

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 LATAR BELAKANG

Tuberkulosis (TB) merupakan penyebab utama kesakitan dan kematian di seluruh dunia. Pada tahun 1882, Dr. Robert Koch mengumumkan penemuan bakteri penyebab penyakit ini, yang kemudian diberi nama *Mycobacterium tuberculosis*. TB disebabkan oleh basil *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb), yang ditularkan melalui batuk dan menyebar melalui udara. TB biasanya menyerang paru-paru (TB paru) namun bisa juga menyerang tempat lain (TB ekstra paru).^{1,2,3}

Berdasarkan data World Health Organization (WHO) tahun 2022, TB menjadi penyebab kematian terbesar kedua di dunia akibat infeksi, setelah penyakit virus corona (COVID-19), dan menyebabkan kematian hampir dua kali lipat dibandingkan HIV/AIDS. Lebih dari 10 juta orang terus terjangkit penyakit TB setiap tahunnya. Secara global, orang yang baru didiagnosis menderita TB yang dilaporkan 7,5 juta pada tahun 2022.¹ Indonesia menempati urutan kedua dalam peningkatan jumlah TB tahun 2021 diseluruh dunia yaitu sebesar 969.000 orang atau 354 per 100.000 penduduk.²

Tuberkulosis paru adalah infeksi oportunistik yang lebih sering terjadi pada orang dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah seperti *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Di antara seluruh kejadian kasus TB pada tahun 2021, 6,3% adalah pengidap HIV. Di Indonesia TB koinfeksi HIV sebesar 22.000 s per tahun atau 8,1 per 100.000 penduduk. Diagnosis TB paru sangat sulit



ditegakkan diantara pasien HIV disebabkan oleh beberapa faktor yaitu gambaran klinis TB koinfeksi HIV tidak khas karena tumpang tindih dengan gejala respirasi, gambaran radiologis yang tidak khas, dan diagnostik pemeriksaan mikroskopis sputum BTA dengan hasil positif rendah.^{1,2,3,4}

Berbagai teknologi diagnostik baru telah didukung oleh WHO selama dekade terakhir untuk TB paru, termasuk *Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) assays*, seperti Xpert MTB/RIF® (Ultra), Line Probe Assays (LPAs) seperti GenoType® dan Genoscholar TM, Loop Mediated Isothermal Amplification (LAMP) seperti TB-LAMP. Permasalahan yang ditemukan dalam melakukan teknologi diagnostik tersebut adalah belum adanya sarana dan prasarana yang memadai untuk memenuhi rekomendasi WHO di bidang laboratorium. Oleh karena itu, terdapat kebutuhan mendesak untuk melakukan tes cepat di tempat layanan kesehatan untuk TB dengan tingkat akurasi diagnosis tinggi dan dapat segera digunakan semua tingkat sistem kesehatan serta masyarakat.^{5,6}

Salah satu alternatif pemeriksaan diagnostik TB adalah dengan mendeteksi antigen TB, misalnya melalui pemeriksaan *lipoarabinomannan (LAM)* sebagai komponen utama dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* serta produk degradasi bakteri oleh makrofag yang terinfeksi. Pemeriksaan LAM urine untuk mendiagnosis TB yang direkomendasikan WHO untuk mendeteksi lipoarabinomannan adalah Lateral flow urine lipoarabinomannan assay atau

ial dengan LF-LAM. Tes ini menggunakan sampel urin yang tidak invasif dan ah, sederhana serta tidak rumit untuk dilakukan dan tanpa memerlukan agai reagen. Hal ini membuat tes ini terjangkau dan hanya membutuhkan



waktu singkat (± 25 menit) dan menunjukkan peningkatan sensitivitas pada pasien TB aktif dengan infeksi HIV. Beberapa faktor yang menyebabkan pasien dengan TB paru koinfeksi HIV memiliki hasil LAM positif LAM lebih tinggi dibandingkan dengan TB paru tanpa koinfeksi HIV yaitu terkait dengan jumlah CD4 menurun menyebabkan peningkatan faktor-faktor infeksi sehingga bakteri *Mycobacterium tuberculosis* lebih mudah menyebar dan menghasilkan jumlah bakteri yang lebih tinggi dalam tubuh yang dilepaskan ke dalam cairan tubuh dalam bentuk urin.^{5,6}

Dari penjelasan di atas maka penelitian yang akan dilakukan untuk mengetahui perbandingan Lipoarabinomanan (LAM) urin pada pasien TB paru tanpa koinfeksi HIV dan TB paru koinfeksi HIV.

