

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

HIV/AIDS merupakan penyakit menular yang mengancam Indonesia dan banyak negara di dunia. *Human immunodeficiency virus* (HIV) adalah virus yang menginfeksi sel darah putih sehingga menurunkan kekebalan tubuh manusia. Infeksi ini juga menurunkan daya tahan tubuh sehingga rentan terhadap banyak penyakit lainnya. *Acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) merupakan sekelompok gejala penyakit yang terjadi karena kekebalan tubuh terganggu akibat infeksi HIV. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Menurut laporan tahunan UNAIDS Tahun 2020, di seluruh dunia terdapat 38 juta orang yang terinfeksi HIV/AIDS, dimana 1,7 juta orang di antaranya baru terinfeksi HIV/AIDS dan 690.000 orang telah meninggal. Populasi pengidap HIV terbesar di dunia adalah Afrika dengan 25,7 juta orang, disusul Asia Tenggara dengan 3,8 juta orang, dan Amerika dengan 3,5 juta orang. Pada saat yang sama, tingkat terendah terjadi di Pasifik Barat dengan 1,9 juta orang. Tingginya angka infeksi HIV di Asia Tenggara menuntut Indonesia untuk lebih waspada terhadap penyebaran dan penularan virus ini. (UNAIDS, 2021).

Perkembangan HIV/AIDS di Indonesia cenderung berfluktuasi. Data menunjukkan, selama 11 tahun terakhir, jumlah infeksi HIV di Indonesia cenderung meningkat dan mencapai puncaknya pada tahun 2019 dengan jumlah 50.282 kasus. Jumlah kasus AIDS tertinggi dalam 11 tahun terakhir tercatat pada tahun 2013 sebanyak 12.214 kasus, sedangkan perkiraan jumlah kasus sejak ditemukannya HIV pada tahun 1987 hingga Maret 2020 adalah sebanyak 511.955 kasus. Lima provinsi dengan jumlah infeksi HIV tertinggi adalah DKI Jakarta, Jawa Timur, Jawa Barat, dan Papua dan Jawa Tengah khususnya provinsi Sulawesi Selatan menempati urutan kedelapan dan merupakan provinsi kedua dengan jumlah kasus terbanyak di wilayah Indonesia Timur. (Kementerian Kesehatan RI, 2020). Jumlah kasus HIV/AIDS tertinggi di

Sulawesi Selatan terdapat di Kota Makassar dengan angka penularan 0,5 per 1000 penduduk per tahun. Data menunjukkan, sejak 2018 hingga 2020, jumlah penderita HIV/AIDS mencapai 9.871 orang. Khusus pada tahun 2020 mencapai 3.762 orang, dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 2777 orang dan perempuan sebanyak 985 orang. Hingga saat ini, perkiraan jumlah kasus HIV/AIDS terus mengalami peningkatan. (Dinkes Kota Makassar, 2020).

Penyakit HIV/AIDS merupakan penyakit yang perlu di waspadai HIV sebagai penyakit yang mengakibatkan penurunan kekebalan tubuh akan mendorong pasien untuk terkena infeksi lain. Penyakit penyerta yang sering diderita pasien HIV/AIDS adalah tuberkulosis (TB). World Health Organization (WHO) memperkirakan tuberkulosis merupakan penyebab kematian pada 13% pasien AIDS. Meskipun risiko infeksi TBC berkurang 70-90% pada pasien yang memakai ART, tuberkulosis masih menjadi penyebab utama kematian pada orang dengan HIV. (Muna & Widya, 2019).

Tuberkulosis adalah penyakit Infeksi langsung oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Koinfeksi TBC-HIV terjadi ketika seseorang menderita infeksi TBC aktif atau laten dan infeksi HIV. Orang dengan HIV 30 kali lebih mungkin terkena tuberkulosis dibandingkan orang tanpa HIV. Setiap infeksi, baik tuberkulosis atau infeksi HIV, mempercepat proses yang memperburuk penyakit lainnya. Infeksi HIV akan mempercepat perkembangan dari tuberkulosis laten menjadi tuberkulosis aktif, sedangkan infeksi tuberkulosis bakteri akan memperburuk kondisi orang yang terinfeksi HIV. (Mayer, 2010 dalam Cahyawati, 2018).

Menurut laporan UNAIDS, pada tahun 2018 terdapat 10 juta orang yang terinfeksi dengan HIV kasus tuberkulosis baru dan sekitar 9% di antaranya terjadi pada pasien terinfeksi HIV. Orang dengan HIV tanpa gejala TBC memerlukan profilaksis TBC, yang mengurangi risiko terkena TBC dan mengurangi angka kematian TBC/HIV sekitar 40%. Banyak kematian akibat tuberkulosis dan HIV terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, khususnya di Asia dan Afrika. (UNAIDS, 2020). Indonesia, salah satu negara di Asia, mencatat pada tahun 2018, jumlah kasus tuberkulosis

sebanyak 569.899 kasus, dimana sekitar 35% diantaranya tidak dilaporkan. Tercatat 10.174 kasus TBC dan HIV, kemudian meningkat menjadi 568.987 pada tahun 2019 dengan jumlah penderita TBC-HIV sebanyak 12.015 orang. (Kemenkes RI, 2020).

Jenis TB yang paling sering dijumpai pada penderita HIV/AIDS adalah TB Paru. TB dapat muncul pada infeksi HIV awal dengan CD4 median > 350 sel/ml. (Widiyanti, 2016). Kematian penderita TB pada ODHA sekitar 40-50% terutama pada TB paru dengan hasil pemeriksaan Bakteri Tahan Asam (BTA) negatif yang kemungkinan disebabkan karena keterlambatan diagnosis dan terapi TB. (Kemenkes RI, 2012). Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Penyakit Infeksi Prof. Dr. Sulianti Saroso Jakarta pada tahun 2015 ditemukan bahwa sebagian besar pasien Ko-infeksi TB memiliki lokasi anatomi TB di paru yaitu sebesar 74,6%. (Efendi, dkk. 2016).

Ko-infeksi TB-HIV dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti usia, jenis kelamin, kadar CD4, kadar hemoglobin, status gizi, dan stadium klinis. Penelitian yang dilakukan oleh Fitriani E. (2013) menyebutkan bahwa usia memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kejadian ko-infeksi TB-HIV dimana usia non produktif 3,2 kali lebih berisiko dibandingkan dengan usia produktif. Selain itu, jenis kelamin juga mempengaruhi kejadian ko-infeksi TB-HIV. Kelemu *et al.* (2013) dalam penelitiannya menyatakan bahwa jenis kelamin laki-laki 2,4 kali lebih berisiko dibandingkan perempuan.

