

Hubungan Merokok Dengan Terbentuknya Lesi Kavitas Paru Pada Pasien Tuberkulosis RSUP H Adam Malik

Elisa Rinaldo Perdamenta, Henny Erina Saurmauli Ompusunggu*, Joseph Partogi Sibarani

ABSTRACT

In 2022, 10,6 million people in the world were infected with tuberculosis and Indonesia ranks second. As many as 8 million of the world's population died from tobacco smoking in 2021. Cavitory lung lesions are cavities filled with air in the lungs and smoking can directly damage lung parenchyma due its contents so tuberculosis patients who smoke are more risk of developing lung cavities. This study aims to determine association between smoking and formation of lung cavity. This study was an observational analytic study with case-control design using 80 samples consisting of 40 smoking and 40 non-smoker patients. Sample selection used purposive sampling technique and samples were collected from medical records in 2021. Data analysis used chi-square test. It was found that patients with lung cavity were 46,3% and patients who smoked and had lung cavity were 30%. Based on the result of data analysis, it can be concluded that there is a significant relationship between smoking and the formation of lung cavity lesions in tuberculosis patients at RSUP H Adam Malik with $p = 0,014$ ($p < 0,05$) and tuberculosis patients who smoke have a risk of 3,115 times to have lung cavity lesions ($OR = 3,115$).

Keywords: cavitory lung lesion, smoking, tuberculosis

Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit infeksi yang prevalensinya masih tinggi di seluruh dunia. Data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2022 menunjukkan sebanyak 10,6 juta penduduk dunia terinfeksi tuberkulosis. Negara urutan tiga besar penyumbang angka tertinggi infeksi tuberkulosis adalah India, Indonesia dan China.¹ Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) pada tahun 2022 menyatakan bahwa di Indonesia terdapat sekitar 969.000 kasus infeksi tuberkulosis.²

Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, terjadi peningkatan prevalensi infeksi tuberkulosis di Provinsi Sumatera Utara menjadi 0,30% yang sebelumnya sebesar 0,2% menurut data Riskesdas tahun 2013.^{3,4} Data Profil Kesehatan Provinsi Sumatera Utara Tahun 2019 menunjukkan terjadi peningkatan pasien tuberkulosis sebanyak 7.361 orang, sehingga total pasien terdiagnosis tuberkulosis di Provinsi Sumatera Utara yang sebelumnya sebanyak 26,418 orang menjadi 33.779

orang dan lonjakan kasus tertinggi terjadi di Kota Medan. Menurut data Departemen Kesehatan (Depkes) Provinsi Sumatera Utara, terdapat total 3259 pasien tuberkulosis yang dirawat jalan dan rawat inap di RSUP H Adam Malik dari tahun 2019-2021.⁵

Data WHO pada tahun 2021 menunjukkan 8 juta penduduk dunia meninggal karena merokok tembakau, lebih dari 7 juta kematian penduduk dunia diakibatkan oleh penggunaan tembakau atau perokok aktif sedangkan 1,2 juta lainnya merupakan perokok pasif atau meninggal karena kebiasaan terpapar oleh asap rokok.⁶ Menurut data *The Tobacco Atlas* tahun 2015, sebanyak 64.027.000 penduduk Indonesia yang berusia diatas 15 tahun merokok setiap hari dan berdasarkan data tersebut didapati bahwa pria lebih banyak daripada wanita. Berdasarkan data *The Tobacco Atlas* tahun 2016 didapati angka kematian penduduk Indonesia akibat merokok mencapai 290.400 jiwa setiap tahun dan angka kematian akibat merokok lebih tinggi pada pria daripada wanita.⁷

Terjadi peningkatan jumlah perokok berusia diatas 10 tahun di Indonesia yaitu dari 28,8 % pada tahun 2013 menjadi 29,3 % pada tahun 2018.

* Corresponding author : ompusunggu.henny@gmail.com

¹ Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen, Medan, Sumatera Utara, Indonesia.

