**SKRIPSI**

**TAHUN 2023**

# ANALISIS HUBUNGAN KADAR CD4 DAN *VIRAL LOAD* DENGAN KEJADIAN INFEKSI TUBERKULOSIS PARU PADA PASIEN HIV/AIDS DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2022


**Nur Azizah Dariming**

**C011201113**


**Pembimbing:**

**Dr. dr. Risna Halim Mubin, Sp.PD., K-PTI, FINASIM**


**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**


**TAHUN 2023**

# ANALISIS HUBUNGAN KADAR CD4 DAN *VIRAL LOAD* DENGAN KEJADIAN INFEKSI TUBERKULOSIS PARU PADA PASIEN HIV/AIDS DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2022

**SKRIPSI**

Diajukan kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran

**Nur Azizah Dariming**
**C011201113**

**Pembimbing:**
**Dr. dr. Risna Halim Mubin, Sp.PD., K-PTI, FINASIM**
**NIP. 197505172008122002**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**
**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**
**TAHUN 2023**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Penelitian ini adalah ahsil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yan dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Nur Azizah Dariming

NIM : C011201113

Tanda Tangan :

Tanggal : 7 Desember 2023

Tulisan ini sudah di cek (beri tanda √)

| No. | Rincian yang harus di"cek" | |
|---|---|---|
| 1 | Menggunakan Bahasa Indonesia sesuai Ejaan Yang Disempurnakan | √ |
| 2 | Semua bahasa yang bukan Bahasa Indonesia sudah dimiringkan | √ |
| 3 | Gambar yang digunakan berhubungan dengan teks dan referensi disertakan | √ |
| 4 | Kalimat yang diambil sudah di paraphrasa sehingga strukturnya berbeda dari kalimat asalnya | √ |
| 5 | Referensi telah ditulis dengan benar | √ |
| 6 | Referensi yang digunakan adalah yang dipublikasi dalam 10 tahun terakhir | √ |
| 7 | Sumber referensi 70% berasal dari jurnal | √ |
| 8 | Kalimat tanpa tanda kutipan merupakan kalimat saya | √ |

**HALAMAN PENGESAHAN**

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar hasil di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul:

**"Analisis Hubungan Kadar CD4 dan *Viral Load* dengan Kejadian Infeksi Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2022"**

Hari/Tanggal : Kamis, 7 Desember 2023

Waktu : 12.30 WITA - Selesai

Tempat : Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas

Makassar, 7 Desember 2023

Mengetahui,

Pembimbing

**Dr. dr. Risna Halim Mubin, Sp.PD., K-PTI, FINASIM**

**NIP. 197505172008122002**



iv

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

| | |
|---|---|
| Nama | : Nur Azizah Dariming |
| NIM | : C0111201113 |
| Fakultas/Program Studi | : Kedokteran/Pendidikan Dokter Umum |
| Judul Skripsi | : Analisis Hubungan Kadar CD4 dan *Viral Load* dengan Kejadian Infeksi Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2022 |

**Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**

**DEWAN PENGUJI**

Pembimbing : Dr. dr. Risna Halim Mubin, Sp.PD., K-PTI, FINASIM (.....)

Penguji 1 : Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD., K-EMD (.....)

Penguji 2 : Dr. dr. Satriawan Abadi, Sp.PD., K-IC (.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 7 Desember 2023

**HALAMAN PENGESAHAN**

**SKRIPSI**

**"ANALISIS HUBUNGAN KADAR CD4 DAN *VIRAL LOAD* DENGAN KEJADIAN INFEKSI TUBERKULOSIS PARU PADA PASIEN HIV/AIDS DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2022"**

Disusun dan Diajukan Oleh

Nur Azizah Dariming

C011201113

Menyetutuji

Panitia Penguji

| No | Nama Penguji | Jabatan | Tanda Tangan |
|---|---|---|---|
| 1 | Dr. dr. Risna Halim Mubin, Sp.PD., K-PTI, FINASIM | Pembimbing | |
| 2 | Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD., K-EMD | Penguji 1 | |
| 3 | Dr. dr. Satriawan Abadi, Sp.PD., K-IC | Penguji 2 | |

Mengetahui,

Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med., Ph.D., Sp.GK(K)

NIP. 197008211999931001

Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

dr. Ririn Nislawati, M.Kes., Sp.M.

NIP. 19810118200912203



vi

**DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERANN**
**UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

TELAH DISETUJUI DICETAK DAN DIPERBANYAK

**Judul Skripsi:**

**"ANALISIS HUBUNGAN KADAR CD4 DAN *VIRAL LOAD* DENGAN KEJADIAN INFEKSI TUBERKULOSIS PARU PADA PASIEN HIV/AIDS DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2022"**

**Makassar, 7 Desember 2023**
**Pembimbing**

**Dr. dr. Risna Halim Mubin, Sp.PD., K-PTI, FINASIM**
**NIP. 197505172008122002**

## HALAMAN PERNYATAAN ANTIPLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini:

| | |
|---|---|
| Nama | : Nur Azizah Dariming |
| NIM | : C011201113 |
| Fakultas/Program Studi | : Kedokteran/Pendidikan Dokter |

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasikan atau belum dipublikasikan telah direferensikan sesuai ketentuan akademik.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 7 Desember 2023

Penulis

Nur Azizah Dariming
NIM C011201113



viii

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum warahmatullah wabarakatuh*

Puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadirat Allah Subhanahu wa ta'ala atas limpahan *rahmat, taufiq, hidayah,* dan *inayah*-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Analisis Hubungan Kadar CD4 dan *Viral Load* dengan Kejadian Infeksi Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2022". Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi dan sebagai syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) di Universitas Hasanuddin.

Dalam penyusunan dan penyelesaian skripsi ini, penulis banyak bimbingan, arahan, dan saran-saran dari berbagai pihak. Seraca khusus penulis mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga untuk kedua orang tua tercinta, motivasi penulis, Bapak Dariming dan Ibu Dra. Juminah atas doa-doa tulus yang dipanjatkan dan segala dukungan yang diberikan untuk penulis selama masa pendidikan dan khususnya penulisan skripsi ini. Kemudian, penulis juga menyampaikan terima kasih sedalam-dalamnya kepada:

1. Dr. dr. Risna Halim Mubin, Sp.PD., K-PTI, FINASIM selaku dosen pembimbing yang senantiasa memberikan bimbingan dan arahan dalam proses penyusunan skripsi ini.
2. Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD., K-EMD dan Dr. dr. Satriawan Abadi, Sp.PD., K-IC selaku penguji yang telah memberikan saran dan tanggapan mengenai skripsi ini.
3. Pihak DIKLIT, Kepala Instalasi Rekam Medik, dan Poli Metadhone HIV *Infection Center* RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan para staf yang telah membantu dalam proses pengambilan data selama penelitian ini.
4. Pimpinan dan para staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
5. Bagian depertemen ilmu penyakit dalam yang telah membantu segala kelengkapan administrasi sehingga dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini.

6. Saudara penulis, Kakak Maya dan Kakak Adri yang selalu memberikan doa dan segala macam dukungan kepada penulis.
7. Sahabat-sahabat penulis, Ayu, Arianti, Andida, Raihana, Dillah, Jannah, Jihan, Fathria, Aisyah, Alifiah, Firda, dan Widya yang terus mendukung dan membersamai selama pendidikan penulis.
8. Rekan-rekan yang penulis cintai, Najmi, Miftah, Dini, Iin, dan Mashita atas semangat dan nasihatnya agar penulis tetap berada di jalan yang Haq selama masa perkuliahan.
9. Semua pihak yang telah memberikan doa, masukan, dan dukungan dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik dari pembaca guna karya yang lebih baik selanjutnya.

Akhir kata, tiada kata yang patut penulis ucapkan selain doa semoga Allah senantiasa melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya.

*Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.*

Makassar, 7 Desember 2023

Penulis

**FAKULTAS KEDOKTERAN**
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**
**2023**
**Nur Azizah Dariming**
**Dr. dr. Risna Halim Mubin, Sp.PD., K-PTI, FINASIM**

# ANALISIS HUBUNGAN KADAR CD4 DAN *VIRAL LOAD* DENGAN KEJADIAN INFEKSI TUBERKULOSIS PARU PADA PASIEN HIV/AIDS DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2022

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Salah satu infeksi oportunistik yang dapat diderita dan banyak menyebabkan kematian pada pasien HIV/AIDS di Indonesia adalah tuberkulosis (TB) yaitu sekitar 40-50%. Perjalanan penyakit infeksi TB pada pasien HIV berkaitan erat dengan menurunnya imunitas tubuh, khususnya pada penurunan kadar CD4 dan peningkatan *plasma viral load*. Dalam penegakan diagnosis dan pengobatan kasus ini diperlukan pengetahuan mengenai kadar CD4 dan *viral load* HIV yang diduga sebagai faktor risiko terjadinya infeksi tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS tersebut. **Tujuan:** Mengetahui hubungan antara kadar CD4 dan *viral load* dengan kejadian infeksi tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2022**. Metode Penelitian:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan metode *cross sectional* untuk menganalisis hubungan kadar CD4 dan *viral load* pada pasien HIV/AIDS dengan kejadian infeksi tuberkulosis paru berdasarkan sekunder data rekam medik dari total sampel 54 orang. Analisis data menggunakan analisis univariat, bivariat *chi square* dan *fisher exact* serta multivariat regresi logistik. **Hasil:** Diketahui dari distribusi frekuensi pasien HIV/AIDS dirawat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2022 yang telah melakukan pemeriksaan CD4 dan *viral load* berjumlah 54 orang dan sebagian besar berjenis kelamin laki-laki, kelompok usia 25-49 tahun, belum kawin, pendidikan terakhir SLTA/Sederajat, kadar CD4 <350 $sel/mm^3$, *viral load* <1000 *copies*/mL, dan tanpa infeksi tuberkulosis paru. Diketahui adanya hubungan bermakna antara kadar CD4 dengan kejadian infeksi tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2022 (*p value*=0,01). Diketahui tidak adanya hubungan bermakna antara *viral load* dengan kejadian infeksi tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2022 (*p value*=1).