Faktor lainnya yang mempengaruhi kejadian Ko-infeksi TB-HIV adalah Kadar CD4 dan stadium klinis. Penelitian yang dilakukan oleh Mitku *et al* (2016) menyatakan bahwa kadar CD4 memiliki pengaruh terhadap kejadian ko-infeksi TB-HIV, karena CD4 yang tidak normal menurunkan sistem kekebalan tubuh, sehingga memudahkan terkena berbagai infeksi oportunistik. Kadar CD4 yang rendah memiliki risiko 2 kali lebih memungkinkan untuk terkena TB. Hal ini sejalan dengan stadium klinis pasien. Pasien yang mempunyai gejala dan tanda stadium klinis 3 atau 4 biasanya mempunyai penurunan kekebalan tubuh yang berat dan tidak mempunyai cukup banyak sel

CD4 sehingga memudahkan terjadinya infeksi oportunistik. (Kemenkes RI, 2012).

Penelitian yang dilakukan oleh Kelemu *et al.* (2013) menyebutkan bahwa pasien dengan status gizi kurang memiliki risiko 5,4 kali lebih besar terhadap kejadian ko-infeksi TB-HIV dibandingkan dengan pasien dengan status gizi baik karena status gizi baik akan berkorelasi dengan peningkatan imunitas yang berfungsi sebagai penangkal infeksi. Risiko ini berkaitan dengan kadar hemoglobin (Hb). Penelitian Kufa (2011) menyebutkan bahwa pasien dengan kadar Hb <10g/dl meningkatkan kemungkinan sebesar 3 kali lipat terhadap terjadinya ko-infeksi TB-HIV. Hal ini disebabkan karena kondisi kadar Hb yang rendah dikaitkan dengan malnutrisi sehingga dapat memperberat kondisi defisiensi imun.

Penyakit ko-infeksi TB pada penderita HIV/AIDS menjadi masalah yang perlu diperhatikan dan ditangani dengan benar. Seperti yang diketahui, masalah penyakit ini tidak hanya melibatkan infeksi oleh agen penyakit berupa bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, namun juga dipengaruhi faktor determinan lainnya. Selain itu, penelitian mengenai ko-infeksi TB masih sangat terbatas dilakukan di Indonesia, termasuk di Kota Makassar. Maka dari itu peneliti tertarik untuk meneliti mengenai faktor risiko terjadinya ko-infeksi TB Paru pada pasien HIV/AIDS di salah satu rumah sakit yaitu RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah “Apa saja faktor risiko terjadinya ko-infeksi tuberkulosis pada pasien HIV/AIDS?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui faktor risiko terjadinya ko-infeksi Tuberkulosis Paru pada pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2021-2022.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui faktor risiko usia terhadap ko-infeksi Tuberkulosis Paru pada pasien HIV/AIDS.
- b. Mengetahui faktor risiko jenis kelamin terhadap ko-infeksi Tuberkulosis Paru pada pasien HIV/AIDS.
- c. Mengetahui faktor risiko kadar CD4 terhadap ko-infeksi Tuberkulosis Paru pada pasien HIV/AIDS.
- d. Mengetahui faktor risiko kadar Hb terhadap ko-infeksi Tuberkulosis Paru pada pasien HIV/AIDS.
- e. Mengetahui faktor risiko status gizi terhadap ko-infeksi Tuberkulosis Paru pada pasien HIV/AIDS.
- f. Mengetahui faktor risiko stadium klinis terhadap ko-infeksi Tuberkulosis Paru pada pasien HIV/AIDS.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Ilmiah

Hasil penelitian ini dapat memberikan referensi untuk membuat atau membandingkan dengan penelitian lain, terutama referensi terkait faktor risiko infeksi tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS yaitu usia, jenis kelamin, jumlah CD4, status klinis, status gizi, dan kadar hemoglobin.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar bagi tindak lanjut pemegang kebijakan berkaitan dengan pelayanan kesehatan yang memadai serta masyarakat dapat melakukan tindakan pencegahan dan pengobatan yang tepat terhadap penyakit ko-infeksi tuberkulosis paru.

1.4.3 Manfaat bagi Peneliti

Menambah pengetahuan dan pengalaman baru serta mengembangkan wawasan terkait faktor risiko terjadinya ko-infeksi tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS. Selain itu, dapat

menambah kajian penelitian dan inspirasi untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Umum Tentang HIV/AIDS

2.1.1. Definisi HIV/AIDS

HIV (*Human Immunodeficiency virus*) merupakan virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh, khususnya sel darah putih yang disebut sel CD4. Infeksi virus akan menyebabkan kerusakan progresif dari sistem kekebalan tubuh yang menyebabkan *defisiensi imun*. Jika jumlah CD4 <200 maka kekebalan tubuh melemah dan membuat seseorang lebih rentan terhadap infeksi seperti tuberkulosis dan beberapa jenis kanker (WHO, 2021).

HIV menyebabkan AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) yang merupakan sekumpulan gejala penyakit yang terjadi karena kerusakan sistem imunitas tubuh limfosit T disebabkan karena HIV. Akibatnya, orang yang terinfeksi menjadi rentan terhadap penyakit yang dikenal sebagai infeksi oportunistik (IO) karena rusaknya sistem imunitas, dan sepanjang hidupnya akan menjadi infeksius sehingga dapat menularkan virus melalui cairan tubuh selama tidak mendapatkan terapi Anti Retroviral (ARV) (Kummar *et al*, 2015).

AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) didefinisikan sebagai bentuk paling berat dalam rangkaian penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus HIV (*Human Immuno-deficiency Virus*). Virus ini menginfeksi limfosit T yang membawa antigen CD4 (sel T CD4⁺) yang bertugas mengoordinasikan banyak fungsi imunologis. Kerusakan sel ini akan mengganggu imunitas yang dimediasi oleh sel tubuh dan imunitas humoral serta bahkan fungsi autoimunnya (Berek, 2018).

2.1.2. Patogenesis HIV/AIDS

Infeksi HIV adalah virus sitopatik, termasuk dalam famili

Retroviridae, subfamili *Lentivirinae*. Genus *Lentivirus*. HIV berbeda dalam struktur dari retrovirus lainnya. Virion HIV berdiameter ~100 nm, dengan berat molekul 9.7 kb (*kilobase*). Wilayah terdalamnya terdiri dari inti berbentuk kerucut yang mencakup dua salinan genom ss RNA, enzim *reverse transcriptase*, integrase dan protease, beberapa protein minor, dan protein inti utama. Genom HIV mengodekan 16 protein virus yang memainkan peran penting selama siklus hidupnya (Li *et al.*, 2016).

HIV masuk ke dalam tubuh manusia melalui berbagai cara, yaitu secara vertikal (ibu ke janin), horizontal (transfusi darah dan cairan tubuh), dan seksual. HIV dapat mencapai sirkulasi sistemik secara langsung dengan diperantarai benda tajam yang mampu menembus dinding pembuluh darah atau secara tidak langsung melalui kulit dan mukosa yang tidak intak seperti yang terjadi pada kontak seksual. Setelah sampai dalam sirkulasi sistemik, 4–11 hari sejak paparan pertama HIV dapat dideteksi di dalam darah (Nasronudin, 2014).