Menurut data Riskesdas tahun 2018, sebanyak 22.4 % penduduk di Provinsi Sumatera Utara merupakan perokok aktif yang merokok sekitar 14 batang setiap hari dan di dominasi oleh penduduk usia 30-34 tahun. Jenis rokok yang paling banyak di gunakan adalah jenis rokok kretek yaitu sebesar 77,4 %.⁴

Merokok dapat secara langsung merusak parenkim paru sehingga semakin banyak rokok yang di konsumsi oleh pasien tuberkulosis menyebabkan lesi kavitas yang terbentuk semakin parah. Putri (2016) melakukan penelitian di RSUD ZA Banda Aceh dan didapati pasien tuberkulosis yang perokok berat memiliki lesi yang luas pada paru.⁸

Indonesia menjadi urutan kedua tertinggi kasus infeksi tuberkulosis di dunia diikuti dengan semakin tinggi nya jumlah perokok dan belum banyak penelitian yang membahas mengenai hubungan rokok dengan lesi kavitas paru sehingga peneliti ingin mengetahui hubungan merokok dengan terbentuknya lesi kavitas paru pada pasien tuberkulosis di RSUP H Adam Malik.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *case-control*. Tempat penelitian ini dilakukan di RSUP H Adam Malik Medan mulai bulan Agustus-Oktober tahun 2022. Populasi target penelitian ini adalah seluruh rekam medik pasien tuberkulosis di Kota Medan dan populasi terjangkau adalah rekam medik pasien tuberkulosis di RSUP H Adam Malik tahun 2019-2022 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel penelitian ini adalah 80 rekam medik pasien yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien yang terdiagnosis tuberkulosis tahun 2019-2022 di RSUP H Adam Malik dan memiliki data rekam medik yang lengkap disertai dengan hasil pemeriksaan foto toraks serta kriteria eksklusi yaitu pasien yang sebelumnya pernah terdiagnosis penyakit yang dapat menimbulkan lesi kavitas paru seperti abses paru, aspergilosis dan kanker paru. Cara pemilihan sampel penelitian ini dilakukan menggunakan teknik *purposive sampling*. Data dianalisis menggunakan uji *chi-square*.

HASIL

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Satus Merokok

Karakteristik	Merokok		Tidak Merokok		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Jenis Kelamin:						
Laki-Laki	38	76,0	12	24,0	50	100
Perempuan	2	6,7	28	93,3	30	100
Usia :						
17 – 25	2	22,2	7	77,8	9	100
26 – 35	1	10,0	9	90,0	10	100
36 – 45	10	66,7	5	33,3	15	100
46 – 55	18	78,3	5	21,7	23	100
56 – 65	3	33,3	6	66,7	9	100
>65	6	42,9	8	57,1	14	100
Pekerjaan :						
Wiraswasta	20	71,4	8	28,6	28	100
Pegawai Negeri	4	66,7	2	33,3	6	100
Pegawai Swasta	1	16,7	5	83,3	6	100
Pelajar	2	18,2	9	81,8	11	100
TNI & POLRI	2	66,7	1	33,3	3	100
Petani	8	61,5	5	38,5	13	100
IRT	1	10,0	9	90,0	10	100
Pensiunan	2	66,7	1	33,3	3	100

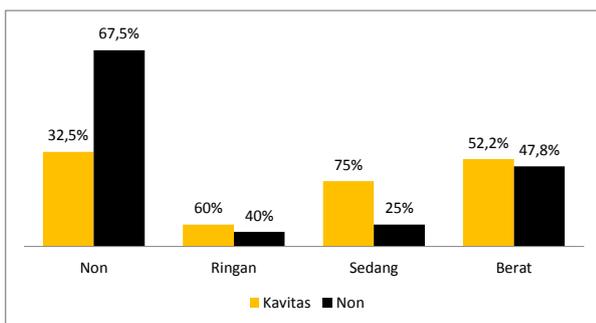
Pada penelitian ini didapati pasien laki-laki 76% merokok sedangkan pasien perempuan hanya 6,7% yang merokok. Pasien yang paling banyak merokok berada di rentang usia 36-45 tahun (66,7%)

dan 46-55 tahun (78,3%) dan paling banyak bekerja sebagai wiraswasta yaitu 71,4% (Tabel 1).

Tabel 2. Status Merokok Pasien Tuberkulosis

Karakteristik	Frekuensi	
	n	%
Jumlah Rokok (harian):		
Tidak Merokok	40	50,0
1 – 20 Batang/hari	21	26,2
> 20 Batang/hari	19	23,8
Lama Merokok (tahun):		
Tidak Merokok	40	50,0
1 – 10 Tahun	3	3,8
> 10 Tahun	37	46,3
Jenis Rokok:		
Tidak Merokok	40	50,0
Filter	23	28,7
Non-Filter	17	21,3
Derajat Merokok:		
Tidak Merokok	40	50,0
Derajat Ringan	5	6,2
Derajat Sedang	12	15,0
Derajat Berat	23	28,8

Pada penelitian ini didapati jumlah pasien yang merokok sama dengan yang tidak merokok. Jumlah rokok harian terbanyak adalah 0-20 batang/hari sebanyak 26,3% dan pasien mayoritas telah merokok > 10 tahun yaitu sebanyak 46,3%. Jenis rokok yang paling banyak dikonsumsi adalah rokok filter sebanyak 28,7%. Berdasarkan indeks brinkman didapati mayoritas subjek adalah perokok berat sebanyak 28,8% (Tabel 2.)