**Kata Kunci: CD4, *Viral Load,* HIV/AIDS, Infeksi Tuberkulosis Paru**

**FACULTY OF MEDICINE**
**HASANUDDIN UNIVERSITY**
**2023**
**Nur Azizah Dariming**
**Dr. dr. Risna Halim Mubin, Sp.PD., K-PTI, FINASIM**

# ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CD4 LEVELS AND VIRAL LOAD WITH THE OCCURRENCE OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN HIV/AIDS PATIENTS AT RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO IN 2022

## ABSTRACT

**Background:** One of the opportunistic infections that can be experienced and often leads to death in HIV/AIDS patients in Indonesia is tuberculosis (TB), accounting for approximately 40-50%. The course of TB infection in HIV patients is closely associated with the decline in the body's immune system, particularly with the reduction in CD4 levels and the increase in plasma viral load. In the diagnosis and treatment of these cases, knowledge about CD4 levels and HIV viral load is essential, as they are suspected to be risk factors for the occurrence of pulmonary tuberculosis infection in HIV/AIDS patients. **Objective:** To determine the relationship between CD4 levels and viral load with the incidence of pulmonary tuberculosis infection in HIV/AIDS patients at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo in 2022. **Research Method:** This study is an observational analytical study with a cross-sectional method aimed at analyzing the relationship between CD4 levels and viral load in HIV/AIDS patients with the occurrence of pulmonary tuberculosis infection based on secondary data from medical records of a total sample of 54 individuals. Data analysis involves univariate analysis, bivariate analysis using chi-square, Fisher's exact test, as well as multivariate logistic regression. **Results:** From the frequency distribution of HIV/AIDS patients admitted to RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo in 2022 who underwent CD4 and viral load examinations, it is known that there were 54 individuals, with the majority being male, in the age group of 25-49 years, unmarried, with last education level in high school, CD4 levels <350 cells/mm³, viral load <1000 copies/mL, and without pulmonary tuberculosis infection. It is known that there is a significant relationship between CD4 levels and the occurrence of pulmonary tuberculosis infection in HIV/AIDS patients at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo in 2022 (*p value*=0,01). And it is also known that there is no significant relationship between viral load and the occurrence of pulmonary tuberculosis infection in HIV/AIDS patients at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo in 2022 (*p value*=1).

**Keywords: CD4, Viral Load, HIV/AIDS, Pulmonary Tuberculosis infection.**

# DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL ..... i

HALAMAN PENGESAHAN..... **Error! Bookmark not defined.**

KATA PENGANTAR ..... ix

ABSTRAK ..... xi

DAFTAR ISI ..... xiii

DAFTAR TABEL ..... xviii

DAFTAR GAMBAR ..... xix

1.1 Latar Belakang..... 1

1.2 Rumusan Masalah ..... 4

1.3 TujuanPenelitian..... 5

1.3.1 Tujuan Umum ..... 5

1.3.2 Tujuan Khusus ..... 5

1.4 Manfaat Penelitian..... 5

1.4.1 Manfaat Klinis..... 5

1.4.2 Manfaat Akademis ..... 5

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA ..... 7

2.1 HIV/AIDS..... 7

2.1.1 Definisi..... 7

2.1.2 Patogenesis..... 7

2.1.3 Stadium Klinis..... 11

2.1.4 Diagnosis ..... 13
2.1.5 Penatalaksanaan ..... 14
2.2 Tuberkulosis Paru ..... 17
2.2.1 Definisi ..... 17
2.2.2 Faktor Risiko ..... 18
2.2.3 Patogenesis ..... 18
2.2.4 Gejala Klinis ..... 21
2.2.5 Diagnosis ..... 22
2.2.6 Penatalaksanaan ..... 26
2.3 Infeksi Oportunistik Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV ..... 28
2.3.1 Definisi ..... 28
2.3.2 Patogenesis ..... 28
2.3.3 Faktor Yang Mempengaruhi ..... 29
2.3.4 Gejala ..... 33
2.3.5 Diagnosis ..... 34
2.3.6 Penataksanaan ..... 36
2.4 Hubungan Kadar CD4 dan *Viral Load* terhadap Kejadian Infeksi Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV/AIDS ..... 37
2.4.1 Hubungan Kadar CD4 terhadap Kejadian Infeksi Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV/AIDS ..... 37

2.4.2 Hubungan *Viral Load* terhadap Kejadian Infeksi Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV/AIDS ..... 39
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN ..... 41
3.1 Kerangka Teori ..... 41
3.2 Kerangka Konsep ..... 42
3.3 Definisi Operasional ..... 42
3.4 Hipotesis ..... 44
BAB 4 METODE PENELITIAN ..... 45
4.1 Desain Penelitian ..... 45
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian ..... 45
4.2.1 Tempat Penelitian ..... 45
4.2.2 Waktu Penelitian ..... 45
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian ..... 45
4.3.1 Populasi Penelitian ..... 45
4.3.2 Sampel Penelitian ..... 45
4.3.3 Teknik Pengambilan Sampel ..... 46
4.4 Kriteria Seleksi ..... 46
4.4.1 Kriteria Inklusi ..... 46
4.4.2 Kriteria Ekslusi ..... 46
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian ..... 46
4.5.1 Jenis Data ..... 46
4.5.2 Instrumen Penelitian ..... 47

4.6 Manajemen Penelitian ..... 47
4.6.1 Pengumpulan data ..... 47
4.6.2 Rencana pengolahan data ..... 47
4.6.3 Analisis Data ..... 48
4.7 Etika Penelitian ..... 49
4.8 Alur Penelitian ..... 50
4.10 Anggaran Penelitian ..... 50
BAB 5 HASIL PENELITIAN ..... 51
5.1 Hasil Penelitian ..... 51
5.2 Karakteristik Sampel ..... 51
5.2.1 Distribusi Jenis Kelamin ..... 51
5.2.2 Distribusi Usia ..... 52
5.2.3 Distribusi Tingkat Pendidikan ..... 52
5.2.4 Distribusi Status Perkawinan ..... 53
5.2.5 Distribusi Kadar CD4 ..... 53
5.2.6 Distribusi Kadar *Viral Load* ..... 54
5.2.7 Distribusi Status Infeksi Tuberkulosis Paru ..... 54
5.3 Hubungan Kadar CD4 dengan Kejadian Infeksi Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV/AIDS ..... 55
5.4 Hubungan *Viral Load* dengan Kejadian Infeksi Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV/AIDS ..... 56

5.5 Hubungan Kadar CD4 dan *Viral load* dengan Kejadian Infeksi Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV/AIDS ..... 57
BAB 6 PEMBAHASAN ..... 59
6.1 Karakteristik Sampel ..... 59
6.2 Hubungan Kadar CD4 dengan Kejadian Infeksi Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV/AIDS ..... 66
6.3 Hubungan *Viral Load* dengan Kejadian Infeksi Tubekulosis Paru pada Pasien HIV/AIDS ..... 68
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN ..... 71
7.1 Kesimpulan ..... 71
7.2 Saran ..... 71
DAFTAR PUSTAKA ..... 73
LAMPIRAN ..... 83

## DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Terapi ARV Lini Pertama ..... 15

Tabel 2. 2 Terapi ARV Lini Kedua ..... 16

Tabel 2. 3 Terapi ARV Lini Ketiga ..... 17

Tabel 2. 4 Skor Hasil Temuan Pewarnaan BTA ..... 23

Tabel 2. 5 Penatalaksanaan Tuberkulosis ..... 27

Tabel 3. 1 Definisi Operasional ..... 42

Tabel 4. 2 Anggaran Penelitian ..... 50

Tabel 5. 1 Distribusi Frekuensi Sampel berdasarkan Jenis Kelamin ..... 51

Tabel 5. 2 Distribusi Frekuensi Sampel berdasarkan Usia ..... 52

Tabel 5. 3 Distribusi Frekuensi Sampel berdasarkan Tingkat Pendidikan ..... 52

Tabel 5. 4 Distribusi Frekuensi Sampel berdasarkan Status Perkawinan ..... 53

Tabel 5. 5 Distribusi Frekuensi Sampel berdasarkan Kadar CD4 ..... 53

Tabel 5. 6 Distribusi Frekuensi Sampel berdasarkan *Viral Load* ..... 54

Tabel 5. 7 Distribusi Frekuensi Sampel berdasarkan Status Infeksi Tuberkulosis Paru ..... 54

Tabel 5. 8 Analisis Hubungan Kadar CD4 dengan Kejadian Infeksi Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2022 ..... 55

Tabel 5. 9 Analisis Hubungan *Viral Load* dengan Kejadian Infeksi Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2022 ..... 56

Tabel 5. 10 *Full Model* Analisis Multivariat ..... 57

Tabel 5. 11 Model Akhir Analisis Multivariat ..... 58

# DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Siklus Hidup HIV ..... 8

Gambar 2. 2 Patogenesis TB Paru ..... 21

Gambar 2. 3 Alur Diagnosis TB ..... 25

Gambar 3. 1 Kerangka Teori ..... 41

Gambar 3. 2 Kerangka Konsep ..... 42

Gambar 4. 1 Alur Penelitian ..... 50

# BAB 1 PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

HIV atau *Human Immunodeficiency Virus* adalah virus yang dapat menyebabkan menurunnya mekanisme pertahanan tubuh manusia terhadap patogen oleh karena virus ini menyerang sel CD4 yang besar perannya dalam imunitas tubuh (Kemenkes RI, 2022). HIV dapat menginfeksi seseorang dengan cara kontak langsung dengan penderita melalui aktivitas seksual, penggunaan jarum suntik bersama, transfusi darah, dan menular dari ibu ke bayinya saat sedang hamil, melahirkan, dan menyusui. Timbulnya gejala AIDS atau *Acquired Immunodeficiency Syndrome* merupakan puncak dari penyakit ini (Justiz Vaillant dkk., 2022).

HIV/AIDS terus menjadi masalah kesehatan utama yang melanda beberapa negara di dunia. Beradasarkan data dari WHO tahun 2022, dilaporkan sebanyak 40,1 juta nyawa telah direnggut akibat terinfeksi HIV. Pada tahun 2021, dari 1,5 juta orang yang mengidap HIV, sekitar 650.000 orang meninggal dunia saat menderita penyakit ini (WHO, 2022). Di Indonesia, masalah HIV/AIDS terus mengalami peningkatan sejak 10 tahun terakhir. Pada Maret 2021, dilaporkan jumlah kasus HIV sebanyak 427.201 kasus, 36.902 kasus baru, dan 61.912 orang meninggal dunia. Provinsi Sulawesi Selatan menjadi penyumbang ke-9 tertinggi dari jumlah ODHIV (Orang dengan HIV) sampai dengan Maret 2022 yaitu sebanyak 13.137 orang (Kemenkes RI, 2022).

ODHIV stadium awal harus segera diberikan pengobatan ARV (*Anti Retroviral*) untuk mencegah HIV berakhir pada stadium AIDS sehingga diperlu dilakukan diagnosis sedini mungkin. ODHA (Orang dengan HIV/AIDS) memiliki imunitas tubuh yang sangat rendah sehingga risiko mengalami infeksi oportunistik sangat tinggi (Vaillant dkk., 2022). Selain karena tidak diberikan pengobatan, infeksi ini juga dapat muncul ketika pengobatan yang diberikan tidak adekuat (Kemenkes RI, 2019a).