Proses infeksi dimulai dengan pengikatan (*attachment and binding*) gp120 dengan molekul reseptor pada permukaan sel target (kemokin CCR5 / CXCR4 pada CD4). Selanjutnya inti virus masuk ke dalam sel dan terjadi fusi membran sel dengan *envelope* virus. RNA virus mengalami transkripsi balik menjadi DNA oleh enzim RTase, disebut *complimentary* DNA (DNA untai tunggal), berlanjut menjadi DNA untai ganda (*double stranded* DNA / dsDNA) kemudian dsDNA dibawa ke inti sel. Di inti akan terjadi integrasi dsDNA virus dengan kromosom DNA sel, dimediasi enzim *integrase*. DNA integrasi akan mencetak mRNA dengan bantuan enzim *polymerase*. Selanjutnya mRNA akan ditranslasi menjadi komponen virus baru di dalam sitoplasma sel yang terinfeksi virus. Komponen- komponen virus akan ditransportasi ke membran plasma dan disinilah akan terjadi perakitan menjadi virus HIV baru

yang masih *immature*, *budding* dan selanjutnya mengalami proteolisis oleh protease menjadi virus HIV matur (Merati, 2008 dalam Veronica, 2016)

HIV di jaringan memiliki dua target utama yaitu sistem imun dan sistem saraf pusat. Gangguan pada sistem imun mengakibatkan kondisi imunodefisiensi pada cell mediated immunity yang mengakibatkan kehilangan sel T CD4+ dan ketidakseimbangan fungsi ketahanan sel T helper. Selain sel tersebut, makrofag dan sel dendrit juga menjadi target. HIV masuk ke dalam tubuh melalui jaringan mukosa dan darah selanjutnya sel akan menginfeksi sel T, sel dendritik dan makrofag. Infeksi kemudian berlangsung di jaringan limfoid dimana virus akan menjadi laten pada periode yang lama (Kumar *et al.*, 2014).

2.1.3. Stadium Klinis HIV/AIDS

Menurut Kementerian Kesehatan (2015) menyebutkan stadium HIV/AIDS terdiri dari 4 stadium yaitu:

1. Stadium I: Infeksi dimulai dengan masuknya HIV dan diikuti terjaidnya perbuhana serologis ketika antiibodi terhadap virus tersebutdari negatif berubah menjadi positif. Rentang waktu sejak HIV masuk ke dalam tubuh sampai tes antiobdoi terhadap HIV menjadi positif disebut window period. Lama *window period* antara satu sampai tiga bulan, bahkan ada yang sampai enam bulan.
2. Stadium II: Asimptomatik (tanpa gejala). asimptomatik berarti bahwa di dalam organ tubuh terdapat HIV tetapi tubuh tidak menunjukkan gejala gejala. keadaan ini dapat berlangsung rata-rata selama 5-10tahun. Cairan tubuh pasien HIV/AIDS yang tampak sehat ini sudah dapat menularkan HIV kepada orang lain.
3. Stadium III: Pembesaran kelenjar limfe. Pembesaran kelenjar limfe secara menetap dan merata (*Persistent Generalized*

Lympha- denopathy), tidak hanya muncul pada satu tempat saja dan berlangsung lebih satu bulan.

4. Stadium IV/AIDS: Keadaan ini disertai adanya bermacam-macam penyakit, antara lain penyakit konstitusional, penyakit saraf dan penyakit infeksi sekunder.

Pada penderita AIDS, Gejala klinis yang timbul sesuai dan digunakan untuk menentukan stadium. Gejala Klinis dapat dibedakan menjadi dua yaitu (Nasronudin. 2014)

- a. Gejala Mayor: Berat badan menurun lebih dari 10% dalam 1 bulan, diare kronik yang berlangsung lebih dari 1 bulan, demam berkepanjangan lebih dari 1 bulan, penurunan kesadaran dan gangguan neurologis dan ensefalopati HIV.
- b. Gejala Minor: Batuk menetap lebih dari 1 bulan, dermatitis generalisata, herpes zoster multisegmental berulang, kandidiasis orofaringel, herpes simplex kronik progresif, limfadenopati generalisata, infeksi jamur berulang pada alat kelamin wanita dan retinitis oleh virus *sitomegalo*.

2.1.4. Diagnosis HIV/AIDS

Terdapat dua macam pendekatan untuk tes HIV, yaitu dapat dilakukan konseling dan tes HIV secara sukarela atau VCT (*Voluntary Counseling & Testing*) dan atas inisiatif petugas kesehatan atau PITC (*Provider-Initiated Testing and Counseling*). Indikasi utama pengajuan tes HIV oleh petugas kesehatan yaitu ibu hamil, pasien TB, pasien dengan gejala dan tanda klinis diduga terinfeksi HIV, pasien dari kelompok berisiko (pengguna NAPZA suntik, pekerja seks komersial, LSL, pasien IMS dan seluruh pasangan seksualnya (Hidayati, dkk. 2019).

Pada orang yang akan melakukan tes HIV atas kemauan sendiri atau karena saran dokter, terlebih dahulu perlu dilakukan konseling pra tes. Bila semua berjalan baik, maka tes HIV dapat dilaksanakan pada individu tersebut dengan persetujuan yang bersangkutan.

Diagnosis HIV dapat ditegakkan dengan menggunakan 2 metode pemeriksaan, yaitu pemeriksaan serologis dan virologis (Hidayati, dkk. 2019).

a. Metode pemeriksaan serologis

Antibodi dan antigen dapat dideteksi melalui pemeriksaan serologis. Adapun metode pemeriksaan serologis yang sering digunakan adalah *rapid immunochromatography test* (tes cepat) dan EIA (*enzyme immunoassay*). Secara umum tujuan pemeriksaan tes cepat dan EIA adalah sama, yaitu mendeteksi antibodi saja (generasi pertama) atau antigen dan antibodi (generasi ketiga dan keempat). Metode western blot sudah tidak digunakan sebagai standar konfirmasi diagnosis HIV lagi di Indonesia.