Gambar 1. Sebaran Pasien Berdasarkan Derajat Merokok dan Kavitas

Hasil penelitian ini menunjukkan pasien tuberkulosis yang merokok baik derajat ringan, sedang maupun berat mayoritas mengalami kavitas paru, sedangkan pasien tuberkulosis yang tidak merokok mayoritas tidak mengalami kavitas paru (Gambar 1).

Tabel 3. Hubungan Merokok Dengan Terbentuknya Lesi Kavitas Paru

Merokok	Kavitas				p	OR
	Ada		Tidak			
	n	%	n	%		
Ya	24	30,0	16	20,0	0,014	3,115
Tidak	13	16,3	27	33,7		
Total	37	46,3	43	53,7		

Pada penelitian ini didapati 30% pasien merokok dan memiliki lesi kavitas paru. Hasil uji chi square didapati adanya hubungan antara merokok dengan terbentuknya lesi kavitas paru dengan nilai $p = 0,014$ dan pasien tuberkulosis yang merokok berpeluang 3,115 kali lebih besar untuk mengalami pembentukan lesi kavitas paru.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini pasien merokok yang paling banyak adalah berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 76,0%. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Purnamasari (2010) pada pasien tuberkulosis yang merokok di Kota Surakarta, didapati pasien yang paling banyak adalah laki-laki sebanyak 75%.⁹ Rentang usia pasien merokok yang paling banyak pada penelitian ini adalah usia 46-55 tahun sebanyak 78,3%, hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Pratana tahun 2018, didapatkan pasien perokok paling banyak adalah berusia 46-55 tahun sebanyak 65%.¹⁰ Pada penelitian ini didapatkan pekerjaan yang paling banyak adalah wiraswasta sebanyak 71,4% hal serupa juga ditemukan oleh Sebayang tahun 2018 di Kota Medan, didapati pekerjaan pasien tuberkulosis yang merokok paling banyak adalah wiraswasta sebanyak 22,2%.¹¹

Laki-laki paling banyak merokok didasarkan oleh berbagai alasan seperti karena memiliki pemikiran ingin terlihat gagah, memiliki pergaulan yang luas, keren dan dewasa. Banyak iklan rokok menampilkan kesan bahwa perokok adalah orang yang tangguh dan sukses membuat banyak laki-laki

sejak remaja telah mencoba menghisap rokok. Efek ketergantungan rokok membuat hal ini menjadi kebiasaan sampai dewasa, setelah dewasa motivasi yang dimiliki perokok adalah untuk mencari ketenangan, relaksasi, dan membantu berpikir lebih jernih, hal ini didasarkan oleh penelitian yang dilakukan oleh *British American Tobacco* yang menyatakan efek nikotin yang dapat membuat otak bekerja lebih baik.¹²

Pada penelitian ini didapati kelompok kasus terbanyak pada penelitian ini adalah yang telah merokok > 10 tahun yaitu sebanyak 46,3%. Tandang dkk (2015) juga mendapati hal yang sama, didapati pasien terbanyak adalah yang telah merokok > 15 tahun yaitu mencapai 56,2%.¹³ Jenis rokok terbanyak yang digunakan pasien pada penelitian ini adalah rokok filter sebanyak 28,7% diikuti dengan rokok non-filter sebanyak 21,3%. Berbeda dengan hasil penelitian Purnamasari (2010) yang melihat hubungan merokok dengan angka kejadian tuberkulosis dan didapati jenis rokok terbanyak adalah non-filter yang mencapai 64%.⁹ Data Riskesdas tahun 2018 juga mendukung hasil penelitian Purnamasari (2010) dengan menyatakan jumlah perokok jenis kretek di Sumatera Utara merupakan tertinggi kedua di Indonesia yaitu mencapai 77,4 %. Pada penelitian ini didapatkan rata-rata batang rokok paling banyak yang dihisap kelompok kasus adalah 1-20 batang/hari yaitu sebanyak 26,2%, hal ini sesuai dengan data yang dikeluarkan oleh Riskesdas tahun 2018 yang menyatakan di Provinsi Sumatera Utara rata-rata konsumsi rokok harian adalah 15 batang/hari.⁴

