

DISERTASI
**EFEK ACTIVE HEXOSE CORRELATED COMPOUND
(AHCC®) TERHADAP RESPONS KLINIS DAN IMUNOLOGIK
PADA PASIEN TB PARU DAN TB-HIV**

*THE EFFECT OF ACTIVE HEXOSE CORRELATED
COMPOUND (AHCC®) ON CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL
RESPONSES IN PULMONARY TUBERCULOSIS AND
PULMONARY TUBERCULOSIS INFECTED HUMAN
IMMUNODEFICIENCY VIRUS (TB-HIV) PATIENTS*

JAMALUDDIN M

C013191033



PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

DISERTASI

**EFEK ACTIVE HEXOSE CORRELATED COMPOUND (AHCC) TERHADAP
RESPONS KLINIS DAN STATUS IMMUNOLOGI
PASIEIN TB PARU DAN TB-HIV**

**THE EFFECT OF ACTIVE HEXOSE CORRELATED COMPOUND (AHCC) ON
CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL RESPONSES IN PULMONARY TUBERCULOSIS
AND PULMONARY TUBERCULOSIS INFECTED HUMAN
IMMUNODEFICIENCY VIRUS (TB-HIV) PATIENTS**

Disusun dan diajukan oleh

Jamaluddin M
C013191033

*Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal, 16 Agustus 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

Menyetujui
Promotor,



Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D
Nip. 19570211198601 1 001

Co. Promotor



Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)
Nip. 19720617200012 2 001

Co. Promotor



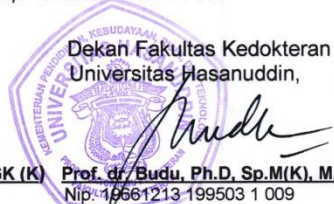
dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK (K)
Nip. 19700821 199903 1 001

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,



dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK (K)
Nip. 19700821 199903 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
Nip. 19661213 199503 1 009



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET
DAN TEKNOLOGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Jamaluddin M
NIM : C013191033
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

Efek Active Hexose Correlated Compound (AHCC) terhadap Respons Klinis dan Status Immunologi Pasien TB Paru dan TB Paru-HIV

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 6 Juli 2021

Yang menyatakan,

Jamaluddin M

TIM PENILAI UJIAN PROMOSI

Promotor : Prof.Dr. Irawan Yusuf, Ph.D

Ko-promotor : Dr.dr.Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)

Ko-promotor : dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK(K)

Penilai : Prof. Dr.dr. Muh. Amin, Sp.P(K)

Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA, Apt

Dr.dr. Risna Halim Mubin, Sp.PD-KPTI

Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD-KP

Dr.dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK

Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Puji syukur ke hadirat Allah SWT, atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan disertasi ini dengan judul “EFEK ACTIVE HEXOSE CORRELATED COMPOUND (AHCC®) TERHADAP RESPONS KLINIS DAN IMUNOLOGIK PADA PASIEN TB PARU DAN TB-HIV” sebagai salah satu persyaratan mencapai gelar Doktor pada Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin. Shalawat dan salam senantiasa penulis panjatkan kepada Rasulullah Muhammad Shallallahu ‘Alaihi Wasallam beserta keluarga dan sahabat-sahabatNya serta para pengikut beliau.

Banyak kendala yang dihadapi oleh penulis dalam rangka penyusunan disertasi ini, yang hanya berkat bantuan berbagai pihak, maka tesis ini selesai pada waktunya. Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D sebagai Promotor, Dr.dr. Irawaty Djaharuddin, SpP(K) sebagai Ko-promotor I dan Amino Up. Co.ltd, Sapporo, Japan melalui Prof. Elly Wahyudin, DEA, Apt atas sumbangsih suplemen AHCC dan plasebo serta dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK(K) sebagai Ko-promotor II dan Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran atas bantuan dan bimbingan yang

telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan penelitiannya sampai dengan penulisan disertasi ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada staf paru poliklinik rawat jalan dan rawat inap RSUD Labuang Baji Makassar yang telah banyak membantu dalam rangka pengumpulan data dan informasi, serta kepada saudara Indra Dwinata dan Joko Hendarto yang telah banyak membantu dalam pengolahan data komputer, dan yang terakhir terima kasih juga disampaikan kepada mereka yang namanya tidak tercantum tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan disertasi ini.

Makassar, Agustus 2021

Jamaluddin M

ABSTRAK

JAMALUDDIN M. *Efek Active Hexose Correlated Compound (AHCC) terhadap Respons Klinis dan Imunologi Pasien TB Paru dan Pasien TB Paru-HIV (dibimbing oleh Irawan Yusuf, Irawaty Djaharuddin, dan Agussalim Bukhari).*

Penelitian ini bertujuan mengetahui (1) respons klinis (keluhan klinis, foto toraks, dan sputum BTA) pasien TB paru dan pasien TB paru-HIV sebelum dan setelah pemberian AHCC bulan ketiga dan bulan keenam dibandingkan plasebo, (2) efek imunologi (kadar ekspresi CD-4, CD-8, kadar IL-6, dan IL-10); dan (3) hubungan antara respons klinis dan efek imunologi (perubahan kadar CD-4, CD-8, IL-6, dan IL-10).

Penelitian ini dilaksanakan di Poliklinik Paru DOTS/VTC RSUD Labuang Baji Makassar pada Maret-Desember 2020. Metode penelitian yang digunakan adalah *double blind randomized clinical trial*. Sampel penelitian sebanyak 60 orang pasien TB paru dan 60 orang pasien TB paru-HIV yang terbagi ke dalam empat kelompok, yakni 30 orang pasien TB paru yang mendapatkan AHCC dan 30 orang pasien yang mendapatkan plasebo, serta 30 orang pasien TB paru-HIV yang mendapatkan AHCC dan 30 orang pasien yang mendapatkan plasebo. Pemeriksaan sampel darah untuk kadar CD-4, CD-8, IL-6, dan IL-10 dilakukan di Laboratorium Prodia Makassar.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa respons klinis pasien TB paru dan TB paru-HIV setelah pemberian AHCC lebih baik dibandingkan pemberian plasebo. Keluhan klinis pasien TB paru-HIV yang 100% menghilang setelah pemberian AHCC dibandingkan plasebo yang masih ada keluhan, yaitu batuk, sesak napas, penurunan berat badan, mual, muntah, dan diare. Derajat keparahan paru dari gambaran foto toraks pasien dengan sistem *NICE scoring* didapatkan setelah pemberian AHCC 100% menjadi derajat ringan/ sedang, sedangkan pemberian plasebo yang menjadi derajat ringan/ sedang hanya 53,3%. Sputum BTA pasien TB-HIV tetap negatif karena sampel sudah dikonversi saat penelitian. Pada pasien TB paru, keluhan klinis yang 100% menghilang setelah pemberian AHCC dibandingkan plasebo adalah batuk, penurunan nafsu makan, dan penurunan berat badan. Gambaran toraks dan sputum BTA cenderung sama setelah pemberian AHCC dan plasebo.

Kata kunci: respons klinis, efek imunologi, TB paru, HIV



ABSTRACT

JAMALUDDIN M. *Active Effects of Hexose Correlated Compound (AHCC) on Clinical and Immunological Responses of Pulmonary TB Patient and Pulmonary TB-HIV Patients (Supervised by Irawan Yusuf, Irawaty Djaharuddin, and Agussalim Bukhari)*

The study aims to determine (1) clinical response (clinical complaints, chest X-ray and AFB sputum) pulmonary TB patients and Pulmonary TB-HIV patients before and after admission of AHCC at 3rd month and 6th month compared to placebo; (2) immunological effects (expression level of CD4, CD8, IL-6 and IL-10 levels); and (3) relationship between clinical response and immunological effects (changes in CD4, CD8, IL-6 and IL-10 levels).

This study was held at the DOTS/VCT pulmonary clinic at RSUD Labuang Baji Makassar from March 2020 to December 2020. The study used a double blind randomized clinical trial method. The study sample consisted of 60 TB-HIV patients and 60 pulmonary TB patients which were divided into 4 groups, namely 30 TB-HIV patients who received AHCC and 30 patients who received placebo, and 30 pulmonary TB patients who received AHCC and 30 patients received placebo. The examination of blood samples for CD4, CD8, IL-6, and IL-10 levels were carried out in the PRODIA Laboratory Makassar.

The results show that clinical response of patients with pulmonary TB and pulmonary TB-HIV after admission of AHCC is better than the admission of placebo. Clinical complaints of HIV TB patients disappear 100% after giving AHCC compared to placebo who still had complaints of cough, shortness of breath, weight loss, nausea, vomiting, and diarrhea. The degree of lung severity from the chest radiograph of the patient using the NICE scoring system obtained after giving AHCC 100% become mild/moderate, while the placebo is only 53.3%. The AFB sputum smear of TB-HIV patients remains negative because the sample has been converted during the study. In pulmonary TB patients, clinical complaints are 100% disappeared after admission of AHCC compared to cough, decreased appetite, and weight loss. Thoracic features and AFB sputum smears tend to be similar after giving AHCC and placebo.

Keywords: Clinical Response, Immunological Effects, Pulmonary TB, HIV



DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN	i
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	ii
TIM PROMOTOR DAN PENGUJI	iii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	vii
<i>ABSTRACT</i>	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
E. Ruang Lingkup penelitian	6
II. TINJAUAN PUSTAKA	8
A. Definisi Tuberkulosis dan HIV	8
B. Patogenesis TB-HIV	9

1. Hubungan TB dan HIV	10
2. Efek Infeksi TB terhadap HIV	12
3. Efek Infeksi HIV terhadap TB	13
C. Manifestasi Klinis HIV	15
1. Proses Alami dan Stadium HIV	16
2. Gambaran Klinis Mengarah Infeksi HIV pada Pasien TB	19
3. Gambaran Klinis dan Radiologis yang Mengarah pada Koinfeksi TB- HIV	20
D. Active Hexose Correlated Compound (AHCC)	28
E. Pemeriksaan Limfosit-T CD4+ dan CD8+	31
F. Pemeriksaan IL-10 Plasma	33
G. Pemeriksaan IL-6 Plasma	35
H. Kerangka Teori	37
I. Kerangka Konsep	38
J. Hipotesis Penelitian	39
K. Definisi Operasional	39
III. METODE PENELITIAN	43
A. Rancangan Penelitian	43
B. Lokasi dan Waktu	43
C. Populasi dan Teknik Sampel	44
1. Penetapan Sampel	45
D. Instrumen Pengumpul dan Analisis Data	46
E. Prosedur Kerja Laboratorium	48