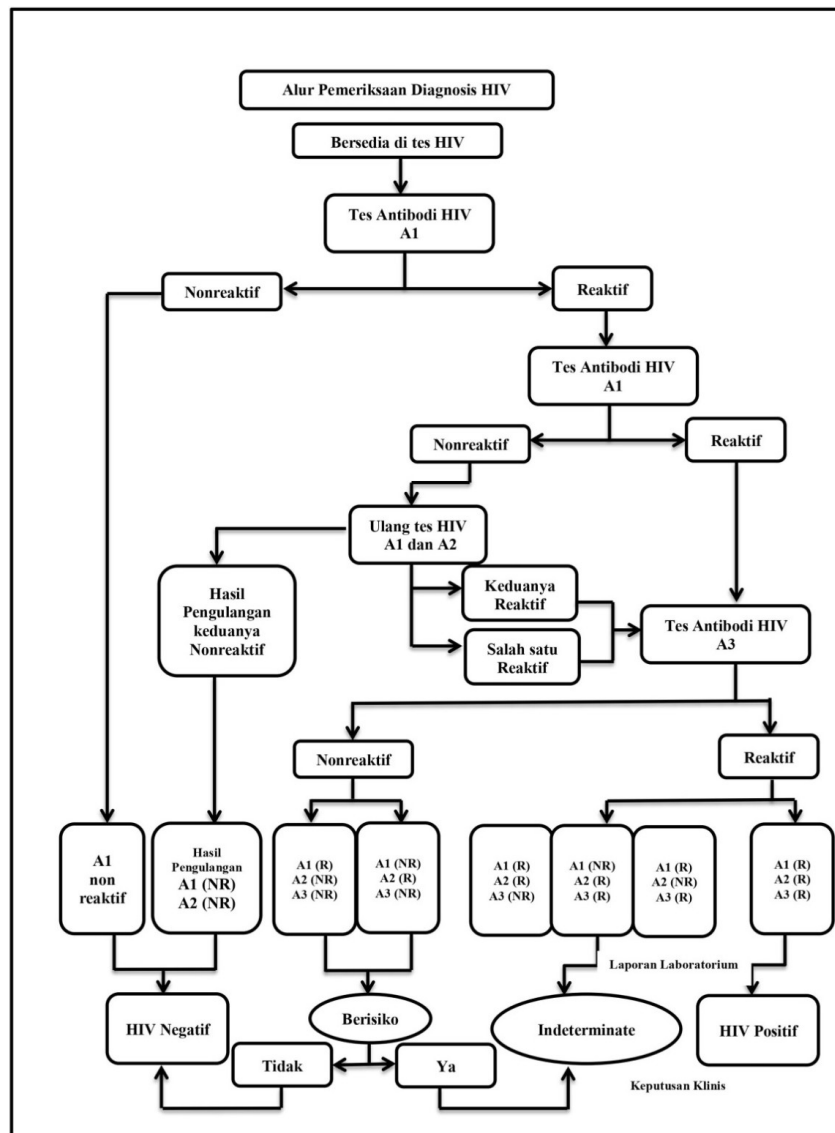
b. Metode pemeriksaan virologis

Pemeriksaan virologis dilakukan dengan pemeriksaan DNA HIV dan RNA HIV. Saat ini pemeriksaan DNA HIV secara kualitatif di Indonesia lebih banyak digunakan untuk diagnosis HIV pada bayi.

Hasil pemeriksaan HIV dikatakan positif apabila tiga hasil pemeriksaan serologis dengan tiga metode atau reagen berbeda menunjukkan hasil reaktif (Gambar 2.1) Sedangkan pada pemeriksaan virologis apabila terdeteksi virus pada DNA dan RNA pasien. Konseling pasca-tes menganjurkan pasien dengan hasil tes HIV negatif untuk melakukan tes ulang. Tes ulang dimaksudkan untuk mengeluarkan kemungkinan infeksi akut pada periode yang terlalu dini untuk melakukan tes diagnostik (periode jendela).

Tes ulang hanya perlu dilakukan pada individu dengan HIV negatif yang baru saja mendapat atau sedang memiliki risiko paparan. Pada beberapa orang terduga terpapar secara spesifik atau berisiko tinggi dapat disarankan tes ulang setelah 4 hingga

6 minggu. Orang berisiko tinggi seperti populasi kunci, dianjurkan melakukan tes ulang secara regular setiap tahun. Tes ulang memberikan kesempatan untuk memberikan kepastian diagnosis HIV secara dini dan untuk mendapatkan edukasi mengenai pencegahan HIV.



Gambar 2.1 Alur Diagnosis HIV Pada Anak > 18 Bulan, Remaja, dan Dewasa (Kemenkes RI, 2014)

2.1.5. Penatalaksanaan HIV/AIDS

Menurut Keputusan Kementerian Kesehatan pada tahun 2019 tentang Pedoman Tatalaksana HIV menyebutkan penatalaksanaan ODHA terdiri atas beberapa jenis, yaitu:

- a. Pengobatan untuk menekan replikasi virus HIV dengan ART.
- b. Pengobatan untuk mengatasi berbagai penyakit infeksi dan kanker yang menyertai infeksi HIV/AIDS.
- c. Pengobatan suportif, yaitu makanan yang mempunyai nilai gizi yang lebih baik dan pengobatan pendukung lain

Terapi antiretroviral selama fase akut dapat secara signifikan menurunkan penularan infeksi terhadap orang lain, meningkatkan markerinfeksi, meringankan gejala penyakit, menurunkan titer virus, mengurangi reservoir virus, menekan replikasi virus dan mempertahankan fungsi imunitas. Prinsip dari terapi antiretroviral adalah pemberian obat yang bekerja mencegah replikasi virus. Yang pertama adalah inhibitor enzim *reverse transcriptase*, suatu enzim yang bekerja mengubah RNA HIV menjadi DNA. Enzim *reverse transcriptase* ini dapat diblok oleh agen analog nukleosida (*Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor / NRTI*) contohnya zidovudine (ZDV, atau disebut juga sebagai azidothymidine / AZT), didanosine (ddI), stavudine (d4T), lamivudine (3TC), zalcitabine (ddC), abacavir (ABV) emtricitabine (FTC) dan tenofovir disoproxil fumarate (TDF).

Sebelum memulai terapi, pasien harus diperiksa jumlah CD4 terlebih dahulu, untuk memberikan dosis yang tepat pada pengobatan ARV. Pengobatan ARV pada pasien HIV diberikan ketika perhitungan CD4 telah mencapai nilai kurang dari 350. Hitung sel CD4, kadar RNA HIV serum juga digunakan untuk memantau resiko perkembangan penyakit dan menentukan waktu yang tepat untuk memulai modifikasi regimen obat. Tujuan terapi ARV ini adalah penekanan secara maksimum dan berkelanjutan

jumlah virus, pemulihan, atau pemeliharaan fungsi imunologik, perbaikan kualitas hidup, dan pengurangan morbiditas dan mortalitas HIV (Dewita, dkk 2016)

Penatalaksanaan lainnya yang dapat dilakukan yaitu pemeriksaan laboratorium. Pada dasarnya, pemeriksaan ini bukan persyaratan mutlak untuk menginisiasi terapi ARV namun pemeriksaan laboratorium atas indikasi gejala yang ada sangat diajurkan untuk memantau keamanan dan toksisitas pada orang yang hidup dengan HIV / AIDS (ODHA) yang menerima terapi ARV. Beberapa pemeriksaan laboratorium yang idealnya diperiksa sebelum memulai ART apabila memungkinkan dicantumkan dalam tabel 2.1. *Viral load* merupakan metode yang paling ideal untuk memantau keberhasilan terapi. Rekomendasi terbaru mengusulkan tes *viral load* dilakukan 6 bulan dan 12 bulan setelah dimulainya terapi ART dan selanjutnya setiap 12 bulan.