I.2 RUMUSAN MASALAH

Bagaimana perbandingan Lipoarabinomanan (LAM) urin pada pasien TB paru tanpa infeksi HIV dan TB paru koinfeksi HIV ?

I.3 TUJUAN PENELITIAN

I.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui analisis perbandingan Lipoarabinomanan (LAM) urin pada pasien TB paru tanpa koinfeksi HIV dan TB paru koinfeksi HIV

II.1.1 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar Lipoarabinomanan urine pada pasien TB paru tanpa koinfeksi HIV.
- b. Mengetahui kadar Lipoarabinomanan urine pada pasien TB paru koinfeksi HIV.



- c. Mengetahui hubungan hasil CD4 dengan kadar Lipoarabinomanan urine pada pasien TB paru koinfeksi HIV.

I.4 MANFAAT PENELITIAN

- a. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai uji LAM urin
- b. Menjadi panduan untuk klinisi untuk mendiagnosis pasien TB koinfeksi HIV
- c. Digunakan sebagai uji alternatif untuk menegakkan diagnosis TB pada penderita HIV.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 TUBERKULOSIS PARU

II.1.1 Definisi

Tuberkulosis adalah suatu penyakit kronik menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang dan bersifat tahan asam sehingga sering dikenal dengan Basil Tahan Asam (BTA). Sebagian besar kuman TB sering ditemukan menginfeksi parenkim paru dan menyebabkan TB paru, namun bakteri ini juga memiliki kemampuan menginfeksi organ tubuh lainnya (TB ekstra paru) seperti pleura, kelenjar limfe, tulang, dan organ ekstra paru lainnya.^{1,2}

II.1.2 Epidemiologi

Berdasarkan data World Health Organization (WHO), Tuberkulosis (TB) telah menjadi penyebab utama kematian akibat penyakit menular pada penduduk di seluruh dunia. Diperkirakan 10,6 juta orang terjangkit TBC di seluruh dunia pada tahun 2022, naik dari 10,3 juta pada tahun 2021 serta 10,0 juta pada tahun 2020. Tingkat kejadian TB (kasus baru per 100.000 penduduk per tahun) diperkirakan meningkat sebesar 3,9% antara tahun 2020 dan 2022, dan mengalami penurunan sekitar 2% per tahun selama hampir dua dekade terakhir.^{1,2,4}

Secara geografis, pada tahun 2022 sebagian besar penderita TB berada di wilayah WHO yaitu Asia Tenggara (46%), Afrika (23%) dan



Pasifik Barat (18%), dengan proporsi yang lebih kecil di wilayah Mediterania Timur (8,1 %), Amerika (3,1%) dan Eropa (2,2%). Tiga puluh negara dengan Angka TB yang tinggi menyumbang 87% dari kejadian kasus di seluruh dunia, dan delapan dari negara-negara ini menyumbang lebih dari dua pertiga total global yaitu, India (27%), Indonesia (10%), Tiongkok (7,1%), Filipina (7,0%), Pakistan (5,7%), Nigeria (4,5%), Bangladesh (3,6%) dan Republik Demokratik Kongo (3%).^{1,2,4}

TB paru dapat menyerang siapa saja, tanpa memandang usia atau jenis kelamin. Pada tahun 2022 angka tertinggi terjadi pada pria dewasa, yang menyumbang 5,8 juta kasus atau sebesar 55% dan perempuan dewasa sebanyak 3,5 juta kasus atau 33% dari seluruh kasus TB. Tingginya jumlah kasus TB di kalangan laki-laki konsisten dengan bukti dari data pencegahan TB nasional.^{1,2,4}