Salah satu infeksi oportunistik yang dapat diderita dan banyak menyebabkan kematian pada ODHA di Indonesia adalah tuberkulosis (TB) yaitu sekitar 40-50% (Kemenkes RI, 2019a). ODHIV sangat rawan terinfeksi kuman TB (*Mycobacterium tuberculosis*) dan dapat memicu reaktifasi pada mereka yang sebelumnya menderita TB laten (Komrower & Thillai, 2015). Perkembangan kuman *Mycobacterium tuberculosis* pada tuberkulosis 15-21 kali lebih berisiko menjadi aktif pada ODHIV daripada orang tanpa infeksi HIV yang bertempat tinggal di wilayah yang sama. Namun berdasarkan data tahun 2019, sebanyak 44% kasus tuberkulosis pada ODHIV di dunia tidak terdiagnosis (WHO, 2020). Di tahun yang sama, dilaporkan 19.000 kasus termasuk TB-HIV dari 845.000 kasus TB di Indonesia (Kemenkes RI, 2021). Pada Januari sampai Juni 2016, ditemukan sebanyak 70 penderita HIV koinfeksi TB paru di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (Yusuf, 2017).

Perjalanan penyakit infeksi TB pada pasien HIV berkaitan erat dengan menurunnya imunitas tubuh, khususnya pada penurunan kadar CD4 dan *plasma viral load* yang tinggi (Baedowi dkk., 2020). Penurunan kadar CD4 akibat infeksi

HIV berkontribusi dalam meningkatnya risiko infeksi TB primer dan reaktifasi kuman TB pada kasus TB laten. Kadar CD4 merupakan komponen utama yang menjadi penanda keadaan imunosupresi pada pasien AIDS (Komrower & Thillai, 2015). CD4 berperan dalam sistem imunitas adaptif. Melalui sitokin yang diproduksi, CD4 memodulasi sel imun menuju ke lokasi terjadinya infeksi untuk melawan patogen yang menyerang (Chatzileontiadou dkk., 2020). Namun, pada masa infeksi, CD4 menjadi target sel yang memiliki reseptor dan koreseptor dari HIV (Zuckerman, 2013). Selama mekanisme infeksi terjadi, sel T naif juga mengalami penurunan secara progresif sehingga tidak bisa berproliferasi membentuk CD4 baru dan mengurangi waktu paruh dari CD4 (Komrower & Thillai, 2015).

Pasien dengan replikasi HIV yang tinggi tanpa pengobatan ARV memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami infeksi oportunistik TB dibandingkan pasien yang menjalani pengobatan ARV dengan kadar CD4 yang sama. *Viral load* HIV-RNA yang tinggi terjadi karena replikasi HIV terus menerus sehingga perlindungan terhadap perkembangan penyakit terganggu (Fenner dkk., 2017).

Studi yang dilakukan oleh A. Munisah Ramadhani dengan judul Faktor Risiko Terjadinya Ko-infeksi Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV/AIDS menyatakan bahwa pasien yang memiliki kadar CD4 <200 sel/mm$^3$ berisiko 7,17 kali mengalami ko-infeksi tuberkulosis paru dibandingkan dengan pasien dengan kadar CD4 ≥200 sel/mm$^3$ dan merupakan faktor yang bermakna (Ramadhani, 2021). Penelitian lain mengenai *viral load* dilakukan di Lampung tahun 2019 dengan judul Hubungan Jumlah *Viral Load* dengan Kejadian TBC pada Pasien

yang Mendapatkan Terapi ARV menyatakan bahwa pasien HIV yang memilki *viral load* ≥10.000 memiliki risiko 2,52 kali lebih tinggi untuk mengalami TB (Baedowi dkk., 2020).

Infeksi TB paru merupakan penyebab mortalitas pada pasien HIV/AIDS yang memerlukan diagnosis cepat dan penatalaksanan yang tepat. Dalam penegakan diagnosis dan pengobatan kasus ini diperlukan pengetahuan mengenai kadar CD4 dan *viral load* HIV sebagai faktor risiko terjadinya infeksi oportunistik tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS tersebut. Selain itu, penelitian mengenai analisi kadar CD4 dan *viral load* pada pasien dengan infeksi tuberkulosis paru masih jarang dilakukan di Kota Makassar. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti mengenai hubungan kadar CD4 dan *viral load* dengan kejadian infeksi tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2022.

**1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti mengajukan rumusan masalah, yaitu:

1. Apakah terdapat hubungan antara kadar CD4 dengan kejadian infeksi tuberkulosis paru pada Pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2022?
2. Apakah terdapat hubungan antara *viral load* dengan kejadian infeksi tuberkulosis paru pada Pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2022?

## 1.3 TujuanPenelitian

### 1. Tujuan Umum

Diketahuinya hubungan antara kadar CD4 dan *viral load* dengan kejadian infeksi tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2022.

### 2. Tujuan Khusus

1. Diketahuinya hubungan antara kadar CD4 dengan kejadian infeksi tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2022.
2. Diketahuinya hubungan antara *viral load* dengan kejadian infeksi tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2022.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan dalam upaya mencegah kejadian infeksi oportunistik tuberkulosis paru pada orang dengan HIV/AIDS.

### 1.4.2 Manfaat Akademis

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi sumbangsih khazanah ilmiah mengenai hubungan antara kadar CD4 dan *viral load* dengan kejadian infeksi oportunistik tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS.

2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi bagi pada akademisi yang ingin melanjutkan penelitian ini atau melakukan penelitian yang berhubungan dengan penelitian ini.

# BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

## 2.1 HIV/AIDS

### 2.1.1 Definisi

HIV atau *Human Immunodeficiency Virus* adalah virus yang dapat menyebabkan menurunnya mekanisme pertahanan tubuh manusia terhadap patogen oleh karena virus ini menyerang sel CD4 yang besar perannya dalam imunitas tubuh (Kemenkes RI, 2022). AIDS atau *Acquired Immunodeficiency Syndrome* merupakan puncak dari penyakit ini (Justiz Vaillant dkk., 2022). Subtipe HIV yang paling umum menginfeksi manusia adalah HIV-1.

HIV merupakan virus *ss*RNA dengan subtipe retrovirus. Karakteristik dari virus ini adalah periode inkubasinya yang lama sebelum manifestasi klinis muncul setelah infeksi terjadi. Virus HIV terdiri dari 9200 basa nukleotida yang ditutupi oleh enzim *reverse transcriptase, ribonuclease*, dan *integrase* pada *envelope* luar yang akan melekat pada sel pejamu. Pada *envelope*, terdapat antigen gp120 yang berfungsi untuk mengikat virus dengan reseptor CD4 sel target. Glikoprotein gp41 bersama gp120 terikat pada *envelope*.

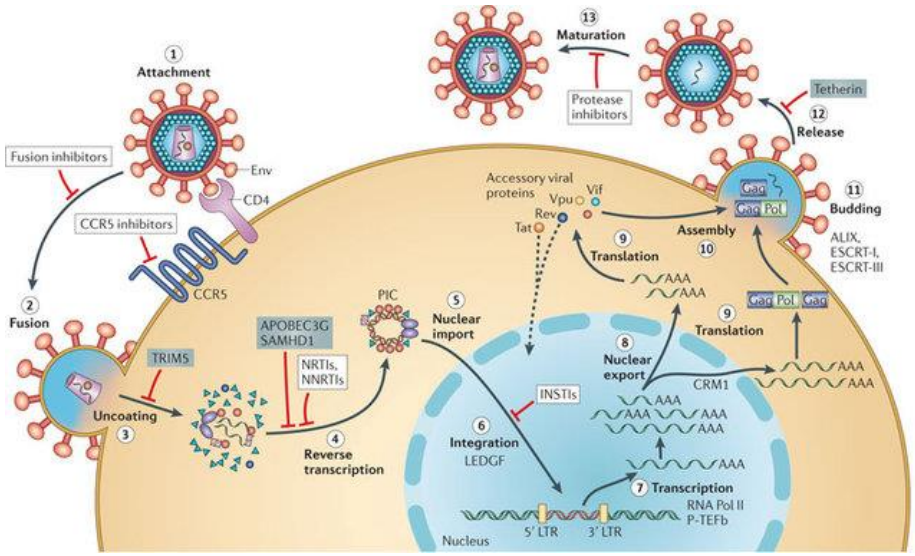
Secara umum, gen HIV mirip dengan gen retrovirus. Terdiri dari 3 gen utama yaitu, *gag*, *pol*, dan *env* yang berfungsi untuk mengkode komponen struktural virus, termasuk protein *envelope* dan enzim *reverse transcriptase* (Klatt, 2022).

### 2.1.2 Patogenesis

**a. Siklus Hidup HIV**

Siklus hidup HIV-1 terdiri dari 2 fase yaitu fase cepat dan fase lambat. Fase cepat adalah proses masuknya virus ke dalam sel pejamu dan integrasi dengan genomnya. Fase lambat adalah keadaan saat provirus terintegrasi sampai replikasi virus secara keseluruhan. Dalam siklus ini, terjadi banyak interaksi antara virus dan protein sel pejamu. Interaksi ini membantu replikasi virus, melibatkan pertahanan sel pejamu dan perlawanan virus (Oladipo dkk., 2015).

Virus HIV memiliki protein dalam jumlah kecil dan memiliki desain struktural yang mendukung virulensinya. Setelah masuk ke dalam sel pejamu, ssRNA akan diubah menjadi HIV DNA oleh enzim *reverse transcriptase* yang akan terintegrasi dengan DNA sel pejamu. Virus memanfaatkan enzim sel pejamu untuk transkripsi HIV, produksi protein virion dan, pelepasan virion yang matang (Deeks dkk., 2015).




**Gambar 2. 1 Siklus Hidup HIV**

*Sumber : Musumeci dkk., 2015*

Dalam proses masuknya virus, virus membutuhkan reseptor untuk HIV-1 yaitu CD4 yang terdapat pada permukaan limfosit T, monosit, makrofag dan sel dendritik. Selain itu, HIV juga membutuhkan ko-reseptor seperti reseptor kemokin CCR5 dan CXCR4. Sel yang paling sering menjadi target infeksi HIV-1 adalah limfosit T (Deeks dkk., 2015).

**b. Risiko Transmisi HIV**

HIV bisa ditransmisikan melalui cairan tubuh orang yang terinfeksi, seperti darah, ASI, semen dan cairan vagina. Selain itu juga bisa ditransmisikan melalui ibu ke bayi saat kehamilan, melahirkan, dan menyusui (WHO, 2022).

