imun *innate* sebelumnya. Makrofag kemudian akan mempresentasikan antigen *M. tb* pada permukaan sel T. Proses imunitas ini akan berlangsung 2-12 minggu, dan selama itu kuman *M. tb* akan terus tumbuh sampai sistem imunitas seluler cukup untuk mengatasi infeksi kuman. Pada individu dengan imunitas seluler yang kompeten, akan terbentuk granuloma di sekitar *M. tuberculosis*. Lesi noduler ini terdiri dari akumulasi sel limfosit T dan makrofag yang menghambat replikasi dan penyebaran *M. tuberculosis*. Kondisi ini akan menghancurkan makrofag sehingga terbentuk nekrosis pada bagian tengah lesi. Namun demikian, kuman *M. tb* masih dapat bertahan hidup dengan cara mengubah ekspresi fenotipnya seperti regulasi protein. Setelah 2-3 minggu, nekrosis ini disebut nekrosis kaseosa yang bersifat rendah kadar oksigen, rendah nilai pH, dan kadar nutrisi yang terbatas. Kondisi nekrosis kaseosa menghambat pertumbuhan kuman dan menimbulkan infeksi laten. Pada individu yang imunokompeten, lesi ini akan membentuk fibrosis dan kalsifikasi. Pada pasien *immunocompromised*, lesi ini akan menyebabkan penyakit primer progresif. Jaringan nekrosis pada pasien *immunocompromised* akan mengalami proses *liquefaction* dan dinding jaringan fibrosa akan kehilangan integritasnya, sehingga dapat menyebabkan bahan nekrotik keluar mencapai bronkus atau pembuluh darah. Hal ini menyebabkan pada parenkim paru terbentuk kavitas. Pada kondisi ini, *droplet* yang mengandung kuman *M. tb* dapat

dibutuhkan dari bronkus dan menyebar pada orang lain. Jika masuk ke pembuluh darah akan menyebabkan infeksi ekstra-paru. Basil *M. tb* juga dapat masuk ke pembuluh limfe dan membentuk granuloma kaseosa yang baru.<sup>4</sup>

Berdasarkan mekanisme pertahanan tubuh terhadap kuman *M. tb* maka infeksi TB dapat berupa infeksi TB laten, penyakit TB primer, penyakit TB primer progresif, dan penyakit TB ekstra paru. Infeksi TB laten terjadi apabila sistem imun dapat mengatasi infeksi *M. tuberculosis*, namun belum dapat mengeliminasi kuman secara keseluruhan. Pasien infeksi TB laten tidak memiliki gejala penyakit dan tidak infeksius, namun kuman *M. tb* dapat menetap pada jaringan nekrotik. Jika sistem imunnya memburuk, maka dapat terjadi reaktivasi. Penyakit TB primer sering bersifat asimtomatik dan penemuan *M. tb* melalui uji diagnostik merupakan satu-satunya bukti terjadinya penyakit. Penyakit ini dapat sembuh sendiri, namun dapat juga ditemukan penyebaran lesi primer ke pleura sehingga menimbulkan efusi pleura. Penyakit TB primer progresif terjadi pada 5-10% individu yang terpajan kuman *M. tuberculosis*. Pada pasien TB aktif akan ditemukan gejala nonspesifik seperti *fatigue*, malaise, penurunan berat badan, demam, dan keringat malam. Gejala batuk dapat diawali dengan batuk nonproduktif, dan pada keadaan lanjut dapat disertai ekspektoransi sputum purulen dan hemoptisis. Penyakit TB ekstra-paru dapat terjadi pada 20% pasien imunokompeten dan lebih banyak pada pasien *immunocompromised*. Infeksi pada sistem saraf yang sering fatal antara lain meningitis dan tuberkuloma. Selain itu, infeksi *M. tb* pada aliran darah dapat menyebabkan TB milier yang bersifat sistemik melibatkan multiorgan, progresif dengan gejala nonspesifik.<sup>4</sup> Infeksi TB ekstra-paru lain adalah limfadenitis TB terutama pada kelenjar limfe servikal, osteomielitis, infeksi pada sendi, pleura, dan sistem genitourinarius.<sup>4</sup>