Penelitian ini menggunakan indeks brinkman untuk menetapkan derajat merokok pasien. Geoffrey L. Brinkmann pada tahun 1963 menetapkan derajat merokok dengan melihat hasil perkalian antara jumlah rokok pasien per hari dengan lamanya pasien telah merokok dalam tahun sehingga pasien di kelompokkan menjadi perokok ringan (skor brinkman 0-200), perokok sedang (skor brinkman 201-600) dan perokok berat (skor brinkman > 600).¹⁴ Pada penelitian ini didapati pasien yang paling banyak adalah perokok berat yaitu sebanyak 28,8% dan yang paling sedikit adalah perokok ringan sebanyak 6,2%. Hal yang berbeda ditemukan oleh Sebayang (2018) yang melihat hubungan merokok dengan kejadian tuberkulosis paru pada tahun 2017 di Kota Medan, pada penelitian tersebut didapatkan

bahwa pasien yang paling banyak merupakan perokok ringan sebanyak 13,9% dan paling sedikit adalah perokok berat sebanyak 4,2%.¹¹

Pada penelitian ini, pasien kelompok kasus yang paling banyak memiliki lesi kavitas merupakan perokok berat yaitu sebanyak 52,2%. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ayuningtyas (2013) untuk melihat hubungan derajat merokok dengan munculnya lesi pada paru dan didapati bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara derajat merokok berdasarkan indeks brinkman dengan lesi pada foto toraks dengan nilai $p = 0,013$ ($p < 0,05$).¹⁵ Hal serupa juga ditemukan oleh Pratana (2018) kepada pasien tuberkulosis di RSUP Persahab atan untuk melihat hubungan kebiasaan dan riwayat merokok dengan keberadaan lesi kavitas paru, didapati bahwa pasien tuberkulosis yang memiliki lesi kavitas terbanyak merupakan perokok derajat sedang-berat (69%).¹⁰

Dari hasil analisis bivariat menggunakan uji *chi square* pada penelitian ini, didapatkan nilai $p = 0,014$ ($p < 0,05$) hal ini menunjukkan terdapat hubungan antara merokok dengan terbentuknya lesi kavitas paru pada pasien tuberkulosis RSUP H Adam Malik. Hal ini sejalan dengan penelitian Pratana (2018) yang melihat hubungan kebiasaan merokok dan riwayat merokok dengan keberadaan lesi kavitas paru di RSUP Persahabatan tahun 2018 didapatkan adanya hubungan yang bermakna dengan nilai $p = 0,000289$.¹⁰ Sebuah penelitian dilakukan oleh Fuentes *et al* (2016) kepada pasien tuberkulosis di Spanyol dan ditemukan 53,7% pasien yang merokok memiliki lesi kavitas pada pemeriksaan foto toraks.¹⁶ Bai et al (2016), juga melakukan penelitian kepada pasien tuberkulosis yang merokok di tiga rumah sakit Taiwan didapati 59,7% pasien memiliki lesi kavitas paru, 28% pasien memiliki kavitas dengan diameter > 3 cm, dan 35,5% pasien memiliki kavitas multipel.¹⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Manzano untuk melihat prevalensi dan faktor risiko terbentuknya lesi kavitas paru pada pasien di Metropolitan Hospital Puerto Riko pada tahun 2015, didapati bahwa kebiasaan merokok merupakan salah satu faktor risiko utama untuk terjadinya pembentukan lesi kavitas paru dengan *odds ratio* (OR) sebesar 2,86. Hal ini sejalan dengan penelitian ini dimana didapati OR sebesar 3,115 yang berarti pasien dengan kebiasaan merokok tiga kali lebih berisiko untuk mengalami terbentuknya lesi