1. Transmisi HIV melalui Aktivitas Seksual

   Berdasarkan banyak studi, dilaporkan bahwa aktivitas seks melalui anal lebih berisiko terinfeksi HIV dibanding melalui vagina dan aktivitas seks vagina lebih berisiko daripada melalui aktivitas seks oral tanpa pelindung.

   Diprediksi bahwa transmisi HIV pada pasangan heteroseksual terjadi berdasarkan *plasma viral load*. Jika *plasma viral load* meningkat, maka kemungkinan terjadinya transmisi juga meningkat. Namun, belum diketahui secara pasti pada pasangan homoseksual (Paquette dkk., 2013).

2. Transmisi HIV pada Pengguna Obat-Obatan

   Penggunaan jarum suntik bersama saat menggunakan obat-obatan terutama dengan orang yang terinfeksi HIV. Penggunaan alat

suntik bersama dapat menyebabkan darah yang tertinggal di alat suntik bisa membawa virus HIV (CDC, 2018). Selain itu penggunaan obat-obatan terlarang juga meningkatkan perilaku seksual berisiko seperti melakukan seks tanpa pelindung berupa kondom atau obat-obatan untuk mencegah HIV (Paquette dkk., 2013).

3. Transmisi HIV melalui Ibu ke Bayi

HIV dapat ditransmisi melalui ibu ke bayi saat kehamilan, melahirkan, atau saat menyusui. Saat hamil, transmisi terjadi melalui plasenta. Saat melahirkan, transmisi terjadi saat terjadi kontak antara darah ibu, sekret servikovaginal, dan cairan amnion dengan bayi (Kemenkes RI, 2019). Transmisi ini disebut juga sebagai *perinatal transmission* yang merupakan penyebab paling sering pada anak menderita HIV sehingga perlu melakukan tes HIV dan tatalaksana HIV segera sebelum dan saat kehamilan (CDC, 2018).

**c. Respon Imun pada Infeksi HIV**

Respon awal adalah respon imun *innate* fase akut sehingga menekan *viral load*, pada hari berikutnya virus mulai bereplikasi, infeksi menyebar ke jaringan limfoid, makrofag jaringan mengaktifkan sel CD4 dalam *lymph node* dan terus meningkat kemudian masuk ke dalam darah. Pada fase ini, level HIV RNA dalam plasma berada di puncaknya (sekitar $10^6$-$10^7$ per ml). Setelah memuncak, level virus akan mulai menurun hingga 100 kali lipat dan mulai stabil disebut sebagai '*viral set point*'. Pasien dengan level *viral load set point* yang tinggi akan lebih mudah ke stadium AIDS, adapun

pasien dengan level *viral load set point* yang rendah, perjalanan penyakitnya lebih terkontrol.

CD8 spesifik HIV yang terinfeksi kemudian segera dibunuh oleh sel T dan tanggapan imunitas adaptif yang kuat terhadap HIV menyebabkan munculnya mutasi pada epitop kunci, yang akan mengarah pada mekanisme *escape*. Pada beberapa tipe HLA, contohnya individu dengan alel HLA-B27, respon imunnya lebih infektif oleh karena sel T spesifik HIVnya memiliki aviditas tinggi, polifungsionalitas, dan kapasitas untuk berproliferasi menghadapi mekanisme tersebut. Namun, pada hampir semua individu, terjadi penurunan kekuatan sel T spesifik HIV secara progresif ditandai dengan meningkatnya ekspresi *programmed death* 1 (PD-1) pada seluruh sel T dan sel T spesifik IV, serta hilangnya fungsi efektor (Maartens dkk., 2014).

Pada infeksi HIV-1 tahap akhir, terjadi peningkatan kematian CD4 oleh *program cell death*. Dengan demikian, regulasi imun seluler hilang dan mengakibatkan mudahnya seseorang mengalami infeksi oportunistik dan tumor terkait virus onkogenik pada tahap AIDS (Oladipo dkk., 2015).

### 2.1.3 Stadium Klinis

WHO *(World Health Organization)* telah mengeluarkan standarisasi untuk mengklasifikasikan infeksi HIV berdasarkan tanda dan gejala klinis yang ditemukan pada pasien. Terdapat 4 stadium klinis yaitu (Weinberg dkk., 2010),

1. Stadium Klinis 1

Pasien tidak bergejala, atau bisa mengalami limfadenopati generalisata persisten (setidaknya dua lokasi [tidak termasuk inguinal] selama lebih dari 6 bulan). Stadium ini dapat menetap selama beberapa tahun.

2. Stadium Klinis 2

   Pasien mulai bergejala ringan yaitu penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas dan infeksi pernapasan berulang (sinusitis, bronkitis, otitis media, dan faringitis), serta berbagai penyakit dermatologis (*flare* herpes zoster, angular chelitis, ulserasi oral berulang, erupsi pruritus papular, dermatitis seboroik, dan infeksi kuku jamur).

3. Stadium Klinis 3

   Pasien mulai bergejala sedang yaitu penurunan berat badan lebih dari 10% dari total berat badan, diare dan demam lebih dari 1 bulan tanpa sebab yang jelas, didiagnosis tuberkulosis paru 1 tahun terakhir, dan infeksi bakteri sistemik yang parah (pneumonia, pielonefritis, empiema, piomisitis, meningitis, infeksi tulang dan sendi, dan bakterimia). Masalah mukokutaneus (kandidiasis oral berulang, *Oral Hairy Leukoplakia*, stomatitis ulseratif nekrotikans akut, gingivitis, atau periodontitis) juga bisa terjadi pada tahap ini.

4. Stadium Klinis 4

   Stadium terakhir atau tahap AIDS. Pasien AIDS bisa mengalami *HIV wasting syndrome*, pneumositis pneumonia, pneumonia bakterial berat atau radiologis, tuberkulosis ekstraparu, HIV enselopati, toxoplasmosis sistem

saraf pusat, infeksi herpes simpleks kronik atau orolabial, kandidiasis esofageal, dan *Kaposi's* sarkoma.

Kondisi lain yang perlu dicurigai adalah infeksi sitomegalovirus (renitis atau infeksi organ selain hati, lien, atau nodus limfa), kriptokosis ekstraparu, infeksi mikosis yang menyebar (koksidiomikosis, penisilliosis, histoplasmosis), kriptosporidiosis, isosporiasis, infeksi *Mycobacterium* non tuberkulosis yang tidak menyebar, infeksi kandida (trakea, bronkus, atau paru-paru), infeksi herpes simpleks viseral, leukoenselopati multifokal progresif. Jika kondisi di atas ditemukan tanpa penyakit terdefinisi AIDS, harus dilakukan tes konfirmasi.

### 2.1.4 Diagnosis

Berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana HIV Tahun 2019, terdapat 2 jenis tes dalam mendiagnosis HIV yaitu dengan menggunakan metode pemeriksaan serologis dan pemeriksaan virologis (Kemenkes RI, 2019).

1. Metode Pemeriksaan Serologis

   Metode ini dilakukan dengan tujuan mendeteksi keberadaan antigen saja atau antigen dan antibodi. Ada 2 cara itu *rapid immunochromatography* (tes cepat) dan EIA (*enzym immunoassay*).

2. Metode Pemeriksaan Virologis

   Metode ini dilakukan tujuan mendeteksi DNA HIV dan RNA HIV. Terdapat pemeriksaan secara kualitatif dan kuantitatif. Di Indonesia,

pemeriksaan DNA HIV secara kualitatif biasanya digunakan untuk diagnosis HIV pada bayi.

Indikasi dilakukannya pemeriksaan virologis ini yaitu,

1) bayi berusia <18 bulan.
2) infeksi HIV primer.
3) kasus terminal dengan hasil pemeriksaan antibogi negatif.
4) konfirmasi hasil tidak dapat ditentukan (inkonklusif) atau konfirmasi untuk dua hasil laboratorium yang berbeda.

Pemeriksaan HIV dinyatakan positif apabila:

1) tiga hasil pemeriksaan serologis dengan reagen atau metode berbeda menunjukkan hasil reaktif, atau
2) pemeriksaan virologis terdeteksi HIV secara kuantitatif atau kualitatif.

### 2.1.5 Penatalaksanaan

Pengobatan terdiri dari kombinasi antiretroviral (ARV). ARV bekerja dengan cara menekan *viral load* dan dapat mencegah komplikasi HIV yaitu infeksi oportunistik dan beberapa jenis kanker (WHO, 2022).

1. Indikasi memulai terapi ARV

   Berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana HIV Tahun 2019, berikut indikasi dimulainya terapi ARV (Kemenkes RI, 2019) :

   a. Indikasi terapi ARV pada orang dewasa

Jika seseorang didiagnosis ODHA, terapi segera diberikan tanpa melihat stadium klinis atau hasil tes CD4. Pada ODHA yang hamil dan menyusui, ARC harus diberikan dan konsumsi dilanjutkan sampai seumur hidup.

b. Indikasi terapi ARV pada remaja (10-18 tahun)

Remaja (10-18 tahun) diberikan terapi ARV secara dini tanpa menunggu terjadi imunosupresi dan stadium klinis.

c. Indikasi terapi ARV pada anak usia <10 tahun

Anak usia <10 tahun diberikan terapi ARV secara dini tanpa menunggu terjadi imunosupresi dan stadium klinis.

2. Terapi ARV lini pertama

Terapi lini pertama ditujukan untuk pasien yang baru saja didiagnosis HIV dan belum melakukan terapi ARV sebelumnya (naif ARV). Terapi pada lini ini terdiri dari yaitu 2 NRTI (*nucleoside reverse-transcriptase inhibitors*) dan 1 NNRTI (*non-nucleoside reverse-transcriotase inhibitor*) atau PI (*protease inhibitor*) (Kemenkes RI, 2019).

**Tabel 2. 1 Terapi ARV Lini Pertama**

| Populasi Target | Pilihan yang direkomendasikan |
|---|---|
| Dewasa | TDF + 3TC (atau FTC) + EFV dalam bentuk KDT |
| Remaja (10-19 tahun) | TDF + 3TC (atau FTC) + EFV |
| Anak usia 3-19 tahun | AZT + 3CT + EFV atau ABC + 3TC |
| Anak usia <3 tahun | (ABC atau AZT) + 3TC + LPV/r |

*Sumber : Kemenkes RI, 2019*

3. Terapi ARV Lini Kedua

Terapi lini kedua ditujukan untuk pasien yang gagal terapi lini pertama. Terapi ini terdiri dari 2 NRTI (*nucleoside reverse-transcriptase inhibitors*) dan *boosted*-PI (*protease inhibitor*) (Kemenkes RI, 2019).