1. Prosedur Kerja IL-6	51
2. Prosedur Kerja IL-10	51
3. Prosedur Kerja CD4+ dan CD8+	54
4. Cara Pengambilan Darah	56
F. Komponen AHCC	57
G. Alur Penelitian	58
1. TB-HIV	58
2. TB Paru	59
IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	60
A. Hasil Penelitian	60
B. Pembahasan	101
C. Keterbatasan Penelitian	137
V. KESIMPULAN DAN SARAN	139
A. Ringkasan	139
B. Kesimpulan	142
C. Saran	143
PUSTAKA	144
LAMPIRAN	153

DAFTAR TABEL

Nomor		halaman
1.	Gambaran Klinis Mengarah ke Infeksi	20
2.	Dampak Infeksi HIV pada Gejala Klinis TB	21
3.	Gambaran Klinis dan Radiologis Koinfeksi TB-HIV	23
4.	Kriteria Skoring Lesi Derajat Keparahan Penyakit Paru pada Foto Toraks	27
5.	Kategori Derajat Keparahan Ringan, Sedang dan Berat Penyakit Paru	28
6.	Karakteristik Dasar penelitian	64
7.	Keluhan Klinis Pasien TB Sebelum dan setelah Pemberian AHCC dan Plasebo	66
8.	Keluhan Klinis Pasien TB-HIV Sebelum dan Setelah Pemberian AHCC dibandingkan Plasebo	67
9.	Gambaran Toraks Pasien TB Paru Sebelum dan Setelah Pemberian AHCC dan Plasebo	69
10.	Gambaran Toraks Pasien TB-HIV Sebelum dan Setelah Pemberian AHCC dan Plasebo	71
11.	Pemeriksaan Sputum BTA Pasien TB Paru Sebelum dan Setelah Pemberian AHCC dan Plasebo	72
12.	Pemeriksaan Sputum BTA Pasien TB-HIV Sebelum dan Setelah Pemberian AHCC dan Plasebo	72
13.	Gambaran Pemeriksaan T-Limfosit CD4+ dan CD8+ Pasien TB Paru Sebelum dan Setelah Pemberian AHCC dibandingkan Plasebo	78
14.	Uji Post Hoc CD4+ dan CD8+ Pasien TB Paru	80
15.	Gambaran Pemeriksaan T-Limfosit CD4+ dan CD8+ Pasien	

	TB-HIV Sebelum dan Setelah Pemberian AHCC dibandingkan Plasebo	82
16.	Uji Post Hoc CD4+ dan CD8+ Pasien TB-HIV	83
17.	Pemeriksaan Interlukin (IL-6 dan IL-10) pada Pasien TB Paru Sebelum dan Setelah Perlakuan	84
18.	Uji Post Hoc Kadar IL-6 dan IL-10 Pasien TB paru	85
19.	Karakteristik Pemeriksaan Interleukin (IL-6 dan IL-10) pada Pasien TB-HIV Sebelum dan Setelah Perlakuan	87
20.	Uji Post Hoc Kadar IL-6 dan IL-10 Pasien TB-HIV	88
21.	Hubungan Antara Perbaikan Respons Klinis dengan Parameter Imunologik Pasien TB Paru Setelah 3 Bulan Perlakuan	89
22.	Hubungan Antara Perbaikan Respons Klinis dengan Parameter Imunologik Pasien TB Paru Setelah 6 Bulan Perlakuan	90
23.	Hubungan Antara Perbaikan Respons Klinis dengan Parameter Imunologik Pasien TB-HIV Setelah 3 Bulan perlakuan	91
24.	Hubungan Antara Perbaikan Respons Klinis dengan Parameter Imunologik Pasien TB-HIV Setelah 6 Bulan Perlakuan	92
25.	Jumlah Pasien TB Paru dan TB-HIV Kelompok AHCC yang Mengalami Kenaikan CD4+	93
26.	Perbedaan Rata-rata Peningkatan CD4+ Kelompok AHCC Pasien TB Paru dan TB-HIV	94
27.	Jumlah Pasien yang Mengalami Peningkatan CD8+ Kelompok AHCC Pasien TB Paru dan TB-HIV	95
28.	Perbedaan Rata-rata Peningkatan CD8+ Kelompok AHCC Pasien TB Paru dan TB-HIV	96
29.	Jumlah Pasien TB Paru dan TB-HIV Kelompok AHCC yang Mengalami Kenaikan IL-6	97
30.	Perbedaan Rata-rata Kenaikan IL-6 pada Pasien TB Paru dan TB-HIV Kelompok AHCC	98
31.	Jumlah Pasien yang Mengalami Kenaikan IL-10 pada Pasien	

	TB Paru dan TB-HIV antara Kelompok AHCC	98
32.	Perbedaan Rata-rata Kenaikan IL-10 pada Pasien TB Paru Dan TB-HIV Kelompok AHCC	99
33.	Hubungan Antara Perbaikan Respons Klinis dengan Parameter Imunologik Kelompok AHCC Pasien TB Paru dan TB-HIV Setelah 3 Bulan Perlakuan	100
34.	Hubungan Antara Perbaikan Respons Klinis dengan Parameter Imunologik Kelompok AHCC Pasien TB Paru dan TB-HIV Setelah 6 Bulan Perlakuan	101

DAFTAR GAMBAR

Nomor		halaman
1.	Korelasi antara beratnya HIV mensupresi imun dengan manifestasi klinis TB	15
2.	Pasien koinfeksi TB-HIV (radiologi)	24
3.	Gambaran TB Milier pasien CD4+ 40 sel/mm ³ dan CT scan TB-HIV	25
4.	Kerangka Teori	37
5.	Kerangka Konsep	38
6.	Rumus Struktur AHCC	58
7.	Alur Penelitian	59

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		halaman
1.	Etik penelitian	153
2.	Curriculum vitae	154
3.	Uji validitas dan reliabilitas skoring perbaikan respons klinis	156
4.	Tambahan hasil penelitian	159
5.	Efek samping obat	163

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan keterangan
AHCC	: <i>Active Hexose Correlated Compound</i>
TB	: <i>Tuberkulosis</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
AIDS	: <i>Acquired Imune Deficiency Syndrome</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
BTA	: <i>Basil Tahan Asam</i>
M.TB	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OAT	: <i>Obat Anti Tuberkulosis</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
LAM	: <i>Lipoarabinomannan</i>
LM	: <i>Limpomannan</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor-alpha</i>
ARC	: <i>AIDS Related Complex</i>
ISTC	: <i>International Standar for Tuberculosis Care</i>
EIA	: <i>Enzyme imunoassay</i>
NICE	: <i>Nodule, Infiltration/Consolidation, Cavity and Ectasis</i>

PRRs	: <i>Pattern recognition receptors</i>
TLRs	: <i>Toll-like receptors</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
EDTA	: <i>Ethylene diamine tetraacetic acid</i>
IUALTD	: <i>International Union Against Tuberculosis and Lung Disease</i>
ARV	: <i>Antiretroviral</i>
DOTS	: <i>Directly Observed Treatment Shortcourse</i>
VCT	: <i>Voluntary Counseling and Testing</i>
ATT	: <i>Anti tuberculosis therapy</i>
RO	: <i>Resisten obat</i>
TCM	: <i>Tes cepat molekuler</i>
Th	: <i>T-helper</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Tuberkulosis (TB) masih merupakan tantangan masalah kesehatan global yang menyebabkan kematian dan diperberat dengan tingginya prevalens infeksi *Human imune acquired deficiency virus* (HIV). Infeksi TB dan HIV adalah dua masalah kesehatan terbesar di banyak negara terutama di negara sedang berkembang. Tahun 2019 *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa secara global pada tahun 2018 diperkirakan 10 juta (kisaran 9-11,1 juta) orang jatuh sakit karena menderita TB paru. Perkiraan jumlah kasus sebagian besar terjadi di Wilayah Asia tenggara (44%), wilayah Afrika (24%) dan wilayah Pasifik Barat (18%); proporsi lebih kecil terjadi di Wilayah Mediterania Timur (8,1%), wilayah Amerika (2,9%) dan wilayah Eropa (2,6%). Delapan negara menyumbang dua pertiga dari total secara global yaitu India 27%, Cina 9%, Indonesia 8%, Filipina 6%, Pakistan 6%, Nigeria 4%, Bangladesh 4% dan Afrika Selatan 3%. Dari kasus TB paru tahun 2018, terdapat 8,6% (kisaran 7,4-10%) hidup dengan HIV. Proporsi kasus TB koinfeksi dengan HIV tertinggi di negara-negara Wilayah Afrika terutama di Afrika selatan terjadi lebih dari 50% (WHO, 2019).

Indonesia telah mengalami peningkatan prestasi global dalam pengendalian TB walaupun peringkatnya fluktuasi dalam sepuluh tahun terakhir dari tahun 2009 Indonesia menjadi peringkat kelima dan tahun 2019 Indonesia peringkat ketiga dari jumlah penderita TB sedunia (WHO, 2019). Perkembangan epidemi HIV atau *Acquired imune deficiency syndrome* (AIDS) di Indonesia termasuk yang cepat di kawasan Asia, diperkirakan sekitar 0,2% pada orang dewasa. Diperkirakan sepertiga dari 40 juta orang dengan HIV/AIDS (ODHA) di seluruh dunia terinfeksi TB. Di Asia Tenggara sekitar 40-50% dari sekitar 6 juta ODHA dewasa memiliki kemungkinan terinfeksi TB. Meningkatnya HIV merupakan tantangan besar dalam pengendalian TB. Sebaliknya TB merupakan tantangan bagi pengendalian AIDS karena merupakan oportunistik terbanyak 49% pada ODHA. Tingkat kematian ODHA dengan TB mencapai 20% sedangkan TB tanpa HIV hanya sekitar 5% (Kementrian Kesehatan RI, 2011).

Di Sulawesi Selatan, proporsi TB-HIV tahun 2019 berdasarkan laporan dinas kesehatan Provinsi per triwulan 1-3 didapatkan bahwa dari 18.807 kasus TB yang terkonfirmasi didapatkan 308 orang positif HIV (1,6%) dari 2,9% kasus TB yang diketahui status HIV-nya (Dinkes, 2019). Laporan Monev RSUD Labuang Baji tahun 2019 didapatkan 17,9% kasus TB paru positif dari 887 orang terduga TB paru yang berkunjung ke poliklinik paru DOTS dan 42% kasus TB paru tersebut didapatkan terinfeksi HIV. Deteksi dini TB pada pasien HIV harus dilakukan dengan teliti dan diperlukan pengalaman praktisi karena gejala klinis TB pada pasien HIV tidak spesifik.

Gambaran foto toraks pada koinfeksi TB-HIV bervariasi dalam hal lokasi maupun bentuknya. Pada TB ekstraparu lebih sering ditemukan pada pasien dengan HIV dibandingkan pasien tanpa HIV, sehingga bila ditemukan TB ekstraparu harus dipikirkan kemungkinan infeksi HIV.