Tabel 2.1 Pemeriksaan Laboratorium Ideal Sebelum Memulai ART	
a. Darah lengkap	l. Tes Kehamilan (Usia reproduktif dan perlu anamnesis mens terakhir
b. Jumlah CD4	m. Pap smear/IFA-MS untuk menyingkitkan adanya Ca Cervix pada ODHA
c. SGOT/SGPT	n. Jumlah virus / viral load RNA HIV dalam plasma (bila pasien bersedia dan mampu
d. Kreatinin Serum	
e. Urinalisa	
f. HbsAg	
g. Anti-HVC	
h. Profil lipid serum	
i. Gula darah	
j. VDRL/TPHA/PRP	
k. Ronsen Dada	

Sumber: Kemenkes RI, 2011a

2.2 Tinjauan Umum Tentang Tuberkulosis Paru

2.2.1. Definisi Tuberkulosis Paru

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh organisme kompleks *Mycobacterium tuberculosis*, yang meliputi *M. africanum*, *M. bovis*, dan *M. canetti* (dan lainnya yang tidak memengaruhi manusia). Penyakit ini ditularkan melalui saluran

napas kecil yang terinfeksi (sekitar 1-5 mm) dan dikeluarkan berupa droplet nuklei dari pengidap TB dan dihirup individu lain kemudian masuk sampai ke dalam alveolus melalui kontak dekat. (Wijaya, dkk. 2021). Tuberkulosis paru merupakan penyakit infeksi menular yang dapat menyerang bagian organ terutama paru-paru. Penyakit ini apabila tidak diobati atau pengobatannya tidak tuntas dapat menimbulkan komplikasi berbahaya bahkan kematian. Penyakit tuberkulosis wajib dilaporkan kepada fasilitas kesehatan (Kemenkes RI, 2018)

2.2.2. Patogenesis Tuberkulosis Paru

Sebagian besar kuman TB menyerang paru tetapi dapat juga mengenai organ tubuh lainnya. Pasien TB dapat mengeluarkan kuman TB dalam bentuk droplet yang infeksius ke udara pada waktu pasien TB tersebut batuk (sekitar 3.000 droplet) dan bersin (sekitar 1 juta droplet). Droplet tersebut dengan cepat menjadi kering dan menjadi partikel yang sangat halus di udara. Ukuran diameter droplet yang infeksius tersebut hanya sekitar 1 – 5 mikron. Pada umumnya droplet yang infeksius ini dapat bertahan dalam beberapa jam sampai beberapa hari. Pada keadaan gelap dan lembab kuman TB dalam droplet tersebut dapat hidup lebih lama sedangkan jika kena sinar matahari langsung (sinar ultra-violet) maka kuman TB tersebut akan cepat mati (Muna & Widya, 2019)

Individu terinfeksi melalui *droplet nuclei* dari pasien TB paru ketika pasien batuk, bersin, tertawa. Saat *Micobacterium tuberculosis* berhasil menginfeksi paru-paru, maka dengan segera akan tumbuh koloni bakteri yang berbentuk *globular*. Biasanya melalui serangkaian reaksi *imunologis* bakteri TB paru ini akan berusaha dihambat melalui pembentukan dinding di sekeliling bakteri itu oleh sel-sel paru. Mekanisme pembentukan dinding itu membuat jaringan di sekitarnya menjadi jaringan parut dan bakteri TB paru akan menjadi *dormant* (istirahat). Bentuk-bentuk *dormant*

inilah yang sebenarnya terlihat sebagai tuberkel pada pemeriksaan foto rontgen (Darliana, 2019).

2.2.3. Gejala Klinis Tuberkulosis Paru

Penderita TB paru akan mengalami berbagai gangguan kesehatan, seperti batuk berdahak kronis, demam, berkeringat tanpa sebab di malam hari, sesak napas, nyeri dada, dan penurunan nafsu makan. Semuanya itu dapat menurunkan produktivitas penderita bahkan kematian. Pasien TB paru juga sering dijumpai konjungtiva mata atau kulit yang pucat karena anemia, badan kurus atau berat badan menurun (Darliana, 2019).

Berdasarkan derajat keparahan dan penyulit yang timbul gambaran klinik TB paru dapat dibagi menjadi dua golongan, yaitu gejala respiratorik dan gejala sistemik (Mulyadi & Yenny, 2011)

- a. Gejala respiratorik : batuk, sesak napas, nyeri dada.
- b. Gejala Sistemik : demam, gejala sistemik lain ialah keringat malam, anoreksia, berat badan menurun serta malaise

2.2.4. Diagnosis Tuberkulosis Paru

Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/755/2019 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis. Diagnosis pada semua pasien terduga tuberkulosis harus melakukan pemeriksaan bakteriologis untuk mengkonfirmasi penyakit tuberkulosis. Adapun pemeriksaan bakteriologis yaitu merujuk pada pemeriksaan apusan dari sediaan biologis dengan menggunakan dahak atau spesimen lain, pemeriksaan biakan dan identifikasi *Mycobacterium tuberculosis* atau metode diagnostik cepat.

Pemeriksaan mikroskopik dahak untuk ODHA sama dengan pada pasien HIV negatif, yakni dengan metode SPS (Sewaktu-Pagi-Sewaktu). Perbedaannya, pada ODHA apabila minimal satu spesimen menunjukkan hasil positif, pasien tersebut sudah ditetapkan terinfeksi TB.5 Kelemahan pemeriksaan mikroskopik

dahak ini pada pasien HIV sering memberikan hasil negatif (Cahyawati, 2018). Karena pemeriksaan mikroskopik sering negatif, perlu dilakukan tes cepat. Pemeriksaan dengan Tes Cepat Molekular (TCM) dapat mendeteksi *Mycobacterium Tuberculosis* dan gen pengkode resisten rifampisin pada sputum kurang lebih dalam waktu 2 jam. Konfirmasi hasil uji kepekaan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) dengan menggunakan metode konvensional masih digunakan sebagai baku emas (*gold standard*) (WHO, 2018)

Pemeriksaan lainnya yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis TB adalah pemeriksaan radiologi. Pemeriksaan radiologi standar awal adalah foto toraks PA (postero-anterior) atau AP (antero-posterior). Pemeriksaan radiologi foto toraks ini penting untuk diagnosis TB pada pasien dengan hasil sputum atau BTA negatif. Pada pasien TB dengan HIV positif, hasil foto toraks sangat bervariasi tergantung pada tingkat imunitas pasien HIV yang diukur melalui CD4 (Cahyawati, 2018).

2.2.5. Penatalaksanaan Tuberkulosis Paru

Penatalaksanaan TB meliputi penemuan pasien dan pengobatan yang dikelola dengan menggunakan strategi DOTS. Adapun obat yang diberikan yaitu Obat Anti Tuberkulosis (OAT). Pengobatan OAT terdiri dari 2 fase, yaitu fase intensif (2-3 bulan) dan fase lanjutan 4 atau 7 bulan. Menurut Kementerian Kesehatan (2019), Obat yang dipakai adalah:

- a. Obat utama (lini 1): *Rifampicin* (R), *isoniazid* atau INH (H), *pyrazinamide* (Z), *streptomycin* (S), *ethambutol* (E),,
- b. Kombinasi obat tepat atau *fixed dose combination* (FDC) Terdapat dua macam kombinasi obat tepat
- c. Empat OAT dalam 1 tablet, yaitu *rifampicin* 150 mg, *isoniazid* 75 mg, *pyrazinamide* 400 mg, dan *ethambutol* 275 mg.
- d. Tiga OAT dalam 1 tablet, yaitu *rifampicin* 150 mg, *isoniazid* 75

mg, dan *pyrazinamide* 400 mg.