kavitas paru.¹⁸

Merokok dapat secara langsung menghambat proliferasi *interferon gamma* (IFN- γ) di jaringan paru sehingga produksi sel T akan berkurang, hal ini menyebabkan sistem pertahanan di paru pasien menjadi lemah dan mudah terinfeksi mikroorganisme seperti *mycobacterium tuberculosis*. Jumlah IFN- γ dalam paru bersifat *dose-response* artinya jumlahnya akan semakin rendah seiring dengan banyaknya rokok yang di konsumsi dan semakin lama pasien merokok.¹⁹ Jalur metabolisme utama untuk memecah nikotin pada manusia adalah melalui isoform sitokrom P450 atau CYP 2A6. Konsumsi rokok dalam waktu lama dapat mengganggu keseimbangan metabolisme dan menyebabkan ekspresi berlebihan enzim CYP 2A6 sehingga akan terbentuk derivat tembakau yang bersifat karsinogenik. Nikotin dan 4-(metilnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon dapat mengaktivasi jalur transduksi langsung melalui mediasi reseptor sehingga menyebabkan sel epitel rusak dan mati.²⁰ Penelitian kepada hewan percobaan telah beberapa kali dilakukan untuk melihat efek asap rokok pada saluran pernafasan secara langsung, didapati bahwa paparan asap rokok menciptakan lingkungan yang baik bagi mikroba untuk berkolonisasi sehingga kerusakan pada paru semakin parah dan tingkat penularan menjadi sangat tinggi.²⁰⁻²²

Kerusakan parenkim paru oleh paparan asap rokok dapat meningkatkan kerentanan seseorang terkena suatu penyakit, hal ini sejalan dengan banyaknya penelitian yang mendapati hubungan merokok dengan kejadian tuberkulosis paru.^{9,11,13} Sistem pertahanan pada paru pasien yang merokok dan tidak merokok sangat berbeda dimana kondisi paru pasien yang merokok akan sangat mudah untuk terinfeksi. Kondisi ini membuat paru pasien yang merokok menjadi lingkungan yang sangat optimal untuk pertumbuhan dan perkembangan kuman seperti *M. tuberculosis*. Kuman akan bereplikasi di sitoplasma makrofag alveolar sehingga terbentuk sarang primer (fokus ghon) pada paru. Pada tuberkulosis primer, akumulasi makrofag yang berisi *mycobacterium tuberculosis* dorman akan membentuk suatu jaringan yang disebut granuloma. Protein imunogenik seperti *early secreted antigenic target-6* (ESAT-6) yang dikodekan oleh *mycobacterium tuberculosis* dapat menginduksi pembentukan granuloma. Jaringan

alveolar akan mengalami degradasi dan digantikan oleh matriks fibrotik sehingga terjadi proses remodeling matriks yang patologis di seluruh daerah granuloma, akibatnya membran basal menjadi rusak diikuti oleh akumulasi sel imun. Kondisi hipoksia pada jaringan yang rusak merangsang sekresi *hypoxia inducible factor* (HIF)-1 α sehingga meningkatkan sekresi *matrix metalloproteinase* (MMPs). *Cysteine cathepsin* dan MMPs berperan sebagai mediator utama pembentukan kavitas karena dapat mengirim informasi kepada sistem imun dan mempengaruhi permeabilitas vaskular sehingga meningkatkan degradasi jaringan alveolar. Seiring perjalanan penyakit, akan terbentuk jaringan nekrosis yang khas pada parenkim paru dan saat jaringan nekrosis (perkejuan) ini keluar dari paru pada saat pasien batuk maka akan terbentuk suatu rongga/kavitas pada paru pasien.^{23,24}

Semakin berat derajat merokok pasien artinya semakin banyak rokok yang dikonsumsi pasien setiap hari dan semakin lama riwayat merokok pasien. Berbagai zat berbahaya yang terkandung dalam rokok dapat menyebabkan ketidakseimbangan berbagai mediator inflamasi pada paru sehingga terjadi kerusakan parenkim paru secara langsung. Hal ini membuat *M. tuberculosis* berkembang dengan sangat cepat di parenkim paru pasien. Kerusakan parenkim paru akibat rokok juga dapat menyebabkan gangguan oksigenasi di paru yang membuat perjalanan penyakit semakin buruk. Berbagai kondisi ini menyebabkan jaringan paru menjadi infark kemudian nekrosis dan berakhir pada terbentuknya kavitas.^{19,25,26}

KESIMPULAN

Riwayat kebiasaan merokok pada pasien tuberkulosis paru berhubungan dengan terbentuknya lesi kavitas paru, dimana pasien yang merokok tiga kali lebih berisiko untuk mengalami pembentukan lesi kavitas paru dibandingkan dengan pasien yang tidak merokok.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. 2022.
2. Kementerian Kesehatan RI. Dashboard Tuberkulosis Indonesia [Internet]. 2021.