Active Hexose Correlated Compound (AHCC®) adalah senyawa yang dihasilkan dan diisolasi dari *misel shiitake* (*Lentinula edodes*), jamur dari keluarga basidiomycete. Merupakan senyawa alfa-glukan, berasal dari olahan jamur dan suplemen kaya nutrisi dan subjek dari sejumlah penelitian karena potensinya untuk mengobati beberapa penyakit (Terakawa et al., 2008). Alfa-glukan memiliki kemampuan untuk merangsang sistem fagositik, meningkatkan mekanisme pertahanan sistem imun secara umum, meningkatkan resistensi terhadap tumor dan secara signifikan merangsang reaksi pertahanan terhadap infeksi (Novak and Vetvicka, 2008, 2009). Matar dan Graham (2017) menjelaskan bahwa pemberian AHCC® pada salah satu populasi berisiko yaitu HIV/AIDS menunjukkan efektif memperbaiki sistem imun dibandingkan plasebo. *Active Hexose Correlated Compound* meningkatkan produksi sitokin seperti IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10. Penelitian lain menunjukkan bahwa AHCC mempengaruhi pengaturan *nuclear factors* dengan mengaktifkan NF- κ B (Morey-Holton and Globus, 2002). Aktivasi faktor ini telah terkait dengan produksi TNF- α , IL-1- β , IL-6, IL-8, IL-10 dan di antara sitokin lainnya (Blackwell and Christman et al., 1997). Jadi dalam hal ini AHCC® diketahui bermanfaat untuk pasien dengan gangguan kekebalan seperti pasien yang terinfeksi HIV. Dari penelitian

sebelumnya juga, AHCC[®] telah terbukti meningkatkan jumlah sel T CD4+, IL-1 β , IL-17, TNF- α dan IFN- γ . Lee et al. melaporkan bahwa AHCC[®] memperbaiki jumlah sel CD4+ pada pasien HIV/AIDS. Namun demikian, belum pernah ada penelitian efek AHCC pada pasien TB paru dan TB-HIV sehingga berdasarkan latar belakang tersebut di atas maka kami melakukan penelitian efek AHCC terhadap respons klinis dan imunologis pasien TB paru dan TB-HIV di RSUD Labuang Baji Makassar

B. Rumusan Masalah

Kerumitan pengobatan TB pada pasien yang terinfeksi HIV merupakan tantangan bagi tenaga kesehatan dan pasien. Penilaian yang baik terhadap antiretroviral, interaksi obat yang mungkin terjadi dan status imunologis pasien berperan penting terhadap hasil pengobatan. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa suplementasi AHCC[®] memiliki efek positif pada fungsi kekebalan pada hewan coba dan manusia. Keamanan klinis telah ditunjukkan pada pasien dan subjek yang sehat. Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Bagaimana respons klinis pasien TB paru dan TB paru-HIV setelah pemberian suplementasi AHCC[®] di RSUD Labuang Baji Makassar?

2. Bagaimana efek pemberian AHCC® pada pasien TB paru dan TB paru-HIV terhadap perubahan kadar CD4+ dan CD8+ serta kadar sitokin (IL-6 dan IL-10)?
3. Apakah terdapat hubungan antara respons klinis dengan status imunologis (peningkatan CD4+, CD8+, IL-6 dan IL-10)?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan dan menganalisis efek AHCC® terhadap respons klinis dan imunologik pada pasien TB Paru dan TB paru-HIV di RSUD Labuang Baji Makassar.

2. Tujuan khusus

1. Mengetahui bagaimana respons klinis (keluhan klinis, sputum BTA dan foto toraks) pasien TB Paru dan TB Paru-HIV sebelum dan setelah pemberian AHCC® bulan ke-3 dan 6 dibandingkan dengan plasebo.

2. Mengetahui efek imunologik (kadar CD4+, CD8+, IL-6 dan IL-10) pasien TB Paru dan TB Paru-HIV sebelum dan setelah pemberian AHCC® bulan 3 dan 6 dibandingkan dengan pemberian plasebo.
3. Mengetahui hubungan antara perubahan respons klinis dengan efek imunologik pasien TB Paru dan TB Paru-HIV setelah pemberian AHCC® dibandingkan dengan plasebo.

D. Manfaat Penelitian

Memberikan informasi mengenai efek suplementasi AHCC® terhadap respons klinis dan status imunologik pada pasien TB paru dan TB paru-HIV di RSUD Labuang Baji Makassar.

E. Ruang Lingkup Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian klinis yang akan dilaksanakan di Poliklinik Paru/VCT RSUD Labuang Baji Makassar di bawah pemeriksaan dan persetujuan dari Izin etika Universitas Hasanuddin. Penelitian ini akan membahas masalah terkait perawatan pasien yang terinfeksi HIV stadium II-III dengan tuberkulosis (TB) dan pasien TB tanpa HIV, dengan pemberian suplementasi AHCC®. Penelitian ini hanya pada pasien TB paru kasus baru

yang pernah mendapatkan OAT dan TB paru yang terinfeksi HIV yang sudah mendapatkan terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) selama 3 bulan. Selama 6 bulan pasien TB-HIV dan TB tanpa HIV akan dievaluasi efek klinis yang terjadi dan efek imunologik (CD4+, CD8+, IL-6 dan IL-10).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Definisi Tuberkulosis dan *Human Immunodeficiency Virus*

Tuberkulosis (TB) adalah salah satu penyakit infeksi yang dapat mempengaruhi paru (tuberkulosis paru) dan organ-organ lain (tuberkulosis ekstrapulmoner). Tuberkulosis disebabkan oleh basil *Mycobacterium tuberculosis* yang dapat menyebar melalui udara ketika orang yang terinfeksi menghembuskan bakteri ketika batuk. Menurut WHO *Global Tuberculosis Report* (2015), terdapat 1 juta kasus TB baru per tahun di Indonesia, dua kali lipat lebih banyak dari jumlah yang diprediksikan sebelumnya. Di Makassar, menurut penelitian Sasmono (2012) bahwa tingkat pemberitahuan untuk kasus BTA positif diperkirakan menjadi 110/100.000 penduduk, yang lebih tinggi dari rata-rata nasional, yaitu 74/100.000 penduduk. Pasien TB di Makassar telah terinfeksi dengan beragam genotif isolate tetapi turunan EAI, T dan H dan Beijing diamati sebagai turunan yang dominan.

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah virus yang dapat menyebabkan AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome). HIV termasuk keluarga virus retro, yaitu virus yang memasukkan materi genetiknya ke dalam sel tuan rumah ketika melakukan infeksi dengan cara berbeda

(retro), yaitu RNA menjadi DNA yang kemudian menyatu dalam DNA sel tuan rumah, membentuk pro-virus dan kemudian melakukan replikasi. HIV memiliki enzim *reverse transcriptase* yang berfungsi mengubah informasi genetik untuk kemudian diintegrasikan ke dalam informasi sel limfosit yang diserang. Dengan demikian HIV dapat memanfaatkan mekanisme sel limfosit untuk mengkopi dirinya menjadi virus baru yang memiliki ciri-ciri HIV. HIV menyerang sistem imun manusia yaitu menyerang limfosit T helper yang memiliki reseptor CD4+ dipermukaannya.

B. Patogenesis TB-HIV

Infeksi HIV sangat berperan pada progresivitas penyakit TB. Pada pasien terinfeksi HIV meningkatkan risiko terhadap timbulnya infeksi TB paru primer dan infeksi TB laten. Pada individu yang terinfeksi dua patogen yaitu *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) dan HIV berpotensi memicu perburukan fungsi imun dan menyebabkan kematian. Pasien HIV terpajan M.tb melalui inhalasi *droplet nuclei*, selanjutnya mengalami proses multiplikasi di dalam makrofag bronkus atau alveolus dan menyebar menuju kelenjar getah bening regional hilus. Pada fase ini penyebaran terjadi apabila M.tb melalui jalur limfatik (British HIV Association, 2011).

Secara alami infeksi M.tb akan mempengaruhi sistem imun yang akan mengeradikasi atau menghambat M.tb menjadi TB aktif. Mekanisme respons imun terhadap M.tb sangat kompleks. Sel mediator diperlukan untuk mengontrol infeksi M.tb dengan aktivasi sel CD4+. Sel CD4+ berfungsi merangsang makrofag agar memfagosit M.tb. Pasien dengan koinfeksi TB-HIV terjadi defek imun termasuk penurunan sel CD4+, penurunan proliferasi sel T, penurunan respons sel T, kerusakan intraselular dan penurunan sitokin yang merupakan respons sistem imun tubuh untuk menghadapi antigen M.tb. Deplesi atau penurunan sel CD4+ akibat infeksi HIV akan meningkatkan reaktivasi TB laten pada pasien. Infeksi HIV memperburuk fungsi sel CD4+ sehingga melemahkan sistem imun dan menurunkan sistem restriksi replikasi M.tb. Secara umum pasien yang terinfeksi dalam waktu dua minggu akan berhasil membentuk respons *delayed type hypersensitivity*. Infeksi HIV akan mempengaruhi secara langsung penurunan jumlah sel CD4+, progresivitas infeksi primer, reaktivasi TB dan meningkatkan kepekaan reinfeksi (Cummins and Badley, 2014).

1. Hubungan TB dan HIV

Mycobacterium tuberculosis mempunyai komponen penting yaitu Lipoarabinomannan (LAM) yang memiliki kemampuan luas menghambat pengaruh imunoregulator. Lipoarabinomannan merupakan kompleks

heteropolisakarida yang tersusun dari pospatidilinositol, berperan langsung dalam pengendalian pengaruh sistem imun sehingga *M.tb* tetap mampu mempertahankan kelangsungan hidupnya. Dalam upaya mempertahankan kehidupannya tersebut *M.tb* juga menekan proliferasi limfosit T, menghambat aktivitas makrofag dan menetralkan pengaruh toksik radikal bebas. Di sisi lain LAM mempengaruhi makrofag dan sebagai inductor transkripsi mRNA sehingga mampu menginduksi produksi dan sekresi sitokin termasuk TNF- α , granulocyte macrophage-CSF, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 dan IL-10 (Guermontprez et al, 2002). Pengaruh sitokin tersebut menghambat peran antimicrobial, memicu gejala demam, mengakibatkan nekrosis jaringan. Tetapi LAM tidak menginduksi transkripsi mRNA dari sitokin yang mestinya diproduksi limfosit seperti limfositokin, IFN- γ , IL-2, IL-3, IL-4. Struktur yang lebih sederhana dari LAM adalah Limpomannan (LM) dan phosphatidylinositol mannosides (PIM). Limpomannan tidak memiliki Arabian, sementara PIM memiliki Arabian dan residue mannan. LAM, LM dan PIM menginduksi transkripsi mRNA sitokin sehingga dapat memicu munculnya manifestasi klinis tuberkulosis seperti demam, penurunan berat badan, nekrosis jaringan dan kakeksia. Ada tiga mekanisme yang menyebabkan terjadinya TB pada penderita HIV, yaitu reaktivasi, adanya infeksi baru yang perogresif serta terinfeksi. Penurunan CD4+ yang terjadi dalam perjalanan penyakit infeksi HIV akan mengakibatkan reaktivasi kuman TB yang dorman. Data dari Rwanda dan Zaire menunjukkan bahwa pengidap HIV yang telah pernah terinfeksi TB (Mtx positif) ternyata 20 kali

lebih sering mendapat TB. Selain mensekresi sitokin di atas, limfosit T CD8+ juga mampu berperan sebagai sel sitotoksik yang dapat membunuh langsung mikobakteri melalui beberapa mekanisme, termasuk produksi molekul seperti perforin dan granzim (Cowley et al, 2005; Bell and Noursadeghi, 2017).