#### FAKTOR RISIKO

Faktor risiko infeksi tuberkulosis antara lain faktor yang berhubungan dengan kondisi individual seperti status HIV, penderita diabetes melitus, usia anak, malnutrisi dan pekerjaan sebagai petugas kesehatan. Faktor lain adalah faktor kebiasaan hidup dan sosioekonomi seperti merokok, alkohol, dan polusi lingkungan. Faktor indeks kasus,

yakni faktor *bacterial load* dan faktor kontak, merupakan faktor risiko penting. Faktor kontak yaitu anggota keluarga yang tinggal bersama penderita TB dalam satu rumah atau petugas kesehatan memiliki risiko tinggi untuk menderita TB.<sup>8</sup> Studi di Chennai, India pada 544 individu yang berkontak dengan 280 pasien TB mendapatkan 5,3% individu tersebut menderita TB.<sup>9</sup> Suatu studi *systematic review* mendapatkan bahwa penyakit TB akibat kontak sebanyak 4,5% dan infeksi TB laten sebesar 51,4%.<sup>10</sup>

Penilaian derajat infeksius kuman *M. tb* berdasarkan apusan BTA positif sampel sputum tidak memuaskan. Hal ini karena hanya <30% apusan BTA positif yang dapat menyebarkan kuman *M. tb* ke individu di sekitarnya; sedangkan 13-17% pasien dengan apusan BTA negatif dapat menyebarkan kuman *M. tb*.<sup>3</sup>

#### PERAN AEROSOL M. TUBERCULOSIS

Aerosol terutama yang mengandung *droplet* infeksius berperan pada penyebaran penyakit melalui udara (*airborne transmission*) dari sumber infeksi ke individu lain yang dapat terinfeksi dengan atau tanpa menimbulkan penyakit. Aerosol adalah suspensi partikel padat ataupun cair pada medium gas yang berukuran 0,001-100  $\mu\text{m}$  dan disebut infeksius apabila mengandung patogen. *Droplet nucleus* adalah residu udara setelah aerosol infeksius mengalami penguapan. Berdasarkan ukurannya, *droplet* terbagi menjadi tiga yaitu *large droplet* yang berukuran >60  $\mu\text{m}$ , *small droplet* berukuran  $\leq 60 \mu\text{m}$ , dan *droplet nuclei* yang berukuran <10  $\mu\text{m}$ . Kuman TB termasuk berukuran *droplet nuclei*.<sup>11</sup>

Ukuran *droplet* menentukan penyebaran patogen. *Droplet* berukuran besar dapat menyebabkan penyebaran patogen jarak dekat. Pasien dengan infeksi saluran napas, dapat menyebarkan kuman saat ekshalasi sehingga kuman sampai ke udara dan menginfeksi orang di dekatnya. Penggunaan alat nebulisasi ataupun masker oksigen juga dapat menyebabkan penyebaran patogen jarak dekat. Penyebaran patogen jarak jauh terjadi pada *droplet* berukuran kecil ataupun *droplet nuclei*. Meskipun demikian, *droplet* berukuran besar dapat mengalami proses evaporasi di udara menjadi *droplet nuclei* sehingga jarak penyebarannya menjadi lebih jauh.



Proses penyebaran aerosol dapat terjadi pada proses batuk, bersin, bicara, dan ekshalasi saat bernapas. Pada saat bersin dapat dihasilkan 40.000 *droplet* yang dapat mengalami evaporasi sehingga ukuran diameternya mencapai 0,5-12  $\mu\text{m}$ . Batuk dapat menghasilkan 3.000 *droplet nuclei*, demikian juga berbicara selama 5 menit. Proses ekshalasi dapat menyebabkan penyebaran *droplet* sejauh 1 meter, sedangkan bersin dapat menyebarkan patogen sampai beberapa meter. Keduanya dapat menyebabkan penularan patogen pada orang di sekitarnya.<sup>11</sup>

**METODE COUGH AEROSOL SAMPLING SYSTEM (CASS)**

Pemeriksaan lain yang dikembangkan untuk menilai penyebaran kuman *M. tb* dari pasien ke kontak di sekitarnya adalah dengan menilai jumlah CFU kuman *M. tb* yang berasal dari aerosol yang dibatukkan oleh pasien TB paru. Metode yang digunakan adalah metode *cough aerosol sampling system* (CASS) (Gambar 1). Alat terdiri atas *chamber* silinder terbuat dari bahan *stainless steel* dan terhubung ke *mouthpiece* melalui *noncompressible tubing*. Pada *chamber* terdapat dua buah *Anderson cascade* yang menahan 6 plastik mengandung agar 7H11 sebagai media *sampling* (Gambar 2). Dengan metode CASS, subjek batuk melalui *mouthpiece* selama 5 menit, kemudian istirahat selama 5 menit, setelah itu kembali batuk selama 5 menit melalui *mouthpiece*. Setelah pemeriksaan, sampel aerosol dibawa ke laboratorium dan diinkubasi pada suhu 37°C, kemudian dinilai pada minggu ke-1, ke-3, dan ke-6. Hasil akan dinilai sebagai aerosol negatif jika tidak ditemukan koloni kuman *M. tb*, aerosol rendah jika terdapat koloni *M. tb* 1-9 cfu, dan aerosol tinggi jika ditemukan koloni *M. tb*  $\geq 10$  cfu.<sup>12</sup>