**Tabel 2. 2 Terapi ARV Lini Kedua**

| **Populasi Target** | **Pilihan yang direkomendasikan** | |
|---|---|---|
| | **Paduan terapi ARV lini pertama** | **Paduan terapi ARV lini kedua** |
| Dewasa dan remaja (≥ 10 tahun) | menggunakan AZT | TDF + 3TC (atau FTC) + LPV/r |
| | menggunakan TDF | AZT + 3TC + LPV/r |
| HIV dan ko-infeksi TB | menggunakan AZT | TDF + 3TC (Atau FTC) + LPR/r dosis ganda |
| | menggunakan TDF | AZT + 3TC + LPV/r dosis ganda |
| HIV dan ko-infeksi VHB | | AZT + TDF + 3TC (atau FTC) + LPV/r |
| Anak | ABC + 3TC + LPV/r | AZT + 3TC + EFV |
| | AZT + 3TC + LPV/r | ABC atau TDF + 3TC (atau FTC) + EFV |
| | ABC atau TDF + 3TC (atau FTC) AZT + 3TC + LPV/r | AZT + 3TC + LPV/r |

*Sumber : Kemenkes RI, 2019*

4. Terapi ARV Lini Ketiga

Terapi lini ketiga ditujukan untuk pasien yang gagal terapi di lini pertama dan kedua dengan NRTI, NNRTI, dan PI. Terapi ini terdiri dari kombinasi INSTI dan PI generasi kedua, dengan atau tanpa tambahan NRTI (Kemenkes RI, 2019).

**Tabel 2. 3 Terapi ARV Lini Ketiga**

| Populasi Target | Pilihan yang direkomendasikan | | |
|---|---|---|---|
| | **Paduan terapi ARV lini pertama** | **Paduan terapi ARV lini kedua** | **Paduan terapi ARV lini pertama** |
| Dewasa dan remaja (≥ 10 tahun) | 2 NRTI + EFV (atau NVP) | 2 NRTI + LPV/r | DRV/r + DTG±1-2 NRTI |
| Anak (0-10 tahun) | 2 NRTI + LPV/r | 2 NRTI + EFV | |
| | 2 NRTI + EFV (atau NVP) | 2 NRTI + LPV/r | |

*Sumber : Kemenkes RI, 2019*

## 2.2 Tuberkulosis Paru

### 2.2.1 Definisi

Tuberkulosis paru atau TB paru adalah penyakit pernapasan yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis* menyerang paru-paru dan dapat menyebar di organ luar paru-paru (Kemenkes RI, 2022). Organ luar paru-paru yang dapat terlibat yatiu kelenjar getah bening, kulit, tulang dan sendi, perikardial, saluran kemih dan kelamin, sistem saraf pusat, hati, serta saluran pencernaan (Adigun dkk., 2022).

*Mycobacterium tuberculosis* merupakan bakteri basil tahan asam yang berbentuk batang (Kemenkes RI, 2019). Bakteri ini bertransmisi melalui mikrodroplet aerosol (<2 *microns*) dari penderita aktif TB paru yang dapat menyebar saat batuk, bernyanyi, berteriak, dan bersin. Oleh karena itu, orang-orang yang terinfeksi biasanya tinggal bersama anggota keluarga atau kerabat

dekat yang menderita penyakit yang sama. Pajanan yang lama merupakan faktor risiko yang sangat berpengaruh dalam transmisi ini (Alzayer dkk., 2022).

### 2.2.2 Faktor Risiko

Berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis Tahun 2019, terdapat beberapa kelompok orang yang lebih mudah terinfeksi TB Paru yaitu (Kemenkes RI, 2019):

1. Penderita penyakit imunokompromains, seperti ODHA (Orang Dengan HIV/AIDS), hepatitis, leukemia, dan lain-lain
2. Konsumsi obat imunosupresan dalam jangka waktu yang lama
3. Perokok
4. Konsumsi alkohol tinggi
5. Anak (<5 tahun) dan orang lanjut usia
6. Terdapat kontak erat dengan penderita TB aktif dan infeksius
7. Bertempat di lokasi berisiko tinggi terinfeki tuberkulosis
8. Tenaga kesehatan

### 2.2.3 Patogenesis

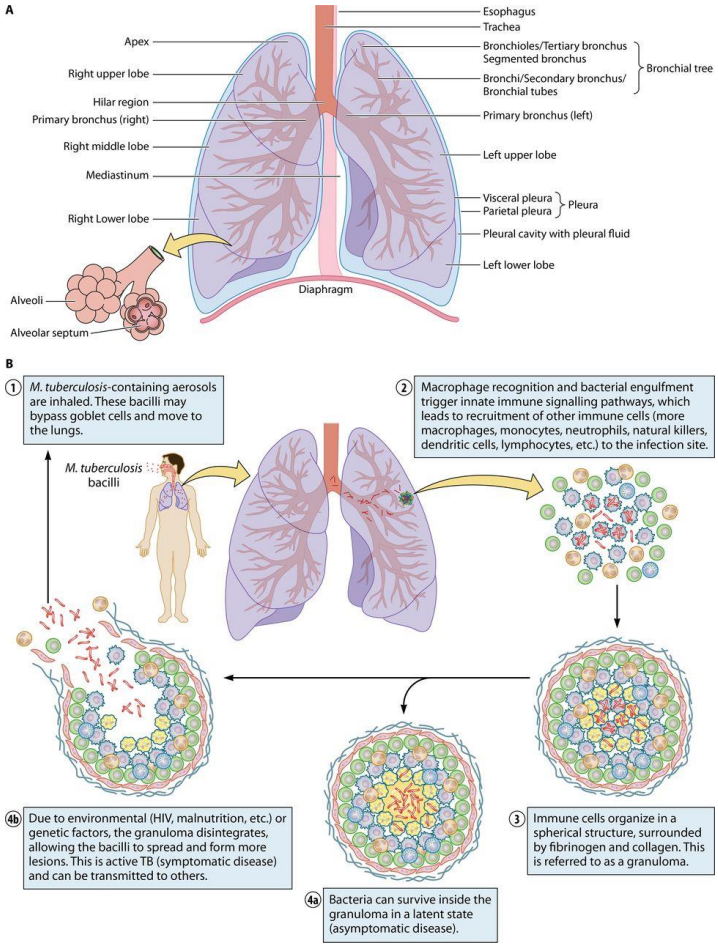
*Mycobacterium* masuk melalui inhalasi kemudian menginfeksi mukosa di saluran pernapasan. Kemampuan infeksi dari bakteri ini tergantung pada tingkat virulensi dari bakteri. *Mycobacterium* mengandung asam mikolat di dinding selnya yang merupakan faktor virulensi utama dan perannya sangat penting dalam infeksi ini (Alzayer dkk., 2022). Mukosa merupakan pertahanan tubuh pertama terhadap *Mycobacterium*. Sel goblet melindungi permukaan

saluran pernapasan dan mikrovili di mukosa menggangu masuknya bakteri. Selain itu mukosa juga kaya akan jaringan limfe. Pertama, bakteri akan ditangkap di NALT, jika gagal akan ditangkap di LALT, jika gagal lagi akan ditangkap di BALT, bakteri yang masih bertahan akan diteruskan ke sel M yang akan mendeteksi secara khusus dan mengikat bakteri. Setelah diikat, akan diteruskan ke makrofag dan sel dendritik yang ada di alveolus (Syafa'ah dkk., 2019).

*Mycobacterium* kemudian terikat dengan makrofag kemudian masuk ke dalam sel. Di dalam, lisosom bekerja untuk memfagosit bakteri sehingga terpecah menjadi molekul yang lebih kecil dan terjadi lisis. Namun, dalam banyak kasus, *Mycobacterium* merupakan bakteri tahan asam yang memiliki mekanisme pertahanan yang sangat kuat, bakteri ini mengeluarkan protein untuk menginhibisi kerja lisozim sehingga bisa bertahan dan berproliferasi dengan cepat di dalam sel. *Mycobacterium* dapat berproliferasi setiap 23-32 jam sekali di dalam makrofag. Jumlah bakteri dapat mencapai $10^3$-$10^4$ bakteri dalam waktu 2-12 minggu (Kemenkes RI, 2019).

Ketika makrofag gagal memfagosit, akan terjadi aktivasi *signaling pathway* NF-kB yang dapat menskeresi sitokin proinflamasi, kemokin, dan molekul antimikroba. Namun, ketika proses ini gagal, CD1 *restricted T cells* akan mengaktifkan MHC Kelas 1 untuk memulai jalur imunitas adaptif (Poladian dkk., 2023).

Saat jalur imunitas adaptif terjadi, APC mempresentasikan bakteri kepada sel T CD8 dan CD4 kemudian sel Th1, Th2, Th17, dan Th regulator akan teraktivasi dan berkumpul bersama sitokin proinflamasi mengelilingi bakteri di fokus infeksi dan membentuk granuloma yang disebut *ghon focus* (Adigun dkk., 2022). Kemudian bakteri menuju ke kelenjar limfe nodus yang mengandung banyak limfosit dan membentuk *ghon complex*. *Ghon complex* menghasilkan tampakan nekrosis kaseosa yang berfungsi untuk mencegah penyebaran infeksi oleh karena terjadi penurunan pasukan nutrisi dan oksigen yang dibutuhkan oleh bakteri ini. *Ghon complex* mengalami fiblolisis dan kalsifikasi membentuk *ranke complex* (Gaillard dkk., 2022). *Mycobacterium* sangat kuat dan keberadaannya masih bisa dipertahankan di dalam sel walaupun pasukan oksigen berkurang. Bakteri ini akan bertahan dalam bentuk infeksi laten yang secara klinis berupa *flu-like symptomps* atau bahkan tidak ada gejala. Namun, pada tes uji tuberkulin *skin test*, didapatkan reaksi positif (Kemenkes RI, 2019).




**Gambar 2. 2 Patogenesis TB Paru**

*Sumber : Laneke & Ilse, 2020*

Dalam keadaan imunitas tubuh mengalami penurunan secara drastis seperti menderita HIV atau pada orang usia lanjut, akan terjadi reaktivasi *ghon focus* dan bakteri menjadi lebih kuat, bakteri biasanya menuju ke lobus superior yang banyak mengandung oksigen melalui *system miliary TB* (Kemenkes RI, 2019).