Infeksi HIV merupakan faktor risiko utama menyebabkan TB aktif. Infeksi HIV berkontribusi terhadap progresivitas menjadi TB aktif sekitar 40% pada pasien dengan HIV dan 5% pada pasien tanpa HIV. Risiko terjadi reaktivasi infeksi TB adalah 2,5-15% setiap tahun pada pasien koinfeksi TB-HIV, sedangkan pada pasien tanpa HIV < 0,1% setiap tahunnya. Infeksi HIV tidak hanya berhubungan dengan peningkatan insidens TB, tetapi juga berhubungan dengan perubahan manifestasi klinis terutama pada HIV stadium lanjut. Interaksi pada pasien koinfeksi TB-HIV bersifat dua arah dan sinergis (Pawlowski et al., 2012; Schutz et al., 2010)

2. Efek infeksi TB terhadap HIV

Infeksi TB meningkatkan replikasi HIV dengan mengukur *viral load* pada lokasi infeksi TB di paru dalam plasma darah. *Mycobacterium tuberculosis* akan mengaktifkan transkripsi HIV dan meningkatkan virus yang masuk *in vitro* yang mengakibatkan *viral load* meningkat. Peningkatan respons proinflamasi pada TB aktif akan berpengaruh pada peningkatan

transkripsi HIV dan peningkatan kadar *tumor necrosis factor alpha* (TNF α) sesuai dengan peningkatan *viral load* pada pasien koinfeksi TB-HIV (Bell and Noursadeghi, 2017). *Mycobacterium tuberculosis* merangsang replikasi HIV di dalam makrofag. Menurut studi di Afrika Selatan ada perbedaan angka tahan hidup yang meningkat pada jumlah CD4+ yang makin tinggi yaitu CD4+ >400 sel/mm³ dibandingkan CD4+ < 200 sel/mm³. Menurut studi kohort prospektif di Uganda menyatakan bahwa pada pasien TB-HIV positif mempunyai risiko kematian tiga kali lipat dengan CD4+ < 200 sel/mm³ dibandingkan pasien TB-HIV positif dengan CD4+ > 200 sel/mm³. sedangkan pada pasien dengan imunodefisiensi yang berat data belum ada. Infeksi TB pada HIV mengakibatkan infeksi makin berat dan meningkatkan progresivitas menjadi AIDS (Ho, 1996; Diedrich et al., 2011).

3. Efek infeksi HIV terhadap TB

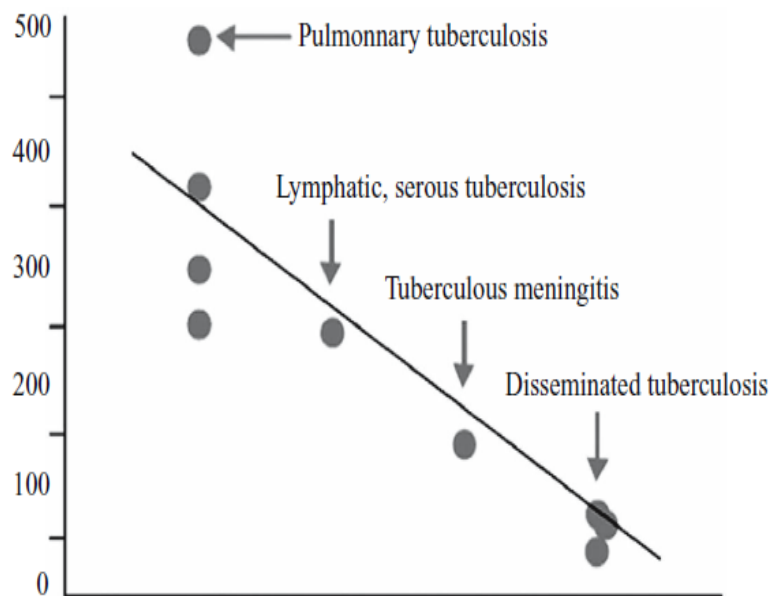
Infeksi HIV meningkatkan progresivitas menjadi TB aktif pada infeksi TB primer dan reaktivasi TB laten. Risiko relatif terjadinya TB dua kali lipat saat terinfeksi HIV pada tahun pertama ketika jumlah sel CD4+ masih normal dan selanjutnya jumlah sel CD4+ akan menurun beberapa lama setelah serokonversi. Pada populasi imunokompeten 3-5% akan menjadi TB aktif setelah dua tahun terinfeksi TB. Infeksi HIV akan melemahkan respons imun dan meningkatkan kemungkinan terjadinya TB aktif pada periode awal infeksi TB. Pada studi *Cote d'Ivoire* mortalitas pada pasien

koinfeksi TB-HIV yang diterapi antiretroviral tergantung pada tingkat defisiensi imun. Setelah dievaluasi selama 6 bulan, pasien dengan sel CD4+ < 200 sel/mm³ mortalitasnya 10% dan pada sel CD4+ antara 200-499 sel/mm³ mortalitasnya 4% (Getaun et al., 2010; Diedrich et al., 2011).

Infeksi HIV tidak hanya berhubungan dengan peningkatan insidens TB, tetapi juga berhubungan dengan perubahan manifestasi klinis terutama pada HIV stadium lanjut. Tidak seperti infeksi oportunistik lain, koinfeksi TB-HIV berhubungan erat dengan jumlah sel CD4+. Manifestasi klinis yang terjadi tergantung pada tingkat imunodefisiensi atau jumlah sel CD4+. Pada stadium dini terdapat manifestasi tipikal, sedangkan pada stadium lanjut terdapat manifestasi atipikal dan pada saat tingkat imunosupresi menurun jauh terdapat manifestasi ekstraparu (Kwan et al., 2011). Korelasi antara beratnya HIV mensupresi imun dengan manifestasi klinis TB dapat dilihat pada gambar grafik 1.

Semua stadium HIV, TB paru adalah bentuk yang sering dijumpai pada infeksi TB. Secara umum pasien terinfeksi HIV dengan jumlah sel CD4+ masih tinggi memberikan manifestasi klinis seperti TB pada umumnya seperti pada pasien tanpa terinfeksi HIV. Pasien koinfeksi TB-HIV dengan jumlah sel CD4+ > 350 sel/mm³ memberikan gambaran tipikal sama seperti pada pasien TB paru tanpa terinfeksi HIV. Pasien TB dengan terinfeksi HIV pada tingkat imunosupresi yang menurun jauh akan memberikan manifestasi klinis TB ekstraparu yaitu TB diseminata yang melibatkan

sumsum tulang, darah atau hati. Selain itu juga TB genitourinaria, TB pleura, mediastinum TB, pericarditis TB, TB susunan saraf pusat (meningitis TB), limfadenitis TB dan peritonitis TB. Jumlah sel CD4+ yang menurun disebabkan infeksi HIV yang menyebabkan penurunan kemotaksis, gangguan formasi granuloma dan deplesi sel CD4+. Deplesi dan disfungsi sel CD4+ akan mempengaruhi tingkat immunosupresi (Guideline TB-HIV, 2007).



Gambar 1. Korelasi antara beratnya HIV mensupresi imun dengan manifestasi klinis TB

Dikutip dari (Swaminathan et al, 2008)

C. Manifestasi Klinis HIV

Infeksi HIV mempengaruhi molekul sel CD4+ pada permukaan sel limfosit T yang merupakan *cell mediated immune* yang disebut sel limfosit T CD4+. Dalam beberapa tahun ini ditemukan bahwa HIV memerlukan molekul lain disebut kemokin yang masuk melalui permukaan sel. Perubahan molekul di dalam reseptor kemokin akan mengubah secara pelan menjadi AIDS. Hal penting pada infeksi HIV yaitu penurunan jumlah sel limfosit CD4+ yang penting sebagai *cell mediated immune*. Progresivitas infeksi HIV dipengaruhi penurunan imunitas yang berat (WHO, 2004).

1. Proses alami dan stadium HIV

Infeksi akut HIV disebut infeksi HIV primer atau sindrom serokonversi akut. Sekitar 40-60% infeksi HIV akut memberikan gejala klinik. Waktu dari mulai terpajan sampai mulai timbul gejala sekitar 2-4 minggu. Gejala yang timbul demam, ruam kemerahan, nyeri sendi dan limfadenopati. Tes serologi pada stadium ini biasanya negative. Tes serologi menjadi positif 4-12 minggu setelah infeksi dengan lebih dari 95% pasien serokonversi dalam waktu 6 bulan masa transmisi HIV. Selain itu dapat terjadi *persistent generalized lymphadenopathy* (PGL). Pembesaran kelenjar getah bening bersifat menetap, simetri dan keras. Progresivitas infeksi HIV menjadi AIDS tergantung pada jumlah virus dan karakteristik individu (WHO, 2004).

Karakteristik virus tergantung tipe dan sub tipe yaitu HIV-1 dan *certain* HIV-1 yang bersifat progresif cepat. Karakteristik individu yang bersifat progresif cepat adalah usia kurang dari 5 tahun, usia lebih dari 40 tahun, infeksi *concurrent* dan faktor genetik. Seiring dengan progresivitas infeksi HIV dan imunitas yang menurun jauh, pasien menjadi mudah terinfeksi seperti TB, pneumonia, herpes zoster, infeksi jamur kulit dan orofaring. Infeksi tersebut dapat timbul di semua stadium HIV. Beberapa pasien dapat timbul gejala konstitusional (demam tanpa diketahui etiologinya dan penurunan berat badan) yang dikenal dengan istilah *AIDS-related complex* (ARC). Selain itu terdapat gejala diare kronik dengan penurunan berat badan yang disebut *slim disease* (Womser, 2003; Gao, 2010).

Gejala klinis HIV merupakan gejala dan tanda infeksi virus akut dengan keadaan asimtomatis yang panjang hingga manifestasi AIDS berat. Menurut *World Health Organization* (WHO) 2007 membagi menjadi 4 stadium klinis HIV/AIDS (WHO, 2007) yaitu

1. Stadium 1:

Asimptomatik, *persistent generalized lymphadenopathy*.