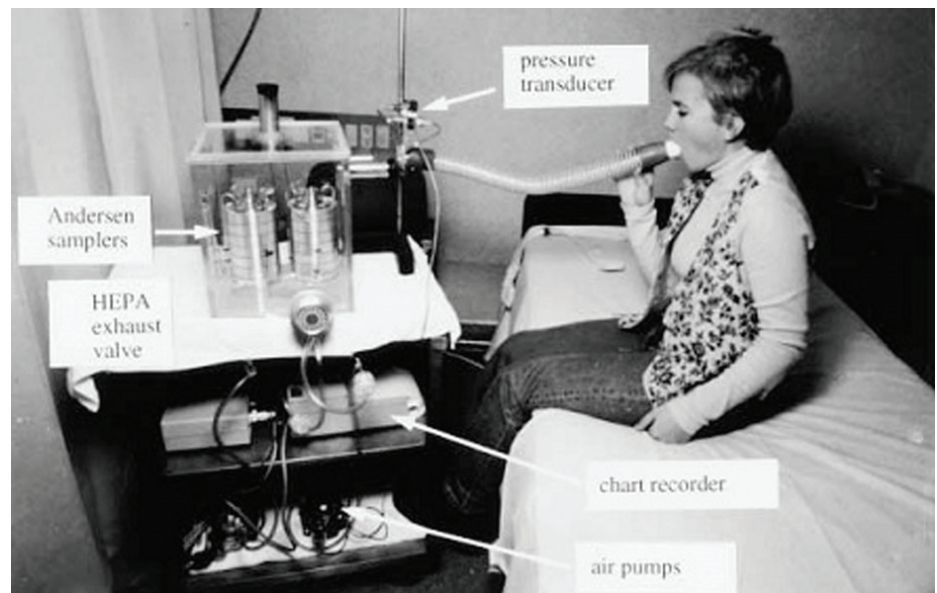
Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menilai aerosol batuk pada pasien TB paru. Studi pertama di Denver, Colorado pada 16 subjek dengan apusan BTA sputum positif dan 12 di antaranya hasil biakan *M. tb* positif. Dari pemeriksaan aerosol batuk 16 subjek tersebut didapatkan 25% aerosol positif *M. tb*. Pada subjek positif pemeriksaan aerosol didapatkan koloni kuman *M. tb* masing-masing 3, 4, 84, dan 633 cfu.<sup>13</sup>

Studi lain oleh Fennelly, dkk. di Kampala, Uganda, pada penderita TB paru dengan apusan sputum BTA positif. Dari 112

subjek, 101 menunjukkan hasil biakan *M. tb* positif, dan 28 dari 101 subjek tersebut hasil aerosolnya positif. Dari hasil aerosol positif tersebut didapatkan ukuran partikel infeksius adalah 0,65-4,7  $\mu\text{m}$ . Hasil aerosol positif juga berhubungan dengan nilai Karnofsky *performance status* yang tinggi, nilai apusan BTA yang tinggi, dan waktu yang singkat untuk mendapatkan hasil positif pada pemeriksaan biakan. Pada analisis multivariat didapatkan bahwa hasil aerosol positif berhubungan dengan sputum berisi saliva atau mukos saliva dibandingkan sputum purulen atau mukopurulen.<sup>12</sup>

Di tempat yang sama, pada tahun 2009-2011 Jones-Lopez, dkk. melakukan studi untuk menilai kemampuan pemeriksaan aerosol *M. tb* dalam memprediksi infeksi baru pada anggota satu rumah yang berkontak dengan pasien TB paru. Pada penelitian ini diambil sampel penderita TB paru dewasa dengan hasil apusan BTA sputum  $\geq 1+$ . Pada tiap sampel, akan dinilai pemeriksaan aerosol batuk dan pada kontak dinilai uji tuberkulin dan kadar *interferon gamma released assay* (IGRA). Pada penelitian ini didapatkan 96 subjek dan 442 kontak. Dari 96 subjek, 25 memiliki indeks aerosol tinggi, 18 indeks aerosol rendah, dan 53 indeks aerosol negatif. Pada pasien dengan