- e. Obat tambahan lainnya (lini 2): *kanamycin*, *quinolone*, *amikacin*, obat lain yang masih dalam penelitian: makrolid dan *amoxicillin+clavulanic acid*, derivat *rifampicin* dan INH

Lebih lanjut, terdapat klasifikasi hasil kepekaan obat pada pasien Tuberkulosis yang terdiri sebagai berikut (Kemenkes, 2019):

- a. *Mono Resistan* (TB MR), yaitu resistan terhadap salah satu jenis obat anti tuberkulosis lini pertama saja.
- b. *Poli Resisntan* (TB PR), yaitu resistan terhadap lebih dari salah satu jenis obat anti tuberkulosis lini pertama selain *Rifampisin* dan *Isoniazid* secara bersamaan.
- c. *Multi Drug Resistan* (MDR TB), yaitu resistan terhadap *Rifampisin* dan *Isoniazid* secara bersamaan.
- d. *Extensive drug resistant* (TB XDR), yaitu resistan terhadap salah satu obat anti tuberkulosis golongan *fluorokunolam* dan minimal salah satu obat anti tuberkulosis lini kedua jenis suntikan (*amikasin*, *kanamisin*, dan *kapreomisin*).
- e. *Resistan Rifampisin* (TB RR), yaitu resistan terhadap *Rifampisin* dengan atau tanpa resistan obat anti tuberkulosis lain yang terdeteksi menggunakan metode fenotip (konvensional) dan metode genotip (konvensional)

Beberapa penyebab utama resistensi obat TB di Indonesia telah diidentifikasi, antara lain: implementasi DOTS rumah sakit dan fasilitas pelayanan kesehatan lain yang masih rendah kualitasnya, peningkatan ko- infeksi TB-HIV, sistem surveilans yang lemah, dan penanganan kasus TB resisten obat yang belum memadai. Pasien dengan resisten obat memerlukan pengobatan dengan jangka waktu yang lebih lama, biasanya antara 18-24 bulan, dibandingkan dengan hanya 6-8 bulan waktu yang diperlukan untuk TB yang rentan

terhadap obat. Selain itu, pengobatannya membutuhkan kepatuhan pasien yang tinggi karena harus menelan 6-10 jenis obat dan mendapatkan injeksi setiap harinya (Kemenkes RI, 2011b).

2.3 Tinjauan Umum Tentang Ko-Infeksi Tuberkulosis Paru

2.3.1. Definisi Ko-Infeksi Tuberkulosis Paru

Menurut Spiritia (dalam Sianida, 2015) Koinfeksi TB paru pada pasien HIV merupakan adanya dua infeksi yang terjadi secara bersamaan dengan penyebab berbeda berupa bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan virus HIV yang dialami oleh pasien TB dengan HIV positif maupun pasien HIV dengan TB. Interaksi antara TB dan infeksi HIV merupakan interaksi yang kompleks. Pada individu yang terinfeksi HIV keadaan ini akan menyebabkan penurunan sistem imun dan meningkatkan kerentanan akan kejadian TB. HIV menyebabkan reaktivasi, reinfeksi dan progresi virus infeksi TB laten menjadi TB aktif (Zulfian, 2020).

2.3.2. Patogenesis Ko-Infeksi Tuberkulosis Paru

Patogenesis infeksi TB pada pasien HIV berkaitan langsung dengan menurunnya sistem imun, khususnya limfosit T CD4. Infeksi HIV akan menyebabkan menurunnya limfosit T CD4 sehingga menurunkan respon imunologi terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Hal ini akan mengakibatkan reaktivasi dari masa laten TB menjadi infeksi aktif. Selain itu, keadaan ini menyebabkan progresi cepat dari infeksi TB pada pasien HIV (Nasarudin, dkk 2015).

Penularan tuberkulosis paru terjadi setelah kuman dibatukkan atau dibersinkan keluar menjadi droplet nuclei dalam udara sekitar. Pada fase transisi ini partikel infeksi ini dapat menetap 1-2 jam dalam udara bebas. Infeksi bisa terjadi disebabkan oleh infeksi primer atau infeksi laten. Infeksi primer terjadi ketika kuman TB

masuk dalam saluran pernapasan dan berhasil berkembang biak dengan cara pembelahan di sitoplasma makofag alveoli, yang mengakibatkan peradangan. Kuman yang membentuk lesi kecil di jaringan paru akan membentuk sarang tuberculosis disebut ghon fokus. Infeksi berkembang melalui kelenjar limfe hilus dan mediastinum untuk membentuk kompleks primer, dan juga melalui peredaran darah sehingga menyebar masuk ke organ tubuh lain. Infeksi tersebut terjadi dalam 3 minggu pasca infeksi primer. Infeksi ini disebabkan karena imunitas tubuh menurun pada pasien HIV sehinggakurangnya atau tidak adanya perlawanan terhadap kuman TB. Sehingga kuman TB dengan mudahnya menyebabkan infeksi primer pada pasien HIV/AIDS (Agbaji, *et al.* 2013).

Beberapa penyebab terjadinya Ko-infeksi TB adalah penurunan jumlah CD4 hingga jumlah tertentu yang ditandai dengan stadium klinis pasien. Hal ini terjadi karena HIV yang masuk kedalam tubuh berhasil mengintervensi sel target utama yaitu limfosit T. Keberhasilan replikasi HIV berdampak pada kenaikan jumlah limfosit T yang diintervensi. Keadaan ini mendorong terjadinya penurunan jumlah limfosit T atausemakin rendahnya jumlah CD4. Pada situasi ini, diagnosis HIV harus segera dilakukan untuk mencegah penurunan jumlah CD4 (Nasronuddin, 2014). Langkah pengobatan strategis yang dapat dilakukan adalah terapi ARV yang adekuat pada penderita HIV/AIDS untuk mencegah sistem imun tubuh memburuk ke titik di mana infeksi oportunistik akan bermunculan (Hidayati, dkk. 2019)