2. Stadium 2:

Penurunan berat badan sedang (< 10% dari berat badan biasanya), infeksi saluran napas berulang (sinusitis, tonsilitis, bronkitis, otitis media, faringitis), herpes zoster, seilitis angular, ulserasi oral berulang, erupsi papular pruritik, dermatitis seboroik, infeksi jamur kuku.

3. Stadium 3:

Penurunan berat badan berat (> 10 % dari berat badan biasanya), diare kronik lebih dari 1 bulan, demam menetap yang etiologinya tidak diketahui (intermiten atau konstan > 1 bulan), kandidiasis oral persisten, leukoplakia oral, TB paru, infeksi bakteri berat (pneumonia, empiema, piomiositis, infeksi tulang atau persendian, meningitis, bakterimia)

4. Stadium 4:

TB ekstraparu, HIV *wasting syndrome*, pneumonia pneumocistis, infeksi berat pneumonia berulang, kandidiasis oral, sarkoma Kaposi, infeksi citomegalovirus, infeksi toksoplasma pada susunan saraf pusat, ensefalopati HIV, kriptokosis ekstra paru, infeksi virus herpes atau mukokutaneus lebih dari 1 bulan, *progressive multifocal leukoencephalopathy* (PML), kandidiasis esofagus, trakea, bronkus atau paru, limfoma, sarkoma kaposi, ensefalopati HIV, nefropati, kardiomiopati (WHO, 2007).

Menurut ketentuan WHO derajat dan berat penyakit HIV ditentukan melalui stadium klinik dan diagnosis AIDS ditegakkan apabila terdapat paling sedikit 2 gejala mayor dan 1 gejala minor. Gejala mayor adalah penurunan berat badan > 10% berat badan biasanya, diare kronik lebih dari satu bulan dan demam lebih dari satu bulan. Sedangkan gejala minor adalah batuk menetap lebih dari satu bulan, dermatitis generalisata, herpes zoster berulang, kandidiasis orofaringeal, limfadenopati generalisata dan herpes

simpleks. Apabila terdapat sarcoma Kaposi generalisata atau meningitis kriptokokal sudah dapat disebut AIDS (WHO, 2004).

3. Gambaran klinis mengarah infeksi HIV pada pasien TB

Deteksi dini HIV pada pasien TB harus dilaksanakan dengan baik dan telah diatur dalam *International Standar for Tuberculosis Care (ISTC) 2009* berdasarkan standar 14 bahwa uji HIV dan konseling harus direkomendasikan pada semua pasien yang menderita atau yang diduga menderita TB. Pemeriksaan ini merupakan bagian penting dari manajemen rutin bagi semua pasien di daerah dengan prevalensi infeksi HIV yang tinggi dalam populasi umum, pasien dengan gejala dan/atau tanda kondisi yang berhubungan HIV dan pasien dengan riwayat risiko tinggi terpajan HIV. Karena terdapat hubungan yang erat antara TB dan infeksi HIV, pada daerah dengan prevalens HIV yang tinggi pendekatan yang terintegrasi direkomendasikan untuk pencegahan dan penatalaksanaan kedua infeksi (PDPI, 2011). Tabel 1 akan ditampilkan gambaran klinis mengarah infeksi HIV pada pasien TB.

Kelompok pasien dengan risiko tinggi terpajan HIV adalah pengguna narkoba suntik, pekerja seks komersil, biseksual, homoseksual dan narapidana. Pemeriksaan laboratorium infeksi HIV berdasarkan deteksi antibodi terhadap HIV (anti HIV). Selain itu dapat dilakukan pemeriksaan virologi HIV baik deteksi materi genetik virus (DNA atau RNA virus)

maupun protein spesifik virus (HIV p24). Secara garis besar pemeriksaan laboratorium infeksi HIV dibagi menjadi pemeriksaan penyaring dan pemeriksaan konfirmasi. Pemeriksaan penyaring dilakukan metode *enzyme immunoassay* (EIA) atau *rapid test*. Sedangkan pemeriksaan konfirmasi dilakukan dengan metode *western blot* (WB). Pasien sugestif HIV apabila pada gambaran klinis ditemukan lesi di mulut luas dan disertai lesi lain serta pemeriksaan darah tepi ditemukan anemia, leukopenia dan trombositopenia yang tidak jelas penyebabnya (PNPK Kemenkes RI, 2011).

Tabel 1. Gambaran klinis mengarah ke infeksi

HIV pada pasien TB Riwayat penyakit dahulu	
- Penyakit seksual yang menular	
- Herpes zoster (shingles)	
- Infeksi bakteri yang berat atau berulang	
- Pneumonia baru atau kambuh	
Gejala	- Berat badan turun (> 10 kg atau > 20% dari berat biasanya)
- Diare (> 1 bulan)	
- Nyeri retrosternal waktu menelan	
- Rasa terbakar di kaki (<i>neuropathy</i>)	
Tanda	- Bekas herpes zoster
- Ruam kulit yang gatal	
- Sarkoma kaposi	
- Limfadenopati umum simetris	
- Kandidiasis oral	
- <i>Angular cheilitis</i>	
- <i>Oral hairy leukoplakia</i>	
- Infeksi berat pada gusi (<i>necrotizing gingivitis</i>)	
- <i>Persistent painful genital ulceration</i>	

Dikutip dari (WHO, 2004)

4. Gambaran klinis dan radiologis yang mengarah pada infeksi TB-HIV

Deteksi dini TB pada pasien HIV harus dilakukan dengan teliti dan diperlukan pengalaman praktisi. Diagnosis TB pada pasien HIV cukup sulit tergantung pada tingkat immunosupresi pada saat diagnosis ditegakkan. Apabila tingkat imunitas menurun tajam pada HIV maka manifestasi klinis TB juga akan mengalami perubahan sebab tubuh tidak dapat menghambat pertumbuhan dan penyebaran M.TB. Pada pasien HIV positif dengan jumlah sel CD4+ yang masih baik ($> 250 \text{ sel/mm}^3$) mempunyai gambaran TB sama dengan pasien dengan HIV negatif, sedangkan apabila jumlah sel CD4+ menurun akan memberikan gambaran atipikal. Pada pasien immunosupresi AIDS gambaran klinis TB cenderung tidak spesifik dengan gejala sistemik predominan yaitu keringat malam, demam pada malam hari, penurunan berat badan, pembesaran kelenjar getah bening generalisata dan insidens TB ekstraparu tinggi (WHO, 2019; Kemenkes RI, 2011). Pada tabel 2 di bawah ini akan ditampilkan dampak infeksi HIV pada gejala klinis TB.

Tabel 2. Dampak infeksi HIV pada gejala klinis TB

Gejala/tanda	HIV+ (%)	HIV - (%)
Sesak napas	97	81
Demam	79	62
Keringat malam	83	64
Penurunan berat badan	89	83
Diare	23	4
Hepatomegali	41	21
Splenomegali	40	15
Limfadenopati	35	13

Dikutip dari (WHO, 2004; PNKP Kemenkes RI, 2011)

Gambaran klinis TB secara umum diawali dengan batuk lebih dari 2-3 minggu, sedangkan TB pada pasien HIV/AIDS batuk bukan merupakan gejala umum. Pasien TB dengan HIV demam dan penurunan berat badan merupakan gejala yang penting. Penurunan berat badan pasien HIV lebih dari 10% dalam satu bulan disebut *slimming disease*. Studi di Brazil dilaporkan bahwa penurunan berat badan lebih banyak terjadi pada pasien dengan jumlah sel CD4+ < 200 sel/mm³. Batuk dengan durasi lebih dari 2-3 minggu termasuk dalam kriteria TB, tetapi suatu studi di Malawi melaporkan bahwa 53% pasien terinfeksi HIV menderita batuk < 3 minggu dan tidak respons dengan pemberian antibiotik oral ternyata menderita TB paru (UNAIDS, 2019). Pada tabel 3 di bawah ini akan ditampilkan gambaran klinis dan radiologis pada pasien koinfeksi TB-HIV.

Pemeriksaan sputum Basil Tahan Asam (BTA) merupakan dasar diagnosis TB paru pada pasien terinfeksi HIV. Hasil sputum BTA pada pasien koinfeksi TB-HIV tergantung tingkat immunosupresi. Sputum BTA pada infeksi HIV awal dengan immunosupresi minimal dan jumlah sel CD4+ relatif baik memberikan nilai positif (80%) sama seperti pada pasien HIV negative. Sputum BTA memberikan hasil negative pada infeksi HIV lanjut. Hal ini yang membuat sulit menegakkan diagnosis TB paru pada pasien HIV positif terutama pada stadium lanjut. Pemeriksaan biakan sputum BTA merupakan baku emas untuk mendiagnosis TB. Pada ODHA yang hasil pemeriksaan mikroskopik sputum BTA negatif, pemeriksaan biakan

sputum sangat dianjurkan karena hal ini dapat membantu diagnosis TB. Selain itu pemeriksaan biakan dan resistensi juga dilakukan untuk mengetahui MDR TB, karena pasien HIV merupakan salah satu faktor risiko MDR TB (Kemenkes RI, 2011).

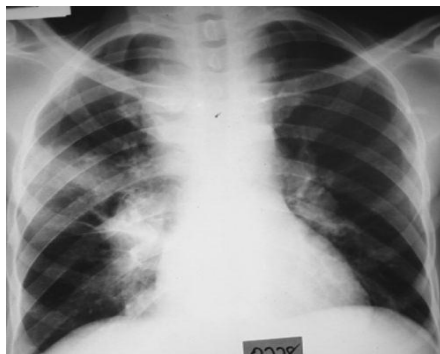
Tabel 3. Gambaran klinis dan radiologis koinfeksi TB-HIV

Karakteristik	Infeksi dini	
	HIV	Infeksi lanjut HIV
Jumlah sel CD4+	> 200 sel/mm ³	< 200 sel/mm ³
Manifestasi paru: ekstraparu	8:20	50:50
Gambaran klinis	TB post primer	TB primer
Gambaran radiologis:		
Limfadenopati intratoraks	Jarang	Sering
Keterlibatan lobus bawah	Jarang	Sering
Kavitas	Sering	Jarang
Infiltrat	Bagian atas	Bagian bawah, beberapa tempat atau milier
Adenopati hilus/mediastinum	Tidak ada	Ada
Efusi pleura	Tidak ada	Ada
Tes Tuberkulin anergi	Jarang	Sering
Sputum BTA positif	Sering positif	Sering negative

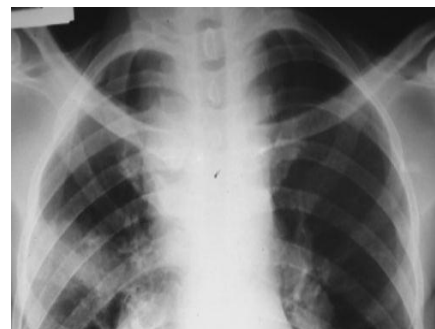
Dikutip dari (WHO, 2004;Kemenkes RI, 2011)

Gambaran foto toraks pasien TB-HIV bervariasi dalam hal lokasi, maupun bentuknya. Umumnya gambaran foto toraks pada TB terdapat di apeks, namun pada pasien TB-HIV tidak terletak di apeks pada stadium lanjut. Perubahan gambaran radiologis pasien koinfeksi TB-HIV tergantung jumlah sel CD4+. Pasien infeksi dini HIV jumlah sel CD4+ >200 sel/mm³ memberikan gambaran radiologis tipikal dengan ditandai konsolidasi di daerah apeks, segmen superior lobus atas dan segmen

superior lobus bawah disertai kavitas. Sementara pasien infeksi lanjut HIV dengan jumlah sel CD4+ < 200 sel/mm³ memberikan gambaran atipikal. Pada keadaan penurunan imunosupresi yang tajam dengan jumlah sel CD4+ yang sangat rendah akan terjadi bentuk TB diseminata atau milier (WHO, 2004/2007/2019). Pada gambar 2 akan ditampilkan gambaran foto toraks pada infeksi dini dan lanjut pada koinfeksi TB-HIV.