Gambar 1. Metode CASS



Gambar 2. Alat yang digunakan





indeks aerosol tinggi didapatkan 3 pasien dengan hasil BTA sputum 1+, 1 pasien BTA 2+, dan 21 pasien BTA 3+. Pada anggota serumah yang berkontak dengan indeks aerosol tinggi didapatkan hasil bermakna konversi uji tuberkulin dan nilai positif IGRA dibandingkan kontak dengan pasien indeks aerosol rendah ataupun negatif. Dari studi ini didapatkan juga bahwa pemeriksaan aerosol *M. tb* lebih baik dalam menilai infeksi baru pada kontak dibandingkan pemeriksaan apusan BTA sputum.<sup>3</sup>

Jones-Lopez, dkk. menilai pemeriksaan aerosol

batuk terhadap insidens penyakit TB pada anggota serumah yang berkontak dengan pasien TB paru dewasa pada 85 pasien TB paru dengan apusan BTA sputum  $\geq +1$  dan 369 kontak di Kampala, Uganda; 47 pasien dengan indeks aerosol negatif, 17 pasien indeks aerosol rendah, dan 21 pasien indeks aerosol tinggi. Setelah 3,9 tahun (3,5-4,3 tahun) didapatkan 8 kontak (2,2%) menderita TB paru dengan apusan BTA sputum positif; 4 kontak dengan pasien indeks aerosol tinggi, 1 kontak pasien indeks aerosol rendah, dan 3 kontak pasien indeks aerosol negatif.<sup>2</sup>

#### SIMPULAN

1. Pasien TB paru dapat menginfeksi individu di sekitarnya yang berkontak. melalui aerosol mengandung kuman *M. tb*
2. Pemeriksaan apusan BTA sputum dapat digunakan untuk mendiagnosis TB paru, namun tidak optimal untuk menilai derajat infeksi pasien TB paru.
3. Pemeriksaan aerosol batuk pada penderita TB paru dapat digunakan untuk memprediksi infeksi baru ataupun penyakit TB pada individu yang berkontak dengan pasien TB paru.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Warner D, Koch A, Mizrahi V. Diversity and disease pathogenesis in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends in Microbiology* 2014;23(1):14–21.
2. Jones-Lopez EC, Acuna-Villaorduna C, Ssebidandi M, Gaeddert M, Kubiak RW, Ayakaka I, et al. Cough aerosols of *Mycobacterium tuberculosis* in the prediction of incident tuberculosis disease in household contacts. *Clin Infect Dis*. 2016;63(1):10-20.
3. Jones-Lopez EC, Namugga O, Mumbowa F, Ssebidandi M, Mbabazi O, Moine S, et al. Cough aerosols of *Mycobacterium tuberculosis* predict new infection: A household contact study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(9):1007-15.
4. Knechel NA. Tuberculosis: Pathophysiology, clinical features, and diagnosis. *Crit Care Nurse*. 2009;29(2):34-43.
5. Glaziou P, Sismanidis C, Floyd K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5(2):a017798.
6. Sulis G, Roggi A, Matteelli A, Raviglione MC. Tuberculosis: Epidemiology and control. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014070
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016. p.15-53.
8. Narasimhan P, Wood J, Macintyre CR, Mathai D. Risk factors for tuberculosis. *Pulm Med*. 2013;2013:828939.
9. Nair D, Rajshekhar N, Klinton JS, Watson B, Velayutham B, Tripathy JP, et al. Household contact screening and yield of tuberculosis cases-a clinic based study in Chennai, South India. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162090.
10. Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(6):359-68.
11. Tang JW, Li Y, Eames I, Chan PK, Ridgway GL. Factors involved in the aerosol transmission of infection and control of ventilation in healthcare premises. *J Hosp Infect*. 2006;64(2):100-14.
12. Fennelly KP, Jones-Lopez EC, Ayakaka I, Kim S, Menyha H, Kirenga B, et al. Variability of infectious aerosols produced during coughing by patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(5):450-7.
13. Fennelly KP, Martyn JW, Fulton KE, Orme IM, Cave DM, Heifets LB. Cough-generated aerosols of *Mycobacterium tuberculosis*: A new method to study infectiousness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(5):604-9.