2.3.3. Gejala Ko-Infeksi Tuberkulosis Paru

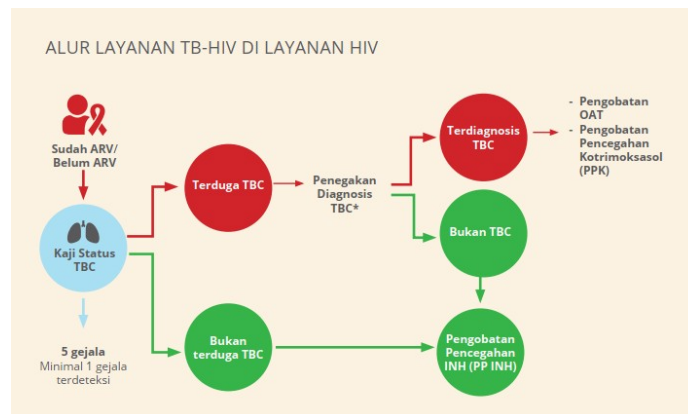
Gejala utama pasien TB paru adalah batuk berdahak selama 2 minggu atau lebih. Di samping itu, dapat juga diikuti dengan gejala tambahan yaitu dahak bercampur darah, berkeringat pada malam hari tanpa aktifitas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise dan badan terasa lemas. Gejala sesak napas dan nyeri dada

dapat ditemukan bila terdapat komplikasi (*efusi pleura*, *pneumotoraks* dan *pneumonia*). Gejala klinis TB paru pada ODHA sering kali tidak spesifik. Gejalaklinis yang sering ditemukan adalah demam dan penurunan berat badan yang signifikan (lebih dari 10%). Di samping itu, dapat ditemukan gejala lain terkait TB ekstraparu (TB pleura, TB perikard, TB milier, TB susunan saraf pusat dan TB abdomen) seperti diare terus menerus lebih dari satu bulan, pembesaran kelenjar limfe di leher, sesak napas dan lain- lain (Nuryastuti, 2016).

2.3.4. Diagnosis Ko-Infeksi Tuberkulosis Paru Pasien HIV/AIDS

Pemeriksaan minimal yang perlu dilakukan untuk memastikan diagnosis TB paru adalah pemeriksaan BTA sputum, foto thorax dan bila memungkinkan pemeriksaan CD4. Diagnosis dibuat berdasarkan riwayat penyakit, pemeriksaan langsung sputum 3 hari berturut-turut, faktor resiko HIV, foto thorax terlihat pembesaran kelenjar hilus, infiltrat di apek paru, efusi pleura, kavitas paru atau gambaran TB milier. Sensitivitas pemeriksaan sputum BTA pada penderita HIV/ AIDS sekitar 50%, tes tuberkulin positif pada 30 - 50% pasien HIV/AIDS dengan TB. Diagnosis presumtif ditegakkan berdasarkan ditemukannya basil tahan asam (BTA) pada spesimen dengan gejala sesuai TB atau perbaikan gejala setelah terapi OAT. Diagnosis definitif TB pada penderita HIV/AIDS adalah dengan ditemukannya MTB pada pembiakan spesimen (Cahyawati, 2018).

Di samping itu ada ODHA sering dijumpai TB ekstra paru di mana diagnosis sulit ditegakkan karena harus didasarkan pada hasil pemeriksaan klinis, bakteriologi dan atau histologi spesimen yang didapat dari tempat lesi. Oleh karena itu, untuk mendiagnosis TB pada ODHA perlu menggunakan alur diagnosis TB pada ODHA.



Gambar 2.2 Alur Layanan TB-HIV di Layanan HIV (Permenkes, 2016)

Keterangan:

- Semua ODHA wajib diberikan ARV
- Semua ODHA dikaji status TB pada setiap kunjungan
- Jika ditemukan ODHA terduga TBC, lakukan pemeriksaan TBC dengan alat Tes Cepat Molekular (TCM)
- Jika ODHA tidak sakit TB, segera berikan pengobatan pencegahan dengan INH (PP INH)
- ODHA yang terdiagnosis TB harus segera diobati dengan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) dan Pengobatan Pencegahan Kontrimoksazol (PPK).

2.3.5. Penatalaksanaan Ko-Infeksi Tuberkulosis Paru Pasien HIV/AIDS

Pengobatan koinfeksi TB pada pasien HIV disebut juga dengan pengobatan kolaborasi yang bertujuan untuk menekan angka kematian akibat TB pada pasien HIV/AIDS. Pada prinsipnya pengobatan TB pada pasien koinfeksi TB HIV harus diberikan segera, sedangkan pengobatan ARV dimulai setelah pengobatan TB dapat ditoleransi dengan baik, dianjurkan diberikan paling cepat 2 minggu dan paling lambat 8 minggu (Ditjen PPM & PL, 2012)

Bila pasien belum dalam pengobatan ARV, pengobatan TB dapat segera dimulai. Jika pasien dalam pengobatan TB maka

teruskan pengobatan TB-nya sampai dapat ditoleransi dan setelah itu diberi pengobatan ARV. Keputusan memulai pengobatan ARV pada pasien dengan pengobatan TB sebaiknya dilakukan oleh dokter yang telah mendapat pelatihan tatalaksana pasien TB-HIV. Bila pasien sedang dalam pengobatan ARV, sebaiknya pengobatan TB dimulai minimal di RS yang petugasnya telah dilatih TB-HIV, untuk diatur rencana pengobatan TB bersama dengan pengobatan ARV (pengobatan ko- infeksi TB-HIV). Hal ini penting karena ada banyak kemungkinan masalah yang harus dipertimbangkan, antara lain: interaksi obat (Rifampisin dengan beberapa jenis obat ARV), gagal pengobatan ARV, IRIS atau perlu substitusi obat ARV (Ajmal & Laksmi, 2015).

2.4 Tinjauan Umum Tentang Faktor Risiko Ko-Infeksi Tuberkulosis Paru Pada Pasien HIV/AIDS

Faktor risiko TB Paru pada pasien HIV dikategorikan menjadi faktor risiko distal dan faktor risiko proksimal. Faktor distal berupa sosial ekonomi serta faktor proksimal berupa host dan lingkungan. Penelitian Taha *et al* (2011) juga mengklasifikasikan faktor risiko menjadi faktor risikodistal dan faktor proksimal.

2.4.1. Faktor Risiko Proksimal

Faktor risiko proksimal merupakan faktor risiko terdiri dari faktor host, pada penelitian ini faktor risiko proksimal terdiri atas :

1) Usia

Usia merupakan faktor yang berhubungan dengan kejadian tuberkulosis paru pada pasien terinfeksi HIV. Memang tuberkulosis menyerang kelompok usia paling produktif karena aktivitas, mobilitas, dan gaya hidup mereka aktif dan banyak bergerak akan menciptakan lebih banyak peluang untuk bersentuhan dengan orang lain, yang juga meningkatkan peluang tertular TBC. Tuberkulosis paling sering terjadi pada

usia muda atau produktif, khususnya pada usia 15 hingga 50 tahun (Megawati, 2016)

2) Jenis Kelamin

Jenis Kelamin menjadi faktor risiko terjadinya ko-infeksi TB Paru. Peningkatan risiko infeksi TB-HIV banyak terjadi pada laki-laki karena laki-laki lebih banyak melakukan aktivitas di luar rumah sehingga kemungkinan untuk terpapar akan lebih sering (Ratnasari, 2012). Infeksi TB memang cenderung lebih sering terjadi pada laki-laki, hal ini antara lain disebabkan oleh faktor kebiasaan merokok. Menurut Barners, merokok dapat menyebabkan perubahan struktur, fungsi saluran pernapasan dan jaringan paru sehingga mempercepat penurunan faal paru (Saminan, 2016)

3) Kadar CD4

Jumlah CD4 merupakan faktor risiko koinfeksi TB-HIV di kemudian hari. Hal ini terjadi karena pada kelompok dengan pemusnahan CD4 terutama <200 sel/mm³, integritas imun sangat rendah dan ditandai dengan hilangnya fungsi sistem imun dalam menjaga kesehatan tubuh penderita, sehingga berisiko terjadinya paparan dan infeksi dengan bakteri TBC sangat tinggi (Krinasahari & Anak, 2018).