### 2.2.4 Gejala Klinis

Frekuensi dari gejala tuberkulosis paru berbeda-beda tergantung jenis infeksi yang dialami pasien. Pasien dengan infeksi primer memiliki gejala

minimal bahkan tidak terlihat gejala apapun (M.Lyon dkk., 2017). Saat terjadi reaktivasi atau infeksi sekunder, pasien dapat menunjukkan gejala pernapasan berikut (Kemenkes RI, 2019):

1. Batuk ≥ 2 minggu
2. Batuk berdahak
3. Batuk berdahak bercampur darah
4. Dapat disertai nyeri dada
5. Sesak napas

Adapun gejala lain yang dapat menyertai yaitu:

1. Demam di sore hari
2. Menggigil
3. Bekeringat malam saat tidur
4. Penurunan berat badan
5. Malaise
6. Sakit kepala
7. Benjolan/luka nyeri (limfadenitis TB)

### 2.2.5 Diagnosis

Penegakan diagnosis tuberkulosis (TB) dilakukan dengan cara mengetahui keberadaan bakteri melalui spesimen dahak sewaktu dan pagi hari. Di fasilitas pelayanan kesehatan dengan laboratorium yang dipantau mutunya, TB dinyatakan positif jika pemeriksaan BTA positif minimal dari satu spesimen. Adapun di fasilitas pelayanan kesehatan dengan laboratorium yang tidak

terpantau mutunya, TB dinyatakan positif jika pemeriksaan BTA positif minimal dari dua spesimen (Kemenkes RI, 2019).

Pemeriksaan BTA dilakukan dengan teknik pewarnaan Ziehl-Neelsen. Hasil pewarnaan BTA (Basil Tahan Asam) akan terlihat berwarna merah dan sekitarnya berwarna biru (Kradin dkk., 2018).

**Tabel 2. 4 Skor Hasil Temuan Pewarnaan BTA**

| Temuan | Skor | Cara Penulisan |
|---|---|---|
| Tidak ditemukan BTA dalam 100 lapang pandang | Negatif | Negatif (NEG) |
| Ditemukan 1-9 BTA per 100 lapang pandang | Scanty | Jumlah BTA yang ditemukan/100 |
| Ditemukan 10-99 BTA per 100 lapang pandang | 1+ | 1+ |
| Ditemukan 1-10 BTA per lapang pandang (hitung minimal dalam 50 lapang pandang) | 2+ | 2+ |
| Ditemukan >10 BTA per lapang pandang (hitung minimal dalam 20 lapang pandang) | 3+ | 3+ |

*Sumber : Bhumbla, 2018*

Dalam mendiagnosis TB pada beberapa pasien, diperlukan pemeriksaan biakan dan uji kepekaan terhadap OAT (Obat Anti Tuberkulosis) minimal terhadap rifampisin dan isoniazid sehingga tepat dalam penentuan tata laksana. Pemeriksaan biakan dan uji kepekaan terhadap OAT ini dapat dilakukan dengan 2 metode (Kemenkes RI, 2019):

1. Uji Kepekaan Obat Metode Konvensional

Metode ini merupakan baku emas dalam penegakan diagnosis definitif TB. Media yang digunakan adalah *Lowenstein Jensen*/LW atau Ogawa (medium padat) dan *Mycobacterium growth indicator tube* (medium cair). Medium cair bekerja lebih cepat sekitar 4 minggu dari medium padat yaitu minimal 2 minggu.

2. Uji Diagnostik Cepat Molekular (TCM)

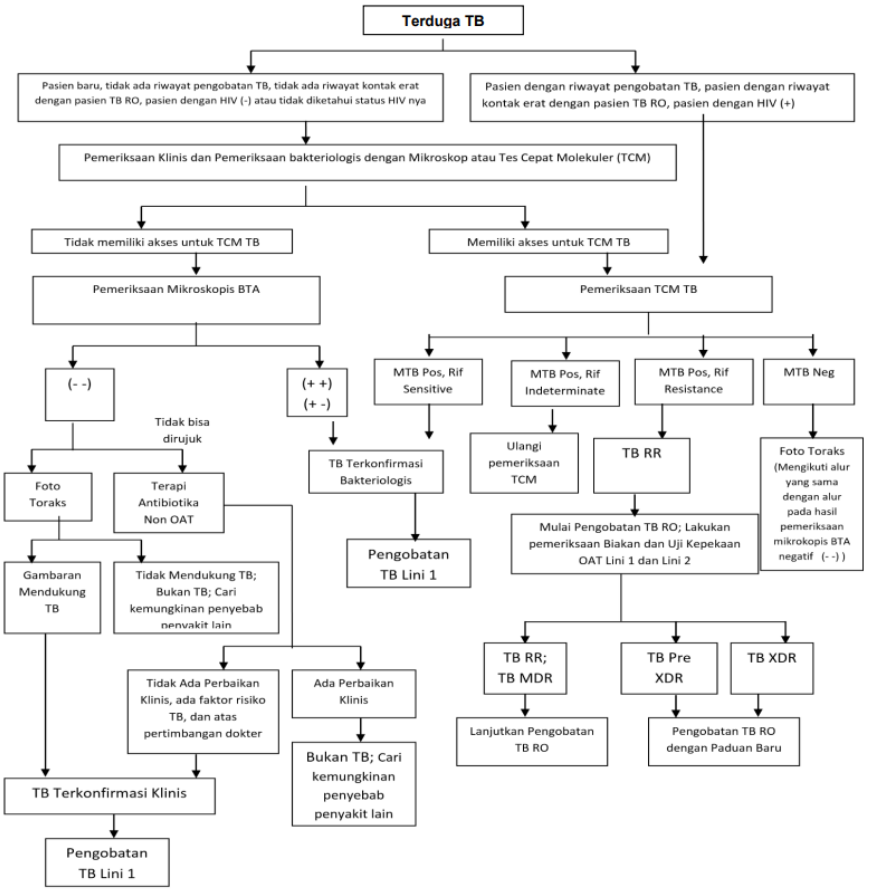
   Metode ini pelaksanaanya yang paling singkat di Indonesia. Tujuan metode ini adalah untuk mendeteksi DNA *Mycobacterium tuberculosis* (MT) dan membedakannya dengan *Mycobacterium* bukan penyebab tuberkulosis (NMT). Xpert MTB/Rif untuk mengetahui adanya resisten terhadap rifampisin dan SL-LPA (*second line line probe assay*) untuk mengetahui resistensi bakteri terhadap OAT lini kedua.

Kelompok pasien yang memerlukan pemeriksaan tersebut yaitu:

1. Semua pasien yang memiliki riwayat pengobatan menggunakan OAT, untuk mengetahui ada tidaknya resistensi terhadap pengobatan.
2. Pasien HIV dengan infeksi oportunistik tuberkulosis aktif khususnya yang tinggal di daerah dengan prevalensi resistensi obat TB yang tinggi.
3. Pasien TB aktif akibat terinfeksi dari penderita TB resistan obat.
4. Semua pasien yang tinggal di daerah dengan kasus resistan obat TB primer >3%
5. Pasien baru atau memiliki riwayat OAT dengan pemeriksaan sputum BTA positif pada akhir tahap intensif.

Pada keadaan tidak dapat memperoleh spesimen sputum dari pasien secara spontan, dapat dilakukan tindakan induksi untuk merangsang keluarnya sputum. Cara lain yang cukup invasif melalui bronkoskopi atau torakoskopi (Kemenkes RI, 2019).

Pasien terduga TB dengan hasil pemeriksaan mikroskopis BTA negatif atau pemeriksaan TCM negatif dilakukan pemeriksaan foto thoraks. Pasien tersebut disebut pasien TB terkonfirmasi klinis jika gambaran foto thoraksnya mendukung keberadaan penyakit TB (Kemenkes RI, 2019).




**Gambar 2. 3 Alur Diagnosis TB**

*Sumber : Kemenkes RI, 2019*

Dalam mendiagnosis pasien terduga TB baru terinfeksi, tidak ada riwayat pengobatan TB, tidak ada riwayat kontak erat dengan pasien TB resisten obat, atau tidak menderita HIV, perlu dilakukan pemeriksaan bakteriologis BTA menggunakan sampel dahak sewaktu dan pagi hari dan jika memiliki akses, dilakukan juga pemeriksaan TCM. Pasien positif TB jika salah satu dari dua kali pemeriksaan BTA positif dan pemeriksaan TCM positif *Mycobacterium tuberculosis*. Jika hasil pemeriksaan BTA atau TCM negatif, dilanjutkan pemeriksaan foto thoraks. Apabila hasil pemeriksaan foto thoraks menunjukkan gambaran TB, maka pasien didiagnosis TB terkonfirmasi klinis (Kemenkes RI, 2019). Pada radiologis thoraks dapat dijumpai abnormalitass parenkim paru yaitu nodul, konsolidasi, kavitas, pembesaran hilus, limfadenopati, fibrosis, granuloma, efusi pleura, dan berkurangnya volume paru akibat skar dan fibrosis (Koh dkk., 2010).

Adapun pasien terduga TB dengan riwayat pengobatan OAT, riwayat kontak erat dengan penderita TB resisten obat, atau positif HIV, tetap dilakukan pemeriksaan BTA dan TCM. Walaupun akses tidak mendukung, sampel harus dikirim ke fasilitas kesehatan untuk dilakukan pemeriksaan TCM untuk pengambilan keputusan tata laksana yang tepat (Kemenkes RI, 2019).

### 2.2.6 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan atau pengobatan TB terdiri dari 2 tahap dengan tujuan yang berbeda, yaitu:

a. Tahap intensif

Pada tahap ini, pasien mengonsumsi 4 jenis obat (Isoniazid, Rifampisain, Pirazinamid, dan Etambutol) setiap hari selama 2 bulan dengan tujuan untuk mereduksi jumlah bakteri yang menginfeksi dan bakteri yang dorman (Singer-Leshinsky, 2016).

b. Tahap lanjutan

Pada tahap ini, pasien mengonsumsi 2 jenis obat (Izoniazid, dan Rifampisin) 3 kali per minggu selama 4 bulan dengan tujuan untuk mengeradikasi sisa-sisa bakteri yang masih ada di dalam tubuh sehingga dapat mencegah terjadinya kekambuhan (Singer-Leshinsky, 2016).