A



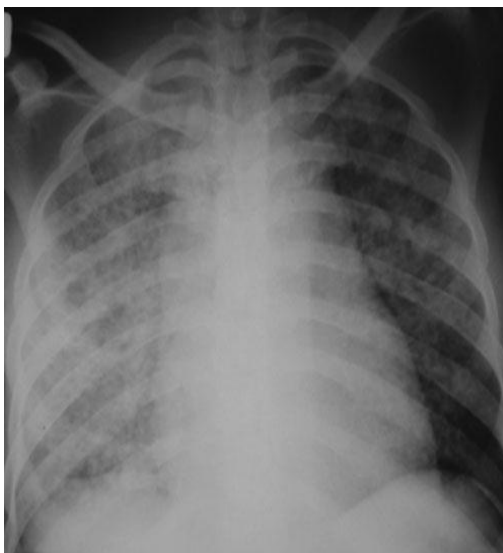
B

Gambar 2. A. Pasien koinfeksi TB-HIV dengan CD4+ 270 sel/mm³ dengan gambaran kavitas. B. pasien koinfeksi TB-HIV dengan CD4+ 173 sel/mm³ tampak pembesaran paratrakeal kanan, trakeobronkial dan kelenjar getah bening.

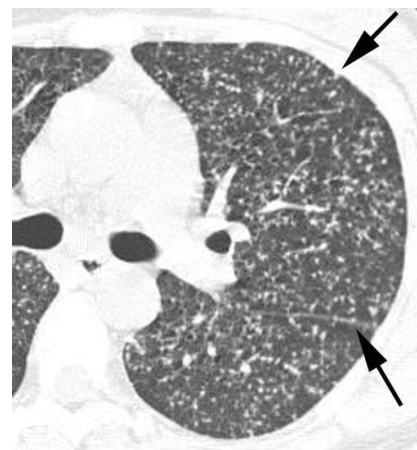
Dikutip dari (Kisembo et al, 2012)

Pasien TB dengan HIV positif perlu diwaspadai TB ekstraparu karena prevalensinya lebih sering dibanding TB dengan HIV negatif. Diagnosis pasti TB ekstraparu sangat kompleks dan sulit terutama di daerah dengan fasilitas terbatas. Diagnosis pasti TB ekstraparu dapat dilakukan dengan mengambil lesi dan pemeriksaan patologi untuk menemukan BTA dari

jaringan. Tuberkulosis ekstraparu dapat terjadi pada semua usia terutama anak kecil dan dewasa dengan HIV positif. Pada kasus TB dengan HIV sekitar 25% kasus merupakan TB ekstraparu. Berbagai bentuk TB ekstraparu dengan HIV adalah limadenopati, efusi pleura, efusi perikard, TB milier dan meningitis. Makin progresif tingkat imunodefisiensi maka manifestasi TB ekstraparu menjadi meningkat (WHO, 2007; Jeong et al., 2008).



A



B

Gambar 3. A. Gambaran TB milier pada pasien dengan CD4+ 40 sel/mm³. B. Pasien koinfeksi TB-HIV pada CTScan Toraks *lung window* potongan transversal tampak nodul kecil, uniform dan terdistribusi merata di kedua lapangan paru.

Dikutip dari (Kim et al, 2010)

Gejala klinis pasien TB ekstraparu dengan HIV pada umumnya merupakan gejala infeksi sistemik seperti demam, berkeringat, hepatosplenomegali dan diare. Pada sebagian besar kasus TB ekstraparu

pada pasien TB HIV yaitu kelenjar getah bening perifer (servikal, aksila, inguinal) dan kelenjar getah bening sentral (mediastinal, hilus, intraabdomen). Sedangkan yang termasuk kasus TB diseminata adalah TB serosa (pelura, perikard, peritoneal), manifestasi susunan saraf pusat (meningitis), abses jaringan lunak dan penyakit tulang. Penyebaran hematogen diseminata adalah TB milier dengan gambaran radiologis nodul kecil diameter 1-2 mm, uniform dan tersebar merata di kedua lapangan paru. Kasus ini sering terjadi pada pasien dengan imunokompromais yang sangat berat (WHO, 2004; Jeong et al., 2008). Gambaran TB milier dengan HIV positif pada foto toraks dan CT Scan dapat dilihat pada gambar 3.

Metode praktis yang digunakan dalam menilai foto toraks terutama pasien tuberkulosis adalah *NICE Scoring*, yang merupakan singkatan dari *Nodule, Infiltration/Consolidation, Cavity* dan *Ectasis*). Pertama, gambaran nodul tampak seperti bayangan bulat, tidak teratur, atau bercabang dengan diameter <1 cm. Kedua, terdapatnya infiltrasi (konsolidasi) terlihat sebagai bayangan homogen dengan bentuk tidak spesifik berukuran ≥ 1 cm. Ketiga, kavitas ditunjukkan sebagai bayangan annular dengan tebal ≥ 1 mm. Terakhir adalah *ectasis* yang diidentifikasi dengan bayangan *tramline* dan terdapat bukti penebalan dinding bronkial yang menunjukkan adanya bronkiektasis. Paru dipisahkan menjadi enam zona untuk menetapkan setiap lesi ke posisi tertentu yaitu zona kanan dan kiri atas dibatasi oleh karina, zona tengah kanan dan kiri antara karina dan vena pulmonalis bawah, serta zona kanan dan kiri bawah. Membagi setiap bidang paru

menjadi 3 zona sebenarnya telah menjadi metode yang digunakan dalam klasifikasi *International Labor Organization* (ILO) untuk mengklasifikasikan gambaran foto toraks pada pasien Pneumokoniosis. *NICE scoring* sendiri banyak digunakan pasien *Mycobacterium Avium Complex*. Gambaran foto toraks ini dapat mencerminkan derajat keparahan kerusakan paru. Untuk setiap area kerusakan paru, skor persentase diberikan sesuai area kerusakan paru, yaitu

1. Skor 0 yaitu 0%
2. Skor 1 yaitu lebih dari 0%, tetapi kurang dari 25%
3. Skor 2 yaitu 25% atau lebih, tetapi kurang dari 50%
4. Skor 3 yaitu 50% atau lebih tetapi kurang dari 75%
5. Skor 4 yaitu 75% atau lebih.

Soerdasono 2015 dalam disertasinya melakukan modifikasi Kurashima scoring untuk gambaran toraks pasien *Mycobacterium tuberculosis* yaitu

Tabel 4. Kriteria skoring lesi derajat keparahan penyakit paru pada foto toraks

Luasi Lesi (a)	Skor
Tidak ada lesi	0
Luas lesi < 50%	1
Luas lesi > 50%	2
Kavitas (b)	Skor
Tidak ada kavitas	0
Kavitas tunggal, diameter <2 cm	0.25
Kavitas tunggal, diameter 2-4 cm	0.5
Kavitas tunggal, diameter > 4 cm	1.0
Kavitas multipel, diameter terbesar < 2 cm	0.5
Kavitas multipel, diameter terbesar 2-4 cm	1.0
Kavitas multipel, diameter terbesar > 4 cm	2.0

(Kurashima et al.,2013)

Skor akhir derajat keparahan penyakit paru merupakan hasil penjumlahan skor masing-masing enam area paru (setiap area paru= a+b) dari tabel di atas, dengan kategori derajat keparahan penyakit TB paru sebagai tabel dibawah berikut:

Tabel 5. Kategori derajat keparahan ringan, sedang dan berat penyakit paru

Total skor (a)+(b) masing-masing 6 area paru	Kategori keparahan
≤ 2,5	Ringan
2,5-6	Sedang
≥ 6	Berat

(Kurashima et al.,2013)

D. Active Hexose Correlated Compound (AHCC®)

Active Hexose Correlated Compound adalah suplemen nutrisi yang merupakan senyawa yang dihasilkan dan diisolasi dari kultur miselia *basidiomycetes* dari genus shiitake (*Lentinula endodes*) yang mengandung campuran polisakarida, asam amino dan mineral (Suknikhom et al., 2017). Sekitar 74% AHCC® terdiri dari oligosakarida dan 20% diantaranya mengandung α -1,4-glukan yang diyakini dapat meningkatkan aktivitas biologis AHCC® (Sun et al., 2009). Alfa-glukan memiliki kemampuan untuk merangsang sistem fagositik, meningkatkan mekanisme pertahanan sistem imun secara umum, meningkatkan resistensi terhadap tumor dan secara

signifikan merangsang reaksi pertahanan terhadap infeksi (Novak and Vetvicka, 2008, 2009).

Secara umum, mekanisme AHCC[®] meliputi: (1) penurunan pembentukan tumor; (2) peningkatan resistensi terhadap infeksi bakteri dan virus; (3) peningkatan aktivitas sel pembunuh alami (Natural Killer; NK); (4) peningkatan fungsi sel dendritik; (5) peningkatan proliferasi sel T; (6) perubahan aktivitas sel T; dan (7) perubahan produksi sitokin (Sun et al, 2009; Ye et al, 2003). Mallet et al (2015), menggambarkan bahwa AHCC[®] adalah senyawa pemodulasi sistem imun, yang mengaktifkan kekebalan alamiah dengan mengikat pattern recognition receptors (PRRs) alamiah, seperti *Toll-Like Receptors* (TLRs). Ikatan ini berefek pada aktivitas sel NK ketika diinduksi oleh baik dengan adanya tumor aktif atau infeksi yang disebabkan oleh virus, untuk mengaktifkan kekebalan alamiah dengan mengikat PRR alamiah, seperti TLR.