- Available from: <https://tbindonesia.or.id/dashboard-tb-indonesia/>
3. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta; 2013. 132–138 p.
 4. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2018. 2018. 324–342 p.
 5. Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Utara. Profil Kesehatan Provinsi Sumatera Utara. 2019. 148–153 p.
 6. World Health Organization. Tobacco. 2021; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
 7. The Tobacco Atlas. Tobacco Death in Indonesia [Internet]. 2016. Available from: <https://tobaccoatlas.org/country/indonesia/>
 8. Putri YN. Hubungan riwayat merokok dengan gambaran lesi foto toraks pasien tuberkulosis paru di Ruang Pelayanan Tuberkulosis Terpadu RSUDZA Banda Aceh. Universitas Syiah Kuala; 2016.
 9. Purnamasari Y. Hubungan merokok dengan angka kejadian tuberkulosis paru di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. 2010.
 10. Pratana RI. Hubungan kebiasaan dan riwayat merokok dengan keberadaan lesi kavitas paru pada pasien tuberkulosis. Universitas Indonesia; 2018.
 11. Sebayang YH. Hubungan Antara merokok dengan kejadian TB paru di Medan. 2017.
 12. Febriyantoro MT. Pemikiran irasional para perokok. EKSIS. 2016;11(2):124–39.
 13. Tandang F, Amat ALS, Pakan PD. Hubungan kebiasaan merokok pada perokok aktif dan pasif dengan kejadian tuberkulosis paru di Puskesmas Sikumana Kota Kupang. Cendana Med J. 2018;15(3):382–90.
 14. Brinkman GL, Coates EO. The effect of bronchitis, smoking, and occupation on ventilation. *Am Reveiw Respir Dis.* 1962;87(5):684–93.
 15. Ayuningtyas GE, Majdawati A. Hubungan antara derajat merokok menurut Indeks Brinkman dengan lesi pada foto thorax. 2013.
 16. Jimenez-Fuentes MA, Rodrigo T, Altet MN, Jimenez-Ruiz CA, Casals M, Penas A, et al. Factors associated with smoking among tuberculosis patients in Spain. *BMC Infect Dis.* 2016;16(486):1–9.
 17. Bai K-J, Lee J-J, Chien S-T, Suk C-W, Chiang C-Y. The influence of smoking on pulmonary tuberculosis in diabetic and non-diabetic patients. *PLoS One.* 2016;11(6).
 18. Manzano KR. Prevalence and risk factors of cavitory lung lesions in a metropolitan hospital at San Juan Puerto Rico. *Chest Infect.* 2015;148(4).
 19. Altet N, Latorre I, Jimenez-Fuentes MA, Maldonado J, Molina I, Gonzalez-Diaz Y, et al. Assessment of the influence of direct tobacco smoke on infection and active TB management. *PLoS One.* 2017;12(8).
 20. Sara G, Hanriko R. Efektivitas activated charcoal cigarette filter dalam menurunkan risiko kejadian kanker paru. *Medula.* 2017;7(5):9–13.
 21. Zhang R, Chen L, Cao L, Li K-J, Huang Y, Luan X, et al. Effects of smoking on the lower respiratory tract microbiome in mice. *Respir Res.* 2018;19(253):1–15.
 22. Murakami D, Kono M, Nanushaj D, Kaneko F, Zangari T, Muragaki Y, et al. Exposure to cigarette smoke enhances pneumococcal transmission among littermates in an infant mouse model. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;
 23. Urbanowski ME, Ordonez AA, Ruiz-Bedoya CA, Jain SK, Bishai WR. Cavitory tuberculosis : The Gateway of Disease Transmission. *Lancet Infect Dis.* 2021;20(6):117–28.
 24. Hunter RL. The Pathogenesis of tuberculosis: The early infiltrate of post-primary (Adult Pulmonary) Tuberculosis: A Distinct Disease Entity. *Front Immunol.* 2018;9:1–9.
 25. Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A, Feleszko W. Tobacco Smoke induces and alters immune responses in the lung triggering inflammation, allergy, asthma and other lung diseases: A Mechanistic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(5):1–35.
 26. Folga S, Pansare VM, Camero LG, Syeda U, Patil N, Chaudhury A. Cavitory lung lesion suspicious for malignancy reveals Mycobacterium xenopi. *Respir Med Case Rep.* 2018;23:83–83.