**Tabel 2. 5 Penatalaksanaan Tuberkulosis**

| | **Tahap Intensif** | | **Tahap Lanjutan** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Dosis (mg/kgBB)** | **Maksimum (mg)** | **Dosis (mg/kgBB)** | **Maksimum (mg)** |
| Isoniazid (H) | 5 (4-6) | 300 | 10 (8-12) | 900 |
| Rifampisin (R) | 10 (8-12) | 600 | 10 (8-12) | 600 |
| Pirazinamid (Z) | 25 (20-30) | - | 35 (30-40) | - |
| Etambutol (E) | 15 (15-20) | - | 30 (25-35) | - |
| Streptomisin (S) | 15 (12-18) | - | 15 (12-18) | - |

*Sumber : Kemenkes RI, 2019*

Selama pemberian tata laksana, perlu untuk melakukan evaluasi pengobatan di akhir fase intensif, 1 bulan sebelum pengobatan berakhir (bulan ke-5), dan saat pengobatan berakhir (Kemenkes RI, 2019).

## 2.3 Infeksi Oportunistik Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV

### 2.3.1 Definisi

Infeksi oportunistik tuberkulosis paru pada pasien HIV merupakan salah satu penyakit ko-infeksi tersering pada pasien HIV yang berasal dari kuman *Mycobacterium tuberculosis* oleh karena meningkatnya kerentanan tubuh terhadap infeksi akibat kadar CD4 yang menurun (Vaillant dkk., 2022). Orang dengan HIV/AIDS 20 hingga 30 kali berpeluang terinfeksi kuman TB daripada orang yang tidak terinfeksi HIV (Trinh dkk., 2015). Di sisi lain, TB akan meningkatkan level dari replikasi, propagasi dan keragaman genetik virus HIV. Oleh karena itu, ko-infeksi ini menguntungkan untuk kedua patogen (Bell & Noursadeghi, 2018).

### 2.3.2 Patogenesis

Sebagian besar infeksi primer *M. tuberculosis* tidak langsung menimbulkan gejala pada penderita yang sehat. Pada infeksi primer granuloma terbentuk, yang terdiri atas kuman *M. tuberculosis* yang dikelilingi oleh makrofag. Pada akhirnya akan membentuk jaringan kolagen dan bakteri menjadi dorman (Mar'iyah & Zulkarnain, 2021). Keadaan imunodefisiensi merupakan faktor risiko terbesar orang terinfeksi TB primer dan berkembangnya kuman TB yang dorman menjadi aktif (Komrower & Thillai, 2015). Hal ini disebabkan oleh kegagalan sistem imun dalam menetralisir kuman TB (Silitonga & Kurniati, 2019).

Pada ODHA, terjadi penurunan sel imun secara drastis yang disebabkan oleh replikasi HIV yang terus menerus. Infeksi HIV pada sel-sel imun seperti sel T CD4, CD8, dan makrofag menyebabkan disfungsi dari kerja sel imun tersebut (Jacques dkk., 2016; Silitonga dan Kurniati, 2019). Infeksi HIV sebagian besar menyerang mukosa dan menyebar ke sel CD4 dan makrofag yang ada di granuloma. Sehingga terjadi penurunan kadar CD4 oleh karena apoptosis dan berakhir pada turunnya kemampuan granuloma untuk membatasi pertumbuhan dan penyebaran dari *Mycobacterium tuberculosis.* TB aktif berhubungan dengan tingginya *viral load* HIV di dalam darah dan cairan serebrospinal, dan peningkatan variasi genetik dari virus. Hal ini mungkin didorong oleh peningkatan replikasi HIV di tempat koinfeksi. Tingginya *viral load* dan aktivasi sistem imun dapat memicu imunosupresi dan koinfeksi *M. tuberculosis* dapat mempercepat ke stadium AIDS (Jalil dkk., 2017; Silitonga & Kurniati, 2019).

### 2.3.3 Faktor Yang Mempengaruhi

1. Jenis Kelamin

   Berdasarkan data Kementerian Kesahatan Republik Indonesia tahun 2021, menyebutkan bahwa proporsi kasus HIV dan AIDS pada laki-laki dua kali lipat lebih banyak daripada perempuan. Selain itu pada kasus TB, dilaporkan jumlah kasus pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan (Kemenkes RI, 2022). Data ini didukung oleh penelitan yang dilakukan oleh Andayani (2020) yang hasilnya menyatakan bahwa

risiko untuk terkena TB paru lebih tinggi pada jenis kelamin laki-laki sebesar 61,8% dan risiko terjadi TB paru lebih sedikit pada jenis kelamin perempuan sebesar 38,2% (Andayani, 2020).

2. Kadar Hb

Kadar Hb yang menurun dapat menyebabkan meningkatnya progresifitas penyakit HIV. Penelitian oleh Sylvani dkk. menunjukkan hasil yang bermankna terhadap hubungan antara kadar Hb dan insidensi koinfeksi HIV-TB bahwa 84,1% ODHA dengan TB menderita anemia dan 22,7% tidak menderita anemia (Sylvani dkk., 2020). Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian Ahmed dkk. bahwa ODHA dengan kadar Hb <11g/dL berisiko 2,31 kali berkembang menjadi TB dibanding ODHA dengan kadar Hb >11g/dL. Hal ini mungkin dihubungan dengan keadaan malnutrisi, efek samping terapi, infeksi oportunistik, dan stadium pada ODHA (Ahmed dkk., 2018).

3. Kadar CD4

Sel limfosit T CD4+ merupakan sel T *helper* dalam sistem imun yang berfungsi dalam membantu mengenali antigen mikroba yang dibawa oleh MHC Kelas II dan mensekresikan sitokin yang memiliki fungsi berbeda-beda dalam mengeradikasi patogen yang menginfeksi. Sel T *helper* CD4+ ini dibagi menjadi tiga subset berbeda berdasarkan sitokin yang dihasilkan yaitu sel Th1, sel Th2, dan sel Th17. Diferensiasi sel T *helper* CD4+ menjadi subset yang berbeda menujukkan bahwa sistem imun spesifik dalam memberikan respon

tergantung mikroba yang menginfeksi (Abbas dkk., 2016). Sel ini merupakan sel taget dari infeksi HIV karena memiliki reseptor yang dibutuhkan HIV untuk menginfeksi (Deeks dkk., 2015). Ketika kadar sel ini mengalami penurunan oleh karena infeksi khususnya infeksi HIV, mekanisme pertahanan tubuh akan kewalahan dalam menghadapi berbagai infeksi oportunistik, salah satunya adalah infeksi TB paru. Berdasarkan studi yang dilakukan di Ethiopia yang berada di urutan ketujuh negara dengan beban kasus infeksi TB dan HIV tertinggi di dunia menyatakan bahwa pasien dengan kadar sel limfosit T CD4+ < 200 sel/$mm^3$ berisiko 2 kali lebih tinggi dibandingkan pasien dengan kadar sel limfosit T CD4+ ≥200 sel/$mm^3$ (Mitku dkk., 2016). Hasil tersebut didukung oleh penelitian yang dilakukan di daerah Asia-Pasifik bahwa pasien dengan kadar sel CD4 <200 sel/$mm^3$ lebih mudah terinfeksi oleh TB paru yang bermanifestasi klinis berupa gambaran radiologi kavitas pada paru namun dengan gejala yang sering atipikal (Trinh dkk., 2015). Penelitian lain yang dilakukan oleh Pradipta dkk bahwa risiko terkena infeksi oportunistik TB paru 4,12 kali lebih besar pada pasien HIV dengan kadar CD4 <200 sel/$mm^3$ (Pradipta dkk., 2020).

4. *Viral Load*

*Viral load* merupakan jumlah virus HIV di dalam darah. Hasil pemeriksaan *viral load* akan dilaporkan dalam satuan kopi per mililiter

darah (*copies*/mm3). *Viral load* menjadi penanda progresifitas dari infeksi HIV yang telah digunakan selama bertahun-tahun dalam membantu pengelolaan dan pemantauan infeksi HIV (HIV.gov, 2022). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Zerdali dkk. menyatakan bahwa *viral load* yang tinggi dapat memicu terjadinya perkembangan penyakit TB. Hal ini mungkin disebabkan oleh replikasi HIV yang terus-menerus mempercepat hilangnya limfosit T CD4 sehingga risiko terinfeksi TB paru meningkat (Zerdali dkk., 2021). Sejalan dengan hasil penelitian dari Baedowi dkk bahwa pasien HIV yang memilki *viral load* ≥10.000 memiliki risiko 2,52 kali lebih tinggi untuk mengalami TB (Baedowi dkk., 2020).

5. Stadium Klinis HIV

Semakin lanjut stadium klinis yang diderita ODHA menunjukkan semakin menurunnya kapasitas imunitas sehingga menjadi faktor predisposisi terjadinya ko-infeksi TB paru (Ahmed dkk., 2018). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Pradipta dkk didapatkan hasil bahwa pasien yang berada di stadium III dan stadium IV berisiko 33,03 kali lebih tinggi untuk terkena infeksi TB (Pradipta dkk., 2020). Penelitian retrosprektif yang dilakukan di Ethiopia berkesimpulan bahwa pasien yang berada di stadium lanjut menurut WHO (stadium III dan IV) berisiko 2,84-3,07 kali lebih tinggi untuk terinfeksi TB dibandingkan ODHA pada stadium I dan II (Ahmed dkk., 2018).

6. Status Gizi

Penurunan status gizi pasien HIV dapat berperan dalam peningkatan risiko infeksi TB paru. Hal ini disebabkan oleh keadaan status gizi dapat mempengaruhi status imunologis pasien. Penjelasan yang mungkin adalah bahwa kategori BMI rendah adalah indikator proksi malnutrisi, dan malnutrisi pada pasien dengan HIV dikaitkan dengan peningkatan aktivitas katabolik, infeksi, kehilangan nafsu makan, dan penurunan asupan, yang selanjutnya meningkatkan risiko pengembangan infeksi oportunistik seperti TB. Penelitian oleh Ahmed dkk menunjukkan hasil bahwa ODHA dengan IMT <18,5 kg/$m^2$ berisiko 2,53 kali lebih tinggi berkembang menjadi TB daripada dengan IMT ≥ 18,5 kg/$m^2$ (Ahmed dkk, 2018).

### 2.3.4 Gejala

Beratnya koinfeksi dari HIV mempengaruhi ciri klinis dari TB. Semakin buruk imunitas pasien maka semakin parah gejala yang ditimbul (Kemenkes RI, 2019). Pasien HIV positif dengan jumlah sel T CD4+ dalam kisaran normal atau ≥200 biasanya masih menunjukkan gejala klasik TB paru. Sedangkan pada CD4+ <200 *M. tuberculosis* sering menyebabkan penyakit ektraparu yang meluas (Bell dan Noursadeghi, 2018). Gejala klasik TB yaitu batuk yang produktif (dapat disertai dahak bercampur darah maupun sesak nafas), hemoptisis, demam, keringat malam tanpa aktivitas dan/atau penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas. ODHA sudah dapat diduga menderita TB

jika saat ini mengalami gejala batuk walaupun kurang dari 2 minggu dan gejala-gejala lainnya. (Kemenkes RI, 2019).