4) Stadium Klinis

Stadium klinis pasien koinfeksi TB-HIV memiliki hubungan secara signifikan dan merupakan faktor risiko terjadinya koinfeksi TB pada pasien HIV. Pasien yang mempunyai gejala dan tanda stadium klinis 3 atau 4 biasanya mempunyai penurunan kekebalan tubuh yang berat dan tidak mempunyai cukup banyak sel CD4 sehingga memudahkan terjadinya infeksi oportunistik. Menurut Iftitah Nurin (2019) seorang pasien HIV yang berada pada stadium III dan IV berisiko 2 kali lipat menderita koinfeksi TB. Pasien yang berada

pada stadium lanjut (III dan IV) maka sistem kekebalan tubuh menurun dan menyebabkan seorang pasien rentan terserang koinfeksi TB-HIV.

5) Status Gizi

Secara umum, zat gizi mempengaruhi sistem imun melalui mekanisme pengaturan ekskresi dan produksi sitokin karena pola produksi sitokin merupakan hal penting dalam merespon infeksi. Ketidakseimbangan gizi yang serius akan mempengaruhi perkembangan respon imun dimasa yang akan datang (Megawati, 2016). Kondisi gizi kurang akan mempengaruhi seseorang untuk terkena penyakit infeksi. Karena dengan status gizi yang baik akan berkorelasi dengan peningkatan imunitas yang berfungsi sebagai penangkal infeksi. Namun pada pasien dengan koinfeksi TB ditemukan kasus status gizi kurang bahkan gizi buruk (Yusuf, 2017).

6) Kadar Hemoglobin

Salah satu komplikasi hematologi yang paling sering ditemukan pada orang yang terinfeksi HIV adalah anemia (kekurangan kadar hemoglobin). Menurut Volberding *et al* (2004) terdapat 3 mekanisme yang dapat menyebabkan kondisi anemia pada infeksi HIV, yaitu penurunan produksi eritrosit, peningkatan destruksi eritrosit, dan produksi eritrosit yang tidak efektif. Prevalensi anemia pada infeksi HIV adalah berkisar 1,3%-95% dipengaruhi oleh stadium klinis penyakit (Fransiska & Kurniawaty, 2015).

2.4.2. Faktor Risiko Distal

Faktor risiko distal merupakan faktor sosial ekonomi yang mengungkapkan munculnya koinfeksi TB paru secara tidak langsung. Pada penelitian ini faktor risiko distal terdiri atas:

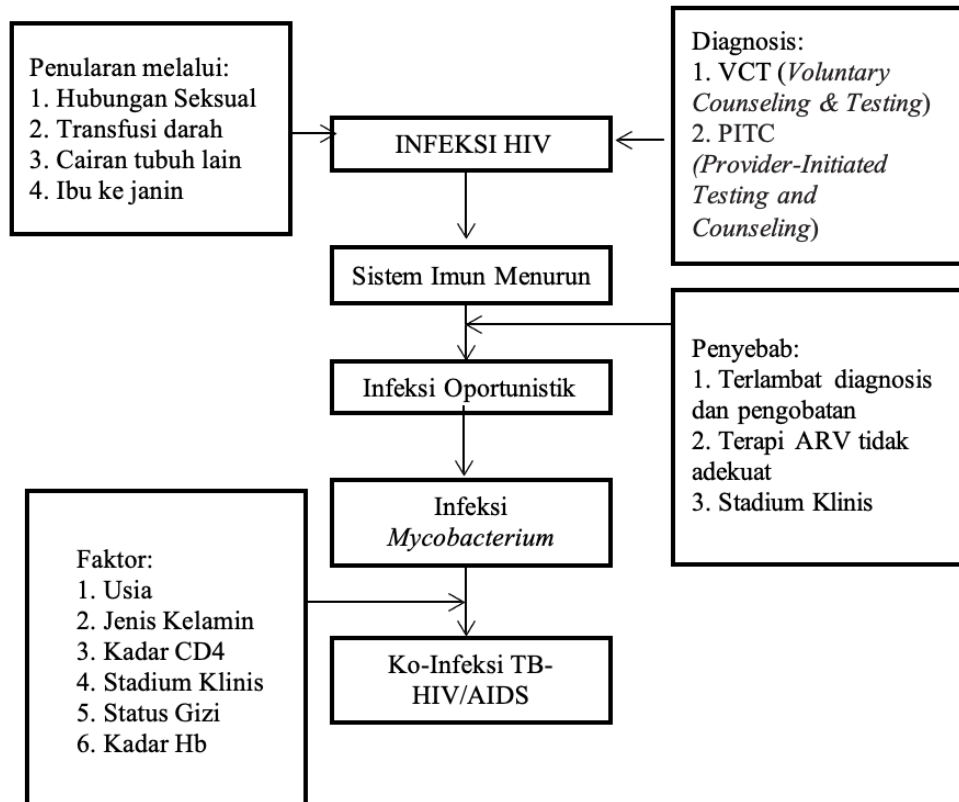
1) **Status Bekerja**

Pekerjaan pasien mempengaruhi ketersediaan makanan yang cukup untuk memberinya nutrisi dan lingkungan hidup yang layak Menurut Megawati (2018), seseorang yang bekerja akan mempunyai penghasilan untuk menggunakan pelayanan kesehatan yang baik dan pola makan yang baik untuk memperkuat sistem imun tubuh.

2) **Tingkat Pendidikan**

Berdasarkan hasil penelitian Megawati (2018) menunjukkan bahwa pasien dengan tingkat pendidikan rendah lebih berisiko terkena ko- infeksi TB. Hal ini disebabkan karena rendahnya tingkat kewaspadaan terhadap penularan TB. Tingkat pendidikan berhubungan juga dengan pendidikan kesehatan serta akses pelayanan kesehatan. Seseorang yang mempunyai tingkat pendidikan formal, cenderung akan lebih memperhatikan kesehatannya sehingga dapat mengambil keputusan untuk tindakan pencegahan (Melkamu et al, 2013)

2.5 Kerangka Teori



Gambar 2.3 Kerangka Teori (Nasronudin, 2014; Taha et al., 2011; Hidayati dkk. 2019)