Penelitian lain menunjukkan bahwa AHCC[®] mempengaruhi pengaturan *nuclear factors* dengan mengaktifkan NF- κ B. Aktivasi faktor ini telah terkait dengan produksi TNF- α , IL-1- β , IL-6 dan IL-8, diantara sitokin lainnya. Imunitas humoral ditingkatkan oleh AHCC[®], terutama antibodi IgG pada tikus muda rentan-WNV yang meningkatkan respon IgG dan IgM awal dan besarnya ekspansi $\gamma\alpha$ sel T. Banyak penelitian yang telah dilakukan untuk memastikan keamanan AHCC[®]. Dalam uji toksisitas dosis tunggal oral, nilai LD50 untuk tikus (dosis mematikan 50%) telah ditentukan lebih dari 12.500 mg/kg, dosis maksimum AHCC[®] yang dapat diberikan. Hasil yang diperoleh

tinggi bagi keselamatan telah dikonfirmasi, karena perubahan fisiologis dan biokimia tidak diamati dalam studi toksisitas dosis yang diberikan selama 4 bulan pada tikus dimana 2% atau 5% AHCC[®] diberikan ke dalam serbuk pakan.

Spierings et al. melakukan penelitian yang sesuai dengan studi keselamatan fase pertama AHCC[®] pada sukarelawan sehat. Dua puluh enam sukarelawan pria dan perempuan sehat (usia 18-61 tahun) diminta untuk mengonsumsi 9 gram AHCC[®] per hari, tiga kali dari asupan normal yang direkomendasikan selama 14 hari. Tidak ada efek samping serius yang diamati, dan penulis menyimpulkan bahwa AHCC[®] aman untuk digunakan sebagai makan praktik klinis.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa AHCC[®] memiliki efek anti-oksidatif, anti-inflamasi dan imunostimulan serta sifat hepatoprotektor yang telah diuji secara in vitro dan vivo. Hyangkyoung Kim et al. Dalam penelitiannya menunjukkan adanya pengaruh AHCC[®] terhadap kadar enzim hati setelah pemberian AHCC selama 12 minggu pada pasien yang mengalami gangguan akibat alkohol. *Active hexose correlated compound* juga memberikan efek yang menguntungkan pada penyakit kronis seperti kanker, dengan dosis AHCC[®] yang relative tinggi (3-6 gram/hari) yang biasanya dikonsumsi untuk jangka waktu yang lama. Studi in vitro AHCC lain juga telah menunjukkan bahwa AHCC[®] merangsang sel yang terlibat dalam respon imun, seperti monosit, dan secara bersamaan menekan respon inflamasi berlebih oleh sel-sel dalam sistem non-imun seperti

hepatosit yang merupakan keuntungan besar AHCC[®] dibandingkan dengan obat lain dan makanan fungsional dengan aktivitas imunostimulatori tunggal atau antiinflamasi. Hal di atas menunjukkan bahwa suplementasi AHCC[®] memberikan banyak efek yang bermanfaat baik pada hewan maupun manusia.

E. Pemeriksaan limfosit-T CD4+ dan CD8+

Salah satu sarana diagnosis dan pemeriksaan untuk mengetahui status imun dan pemantauan pengobatan adalah pemeriksaan limfosit-T CD4+ dan CD8+ (Cluster of Differentiation 4 and 8). Pemeriksaan jumlah limfosit-T CD4+ dan CD8+ dilakukan dengan metode *flowcytometry* di laboratorium PRODIA Makassar. Prinsip pemeriksaan adalah jika sampel darah utuh (whole blood) ditambah reagen, maka antibodi bertanda *fluorochrome* dalam reagen akan berikatan secara khas dengan antigen dipermukaan limfosit. Limfosit yang telah berikatan dengan antibody yang ditandai *fluorochrome* akan berfluoresensi bila terkena sinar laser, fluoresensi yang terjadi sebanding dengan jumlah sel yang ada.

Sampel darah untuk pemeriksaan jumlah limfosit-T CD4+ dan CD8+ masing-masing 3 mL darah vena dalam tabung EDTA (urutan tabung: plain/ttp merah kemudian EDTA/ungu). Sampel diserbasamakan dengan

cara membolak-balikkan tabung sebanyak 5-10 kali dengan stabilitas < 30 jam pada suhu kamar (20-25°C). Sampel akan ditolak jika terjadi lisis darah, darah membeku, atau ada bekuan darah setelah lebih dari 30 jam pengambilan.

Prosedur kerja subtype limfosit yaitu pemeriksaan dengan metode *flowcytometry* dengan reagen jenis *BD Multitest CD3/CD8+/CD4+5/CD4+* (50 tes) dengan TruCOUNT Tubes). Kontrol jenis CD Check Plus (Streck) dengan adjustor jenis BD CST&T Beads. Preparasi sampel/kontrol sebelum dianalisis, sampel/kontrol harus dipreparasi yang bertujuan untuk mewarnai sampel dengan antibodi monoklonal dan melisiskan sel darah merah menggunakan larutan hipotonik (FACS lysing solution) namun tetap menjaga kondisi leukosit. Adapun cara *staining control* atau sampel adalah pipet 20 µl BD Multitest CD3/CD8+/CD4+5/CD4+ reagent ke dalam tabung BD Trucount tube. Pipet 50 µl sampel/control ke dalam BD Trucount tube. Kemudian tutup BD Trucount tube dan vortex secara perlahan untuk homogenisasi selama 5 menit. Inkubasi ditempat gelap pada suhu ruang 2-25°C selama 15 menit. Tambahkan 450 µl 1xBD FACS *lysing solution* ke dalam BD *Trucount tube*. Tutup BD *Trucount tube* dan vortex secara perlahan untuk homogenisasi selama 5 menit. Inkubasi ditempat gelap pada suhu ruang 2-25°C selama 15 menit. Control/sampel siap untuk dianalisis dengan flow cytometer. Analisa dengan Facsvia yaitu masukkan Lot ID (bila diperlukan) dan siapkan worklist data pasien. letakkan sampel ke *Sample Injection Probe* (SIP) lalu klik RUN maka alat dan software akan otomatis

melakukan *gating cell*. Nilai normal limfosit T CD4+ absolut berkisar antara 404-1,612 sel/ μ l dengan nilai CD4+ persentase adalah 33-58%. Sementara nilai normal limfosit T-CD8+ absolut berkisar antara 220-1,129 sel/ μ l dengan nilai CD8+ persentase berkisar 13-39%. Rasio CD4+: CD8+ adalah 0,69-2,83.

F. Pemeriksaan IL-10 Plasma

Interleukin 10 (IL-10) merupakan sitokin yang telah diidentifikasi sebagai faktor penghambat sitokin . Interleukin 10 diproduksi oleh Th2, subset sel T CD4+ termasuk Th1 dan Th17, sel B , neutrophil, makrofag dan beberapa subset sel dendritik. Interleukin-10 dapat menghambat kemampuan sel myeloid seperti makrofag dan sel dendritik untuk mengaktifkan sel Th1, sehingga produksi sitokin dari Th1 dapat terhalang. Interleukin-10 juga dapat menghambat proses fagositosis dan eliminasi mikroba seperti M.TB dengan cara membatasi produksi intermediate oksigen dan nitrogen reaktif yang dimediasi oleh aktivasi IFN- γ . Interleukin-10 dapat menghambat pematangan fagosom sehingga memfasilitasi kelangsungan hidup dan perkembangan basil M.TB (Redford et al., 2011). Interleukin-10 terbukti menyebabkan penurunan terhadap sekresi dan transkripsi IL-8 yang berfungsi mengerahkan leukosit menuju formasi granuloma pada penyakit TB (Ameixa and Friedland, 2001).

Berbagai studi telah mengidentifikasi bahwa IL-10 berkorelasi dengan kerentanan terhadap tuberkulosis, baik pada manusia maupun hewan percobaan (mencit). Penderita tuberkulosis, IL-10 dapat ditemukan pada serum dan cairan bronkoalveolar. Interleukin-10 dianggap memungkinkan untuk menjadi biomarker klinis yang penting terhadap progresivitas penyakit (Beamer, 2008). Interleukin-10 merupakan sitokin T regulator yang memegang peranan utama selama stage kronik dan laten TB Paru. Produksi IL-10 tinggi selama infeksi yang memunculkan reaktivasi TB. Produksi yang berlebihan sitokin ini menyebabkan kegagalan untuk mengontrol infeksi. Banyak penelitian melaporkan peningkatan produksi IL-10 pada pasien TB aktif. Beberapa melaporkan peningkatan IL-10 plasma pada kontak dibandingkan dengan pasien TB. Penelitian di Taiwan melaporkan produksi IL-10 di plasma lebih tinggi pada pasien dibandingkan dengan kontrol. Sama pada penelitian ini didapatkan IL-10 tinggi pada pasien dibandingkan dengan control. Penelitian lain melaporkan bahwa IGRA negative menunjukkan kadar serum IL-10 tinggi dibandingkan IGRA positif pada pasien TB dan kontrol. Meskipun kadar IL-10 meningkat akan tetapi tidak progress pada infeksi. Alasannya, karena mungkin respon pro inflamasi tinggi TNF- α yang dapat menghambat produksi IL-10 yang melibatkan defens natural yang menyebabkan keseimbangan TH1-TH2 pada kontrol. Sementara produksi IL-10 tinggi pada pasien, menekan respons imun yang mengakibatkan keseimbangan tidak adekuat sitokin pro dan anti-inflamasi (Joshi dkk, 2015).