### 2.3.5 Diagnosis

Diagnosis TB paru pada pasien HIV sangat penting dilakukan sedini mungkin agar prognosis ko-infeksi ini lebih baik (Kemenkes RI, 2019). Diagnosis dapat ditegakkan melalui beberapa pemeriksaan, yaitu:

1. Pemeriksaan Bakteriologis

   Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengetahui keberadaan bakteri *M. tuberculosis* sebagai basil tahan asam, dalam sputum atau dahak penderita pada pagi dan sewaktu pemeriksaan yang kemudian akan dilakukan pewarnaan Ziehl-Neelsen (Suárez dkk., 2019). Pemeriksaan dikatakan positif jika salah satu atau kedua sampel menunjukkan hasil adanya basil tahan asam (BTA). Sebaliknya, pemeriksaan dikatakan negatif jika kedua sampel sputum tidak menunjukkan adanya basil tahan asam (BTA) (Kemenkes RI, 2019). Namun, kekurangannnya adalah pemeriksaan ini tidak spesifik untuk mendeteksi *M. tuberculosis*, melainkan untuk basil tahan asam (Suárez dkk., 2019).

   ODHA dengan infeksi TB memiliki jumlah bakteri yang rendah pada sputumnya sehingga pemeriksaan TB konvensional seperti pemeriksaan BTA sering memberikan hasil yang negatif (Yang dkk., 2022). Oleh karena itu, berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana HIV, perlu dilakukan pemeriksaan

menggunakan tes cepat molekular (TCM) secara pararel bersama pemeriksaan BTA sputum (Kemenkes RI, 2019).

2. Gen Xpert MTB/RIF Assay

Pemeriksaan ini mengguanakan metode amplifikasi *protein chain reaction* (PCR) *real-time multiplex*. Pemeriksaan ini juga disebut tes cepat molekular (TCM) karena dapat merekognisi kuman *M. tuberculosis* dengan cepat dan menggunakan teknik DNA molekular (Acharya dkk., 2020). Bakteri dapat dideteksi dengan cepat yaitu sekitar 1 jam 45 menit (Kemenkes RI, 2019). Selain itu, pemeriksaan ini juga dapat mendeteksi adanya resistensi rifampisin pada bakteri (Acharya dkk., 2020). Oleh karena itu, pemeriksaan ini menjadi rekomendari tes diagnostik awal pada pasien HIV yang dicurigai mengalami ko-infeksi TB (Kemenkes RI, 2019).

3. Pemeriksaan Foto Toraks

Selain dengan pemeriksaan TCM, pemeriksaan radiologi foto toraks juga dapat membantu diagnosis TB pada ODHA dengan hasil pemeriksaan BTA sputum negatif. Pada stadium awal, gambaran foto toraks penderita TB pada ODHA dapat sama dengan gambaran foto torakas penderita TB tanpa HIV. Namun, pada stadium lanjut, gambaran bercak atau nodul infiltrat biasanya ditemukan di daerah basal paru berbeda sehingga dengan penderita TB tanpa HIV yang gambaran infiltranya seringkali ditemukan di apeks paru (Kemenkes RI, 2019).

Perlu diperhatikan bahwa, pemberian antibiotik tidak lagi menjadi alat bantu diagnosis TB paru pada ODHA oleh karena dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis dan pengobatan TB yang berujung pada prognosis penyakit yang buruk. Pemberian antibiotik hanya dapat diberikan jika terdapat infeksi bakteri selain atau tanpa *M. tuberculosis* (Kemenkes RI, 2019).

### 2.3.6 Penataksanaan

Menurut (ISTC), TB pada ODHA diberikan pengobatan dengan prinsip sama dengan pengobatan TB pada umumnya. Bagaimanapun status HIV dari pasien, OAT (Obat Anti Tuberkulosis) akan tetap efektif bekerja. Pengobatan TB dengan menggunakan terapi OAT lebih dahulu dilakukan untuk mengurangi angka kesakitan dan kematian (Kemenkes RI, 2019).

Sama dengan TB tanpa HIV, pemberian OAT pada pasien TB paru yang sebelumnya belum pernah mendapatkan pengobatan, diberikan OAT lini pertama selama 6 bulan yang terdiri dari 2 bulan fase intensif menggunakan 4 jenis obat (Isoniazid, Rifampisain, Pirazinamid, dan Etambutol) diminum setiap hari dan 4 bulan fase lanjutan menggunakan 2 jenis obat (Izoniazid, dan Rifampisin) 3 kali per minggu (Cahyawati, 2018). Adapun waktu dimulainya pengobatan menggunakan ARV (Anti Retroviral) berbeda berdasarkan kadar CD4nya. Pada pasien dengan kadar CD4 >50/$mm^3$ ARV diberikan setelah 2-8 minggu pertama setelah dimulainya pemberian OAT. Sedangkan pasien dengan kadar CD4 <50/$mm^3$ ARV diberikan setelah 2 minggu pertama setelah dimulainya terapi OAT (Yang dkk., 2022). ARV yang dianjurkan adalah

efavirenz yang merupakan golongan NNRTI karena memiliki interaksi yang lebih baik pada rifampisin dibading nevirapin (NVP) (Kemenkes RI, 2019).

Perlu diperhatikan bahwa keadaan imunitas pasien HIV dengan infeksi oportunistik TB sangat rendah sehingga memungkinkan adanya infeksi lain seperti hepatitis kronis dan lainnya (Kemenkes RI, 2019). Sehingga tidak menutup kemungkinan terjadi interaksi antarobat yang dapat menimbulkan *overlapping* efek samping obat, dan *immune reconstitution inflammatory syndrome* atau IRIS. Jika situasi ini terjadi, akan berakibat pada semakin lamanya durasi pengobatan sehingga berdampak pada kepatuhan pasien dalam mengikuti terapi (Cahyawati, 2018).

## 2.4 Hubungan Kadar CD4 dan *Viral Load* terhadap Kejadian Infeksi Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV/AIDS

### 2.4.1 Hubungan Kadar CD4 terhadap Kejadian Infeksi Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV/AIDS

CD4 merupakan molekul pada sel target yang menjadi tempat terikatnya glikoprotein *envelope* virus HIV sehinggga HIV bisa masuk ke dalam sel. Sel T CD4 merupakan target virus yang optimal karena HIV lebih efisien menginfeksi dan bereplikasi dalam sel ini. Infeksi HIV menyebabkan perubahan besar dalam homeostasis sel T karena terlibat dalam kerusakan struktur timus. Selain itu, HIV juga mengurangi input sel T CD4 naif ke kumpulan sel T naif perifer dibandingkan dengan individu yang tidak terinfeksi. Serta pada hampir semua kasus, hilangnya sel T CD4 disebabkan oleh apoptosis

yang merupakan mekanisme utama deplesi sel T CD4+ oleh karena terikatnya virus HIV di dalam sel (Vidya Vijayan dkk., 2017).

Jika pada keadaan deplesi kadar CD4 terjadi pajanan terhadap kuman *M. tuberculosis*, maka kontrol perkembangan dari infeksi ini tidak akan optimal. Saat menginfeksi paru-paru, seharusnya terjadi aktivasi dari makrofag alveolar dan sel-sel inflamasi menuju ke jaringan paru. Namun, proses ini tertunda oleh karena kurangnya hasil diferensiasi sel T CD4 ke jaringan paru-paru untuk memproduksi sitokin yang dapat menginduksi aktivasi makrofag dan melawan kuman TB. Sehingga, terjadi perluasan populasi dari *M. tuberculosis* di paru (Silitonga & Kurniati, 2019).

Berdasarkan studi yang dilakukan di Ethiopia yang berada di urutan ketujuh negara dengan beban kasus infeksi TB dan HIV tertinggi di dunia menyatakan bahwa pasien dengan kadar sel limfosit T CD4+ $<$ 200 sel/mm$^3$ berisiko 2 kali lebih tinggi dibandingkan pasien dengan kadar sel limfosit T CD4+ $\geq$200 sel/mm$^3$ (Mitku dkk., 2016). Hasil tersebut didukung oleh penelitian yang dilakukan di daerah Asia-Pasifik bahwa pasien dengan kadar sel CD4 <200 sel/mm$^3$ lebih mudah terinfeksi oleh TB paru yang bermanifestasi klinis berupa gambaran radiologi kavitas pada paru namun dengan gejala yang sering atipikal (Trinh dkk., 2015). Penelitian lain yang dilakukan oleh Pradipta dkk bahwa risiko terkena infeksi oportunistik TB paru 4,12 kali lebih besar pada pasien HIV dengan kadar CD4 <200 sel/mm$^3$ (Pradipta dkk., 2020).

### 2.4.2 Hubungan *Viral Load* terhadap Kejadian Infeksi Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV/AIDS

Respon awal adalah respon imun innate fase akut sehingga menekan *viral load*, pada hari berikutnya virus mulai bereplikasi, infeksi menyebar ke jaringan limfoid, makrofag jaringan mengaktifkan sel CD4 dalam *lymph node* dan terus meningkat kemudian masuk ke dalam darah. Pada fase ini, level HIV RNA dalam plasma berada di puncaknya (sekitar $10^6$-$10^7$ per ml). Setelah memuncak, level virus akan mulai menurun hingga 100 kali lipat dan mulai stabil disebut sebagai '*viral set point*'. Pasien dengan level *viral load set point* yang tinggi akan lebih mudah ke stadium AIDS, adapun pasien dengan level *viral load set point* yang rendah, perjalanan penyakitnya lebih terkontrol (Maartens, Celum and Lewin, 2014). Risiko aktivasi TB laten dan infeksi TB primer masih ada walaupun kadar CD4 pasien tinggi, diduga karena tingginya replikasi dari virus HIV. Tingginya *viral load* dan aktivasi sistem imun dapat memicu imunosupresi sehingga koinfeksi *M. tuberculosis* dapat mudah terjadi (Silitonga & Kurniati, 2019).

Adapun berdasarkan studi yang dilakukan oleh Zerdali dkk menyatakan bahwa *viral load* yang tinggi dapat memicu terjadinya perkembangan penyakit TB. Hal ini mungkin disebabkan oleh replikasi HIV yang terus-menerus mempercepat hilangnya limfosit T CD4 sehingga risiko terinfeksi TB paru meningkat (Zerdali dkk., 2021). Sejalan dengan hasil penelitian dari Baedowi

dkk bahwa pasien HIV yang memilki *viral load* ≥10.000 memiliki risiko 2,52 kali lebih tinggi untuk mengalami TB (Baedowi dkk., 2020).