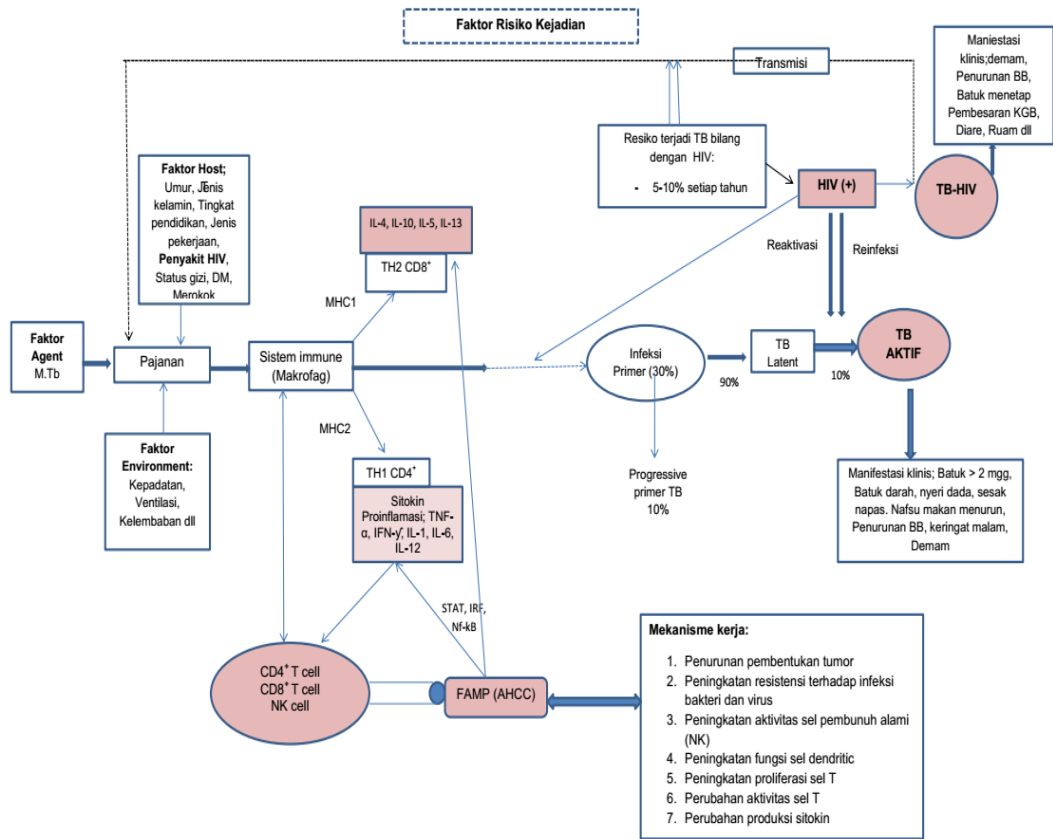
G. Pemeriksaan IL-6 Plasma

Selain IL-10, IL-6 juga memainkan peran regulasi tertentu yang dapat meningkatkan pertumbuhan M.TB di dalam makrofag. Jalur sintesis IL-6 merupakan salah satu mekanisme yang menghubungkan peradangan dengan proses terjadinya penyakit tersebut. Selain itu, bukti baru mengarah ke IL-6 sebagai salah satu mediator koordinasi langsung antara sistem kekebalan adaptif dan bawaan (Naugler dan Karin, 2007). Penelitian juga menunjukkan bahwa IL-6 diperlukan untuk induksi respon T-sel dan bahwa IL-4 dapat menekan induksi IFN- γ (Saunders et al; 2000). Menurut Sodenkamp et al. (2012) berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terhadap mencit yang diinfeksi M.tb diketahui bahwa ternyata IL-6 dan TNF secara terpisah dibutuhkan sebagai respon imun positif perlindungan terhadap infeksi M.TB.

Menurut Joshi dkk (2016), M.tb dan komponennya menunjukkan stimulasi phagosit mononuclear in vitro untuk melepaskan IL-6. Kemudian masuk ke dalam sirkulasi sistemik dan menyebabkan gejala demam, malaise dan penurunan berat badan. Sintesis sitokin ini dapat menginduksi agen infeksi dan sitokin lain seperti IL-1 dan TNF- α . Penelitian melaporkan bahwa sel mononuclear dari pasien TB aktif baru dapat mengatur sitokin pro inflamasi seperti IL-6. Pada penelitian ini, ditemukan serum level IL-6 tinggi pada pasien TB aktif dibandingkan kontrol. Penelitian lain juga melaporkan

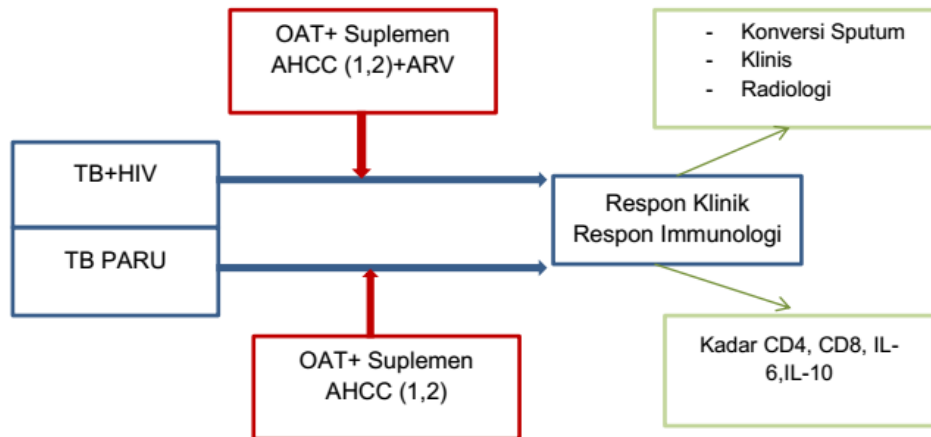
peningkatan IL-6 pada subjek TB aktif dibandingkan TB laten. Penelitian Asian menunjukkan konsentrasi IL-6 tinggi pada pasien TB dengan kavitas dibandingkan tanpa kavitas berdasarkan derajat keparahan penyakit paru. Peningkatan IL-6 pada pasien TB dibandingkan kontrol akibat pelepasan IL-6 kedalam sirkulasi selama fase awal infeksi yang menyebabkan gejala sistemik dan mengakibatkan level mungkin juga bervariasi tergantung gejala klinis pada pasien. seperti yang dinyatakan sebelumnya, produksi IL-6 sebagian besar berada dibawah kendali TNF- α dan IL-1, dan kemudian konsentrasinya dalam darah mungkin reflex produksi lokal sitokin ini di paru.

H. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

I. Kerangka Konsep



Keterangan:

Variabel bebas

=

Variabel antara

=

Variabel tergantung

=

Gambar 5. Kerangka Konsep

J. Hipotesis Penelitian

1. Respons klinis (keluhan klinis, foto toraks dan sputum BTA) pasien TB paru dan TB paru-HIV lebih baik setelah pemberian AHCC[®] dibandingkan plasebo.
2. Status imunologik (kadar CD4+, CD8+, IL-6 dan IL-10) pasien TB paru dan TB paru-HIV lebih perbaikan setelah pemberian AHCC[®] dibandingkan plasebo.
3. Terdapat hubungan antara respons klinis dengan perubahan status imunologik pasien TB paru dan TB paru-HIV sebelum dan setelah pemberian AHCC[®].

K. Definisi Operasional

1. Pasien tuberkulosis paru-HIV pada penelitian ini adalah pasien TB paru kasus baru yang terinfeksi HIV sudah mendapatkan OAT bulan ke-3 dan belum mendapatkan ARV.
2. Pasien TB paru pada penelitian ini adalah pasien TB paru kasus baru dengan BTA positif dan belum pernah mendapatkan OAT.
3. Pasien HIV pada penelitian ini adalah pasien HIV stadium II-III menurut standar WHO.

4. Keluhan klinis TB paru adalah batuk, batuk darah, demam, sesak napas, nafsu makan menurun, penurunan berat badan, mual dan muntah.
5. Konversi sputum adalah pasien TB paru dengan sputum BTA negative setelah selesai pengobatan TB paru fase intensif (bulan ke-3). Pemeriksaan sputum BTA diinterpretasikan berdasarkan kriteria International Union Against Tuberculosis (IUALTD) yaitu
 - Negatif (0) : BTA tidak ditemukan dalam 100-300 lapangan pandang
 - Scanty : BTA antara 1-9 batang pada 100 lapangan pandang , dilaporkan jumlah yang diketemukan saja (tuliskan scanty)
 - Positif 1 (1+) : 10-99 BTA/100 lapangan pandang
 - Positif 2 (2+): 1-10 BTA/lp diamati ± 50 lp
 - Positif 3 (3+): >10 BTA/satu lapangan pandang diamati ± 20 Lp
6. Foto toraks pada penelitian ini adalah gambaran foto toraks pasien TB Paru-HIV berdasarkan skoring lesi derajat keparahan/kerusakan paru (baseline, setelah 3 bulan dan 6 bulan). Derajat kerusakan paru diklasifikasikan dengan menggunakan *NICE Scoring System*. Penilaian ini dilakukan berdasarkan total lesi di 6 area paru meliputi 4 komponen yaitu *Nodule (N)*, *Infiltration or Consolidation (I)*, *Cavity (C)*, dan *Ectasis (E)* berdasarkan foto toraks di 3 area dari kedua sisi paru (misalnya 6 area dari kedua sisi paru). Pada penelitian ini derajat keparahan penyakit

paru berdasarkan foto toraks dimodifikasi dari derajat keparahan Kurashima dkk dibagi:

- <6 : derajat sedang/ringan
- ≥6 : derajat berat

7. Keluhan Klinis TB paru-HIV adalah sesak napas, demam, batuk, batuk darah, penurunan nafsu makan, penurunan berat badan, mual, muntah dan diare.

8. Respons Klinis adalah penilaian keseluruhan pasien yang meliputi keluhan klinis, pemeriksaan toraks dan sputum BTA. Respons klinis pada penelitian ini merupakan modifikasi dari skoring respons klinis Feleke dkk di Etiopian, Jorstad dkk, Datu dkk dan Hanifa dkk yang kemudian disesuaikan kebutuhan penelitian dan semua komponen skoring di uji validasi dan reliabilitas (lampiran 2). Skor respons klinis dibagi atas;

- 8-12: respons klinis baik
- <8: respons klinis kurang

9. Respon imunologiks pada penelitian ini adalah efek AHCC dan plasebo terhadap perubahan kadar CD4+, CD8+, IL-6 dan IL-10 (baseline, setelah bulan ke-3 dan 6).

10. Cluster of Differentiation 4 (CD4+) adalah

- Nilai normal CD4+ absolut adalah 404-1,612 dengan satuan sel/ μ l
- Nilai normal CD4+ persentase adalah 33-58 dengan satuan %

- Rasio CD4+:CD8+ adalah 0,69-2,83

11. Cluster of Differentiation 8 (CD8+) adalah

- Nilai normal CD8+ absolut adalah 220-1,129 dengan satuan sel/ μ l
- Nilai normal CD8+ persentase adalah 13-39 dengan satuan %

12. Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin pro inflamasi. Pemeriksaan dilakukan oleh Laboratorium prodia dengan reagens Human IL-6 HS standar. Rentang standar 0,156-10 pg/ml, limit deteksi: 0,031 pg/ml. Pengukuran penilaian adalah median dan rata-rata dengan satuan pg/ml.

13. Interleukin-10 (IL-10) adalah sitokin anti inflamasi. Pemeiksaan dilakukan oleh Laboratorium Prodia dengan reagens Human IL-10 HS standar. Rentang standar kalibrasi adalah 0,78-50 pg/ml, limit deteksi adalah 0,09 pg/ml. pengukuran penilaian adalah median dan rata-rata dengan satuan pg/ml.

14. Kapsul *Active Hexose Correlated Compound* (AHCC®) yang digunakan dalam penelitian ini dipasok oleh Amino Up Chemical Co., Ltd. (Sapporo, Jepang).

15. Kapsul plasebo yang digunakan dalam penelitian ini adalah kapsul yang berisi dextrin dan ekstrak malt.