II.1.3 Manifestasi Klinis

Tanda dan gejala yang sering terjadi pada Tuberkulosis adalah batuk yang tidak spesifik tetapi progresif. Penyakit Tuberkulosis paru biasanya tidak tampak adanya tanda dan gejala yang khas.⁷ Biasanya keluhan yang muncul adalah :

1. Demam terjadi lebih dari satu bulan, biasanya pada pagi hari.
2. Batuk, terjadi karena adanya iritasi pada bronkus. Batuk ini membuang/mengeluarkan produksi radang, dimulai dari batuk kering sampai batuk purulen (menghasilkan sputum).



3. Sesak nafas, terjadi bila sudah lanjut dimana infiltrasi radang sampai setengah paru
4. Nyeri dada. Nyeri dada ini jarang ditemukan, nyeri timbul bila infiltrasi radang sampai ke pleura sehingga menimbulkan pleuritis.
5. Malaise ditemukan berupa anoreksia, berat badan menurun, sakit kepala, nyeri otot dan keringat di waktu di malam hari.⁷

II.1.4 Diagnosis

Diagnosis TB yang akurat dan tepat waktu dapat mengurangi angka kematian TB. Kemajuan besar telah terjadi dalam pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi infeksi TB. Beberapa metode konvensional yang digunakan mendeteksi TB antara lain pemeriksaan mikroskopi smear basil tahan asam dan kultur bakteri pathogen M.Tb. Sedangkan metode terbaru yang sering digunakan yaitu CRISPR Cas, Gene Xpert, dan LAMP. Kekurangan metode konvensional yaitu lambat, memakan waktu yang banyak, namun pemeriksaan ini masih sangat banyak digunakan di negara-negara dengan angka kejadian TB tinggi. Kurangnya penggunaan metode terbaru untuk mendeteksi infeksi *Mycobacterial Tuberculosis*, disebabkan oleh rendahnya pendanaan, rendahnya sensitivitas dan spesifisitas, serta kurangnya akses terhadap sistem layanan kesehatan perifer untuk mencari pengobatan, sehingga menimbulkan tantangan untuk pengendalian TB.^{8,9}



WHO melaporkan bahwa penurunan 50% diagnosis TB yang teridentifikasi dapat menambah hingga 40.000 kematian tambahan secara global. Untuk mengatasi bahaya ini, deteksi dini kasus TBC aktif dan diagnosis harus dipercepat dengan penerapan metode deteksi cepat untuk diagnosis TBC.^{8,9}

1. Pemeriksaan Mikrobiologi

Pemeriksaan mikrobiologi M.Tb dalam media pertumbuhan sebagai standar baku emas untuk diagnosis TB.¹⁰ Sampel diambil melalui dahak atau usap laring dari pasien yang dicurigai M.Tb.¹¹ Pemeriksaan ini diikuti dengan dekontaminasi spesimen menggunakan agen mukolitik saline 7% dan NaOH 4%.¹² Beberapa media lain yang sering digunakan adalah media Middlebrook 7H10, dan kaldu Middlebrook 7H9 yang dilengkapi dengan 10% OADC (Asam Oleat, Albumin, Dekstrosa, dan Katalase).¹³ Suplementasi dengan garam anorganik dan albumin mencegah asam lemak berikatan dengan dinding sel mikobakteri. Untuk mendeteksi bacillus dengan cepat, dahak dapat dipekatkan dengan sentrifugasi dalam larutan natrium hipoklorit, dan amonium hidroksida yang selanjutnya meningkatkan sensitivitas.^{13,14} Pewarnaan Mtb bergantung pada sifat tahan asam dari dinding sel yang memiliki kandungan lemak tinggi. Teknik pewarnaan yang paling umum adalah metode Ziehl-Neelsen.¹³ Teknik lainnya termasuk metode



pewarnaan dingin. Kedua prosedur pewarnaan ini menggunakan pewarna dasar seperti Fuschia (pewarna primer), metilen biru (pewarna tandingan), dan senyawa fenol yang mampu menembus dinding sel bakteri.

2. Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler

Uji tes cepat molekuler (TCM) dapat mengidentifikasi Mtb dan menilai uji kepekaan obat dengan deteksi materi genetik untuk mewakili resistan obat tersebut. Pemeriksaan TCM yang sering digunakan di Indonesia saat ini adalah Xpert MTB/RIF yaitu tes amplifikasi asam nukleat otomatis (NAAT) untuk deteksi bakteri *M.tuberculosis complex* dan gen resistansi terhadap rifampisin (*rpoB*). Uji diagnostik ini berdasar *cartridge based automatic*, dengan basis *Cepheid GeneXPert platform*. Metode ini mempurifikasi, membuat konsentrat dan amplifikasi (dengan *real time PCR*) dan identifikasi sekuenses asam nukleat pada genome TB. Pengerjaan diagnostik memakan waktu 2 jam dengan sensitivitas 85% dan spesifisitas 98%.^{4,8,9}

Hasil pemeriksaan Xpert MTB/RIF terdiri dari :

1. Mtb terdeteksi dengan hasil Rifampisin:

- Rifampisin Resistan terdeteksi atau hasil “Rif Res”
- Rifampisin Resistan tidak terdeteksi atau “Rif Sen”



- Rifampisin Resistan Indeterminate atau hasil “Rif Indet”
2. Mtb tidak terdeteksi atau hasil “negatif”
 3. Hasil gagal yaitu *invalid, no result* atau *error*

Pemeriksaan Xpert MTB/RIF dipilih menjadi pemeriksaan pertama untuk menentukan diagnosis dari TB RO. Beberapa penelitian telah membahas sensitivitas tinggi dari Xpert MTB RIF dalam mendiagnosis TB MDR. Ditemukan lebih dari 80% pasien yang Rif Res dari Xpert MTB/RIF yang hasil uji kepekaan menunjukkan resistan isoniazid. Pemeriksaan TCM lain yaitu Xpert MTB/RIF Ultra, merupakan uji diagnostik terbaru yang juga berbasis cartridge-based automatic sama seperti Xpert MTB/RIF, dimana alat ini diharapkan dapat mengatasi keterbatasan dalam hal sensitivitas dari Xpert MTB/RIF. Perbedaan Xpert MTB/RIF dengan Xpert MTB/RIF Ultra ialah pada Xpert MTB/RIF Ultra mempercepat amplifikasi dan mendeteksi lebih banyak mutasi gen resistan dibanding versi sebelumnya. Untuk meningkatkan sensitivitas dalam mendeteksi Mtb, Xpert Ultra menggabungkan 2 target amplifikasi yang berbeda (IS6110 dan IS1081). Selain itu Xpert Ultra juga memiliki *DNA reaction chamber* yang lebih besar. Berdasarkan WHO 2021 ada 3 jenis pemeriksaan molekul yang



sarankan dengan metode tes amplifikasi asam nukleat (NAAT) yaitu:^{4,8,9,14}

- a. Moderate complexity automated NAATs : deteksi kuman Mtb dan resistan pada rifampisin dan isoniazid.
- b. Low complexity automated NAATs : deteksi kuman Mtb dan resistan isoniazid dan OAT lini kedua.
- c. High complexity reverse hybridization-based NAATs : deteksi resistan pyrazinamide.

II.2 HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

II.2.1 Definisi

Penyakit *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) adalah virus yang menyerang sel darah putih di dalam tubuh (limfosit) yang mengakibatkan turunnya kekebalan tubuh manusia dan membuatnya lebih rentan terhadap berbagai penyakit, sulit sembuh dari berbagai penyakit infeksi oportunistik dan bisa menyebabkan kematian, sedangkan *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS) adalah sekumpulan gejala yang timbul karena rusaknya sistem kekebalan tubuh manusia akibat virus HIV.^{3,15}

HIV merupakan virus *Rubonucleic Acid* (RNA) yang termasuk family Retroviridae, terbagi menjadi 2 yaitu tipe 1 dan tipe 2 (masing-masing HIV-1 dan HIV-2) adalah agen penyebab AIDS.³ Sel-sel darah



putih yang diserang oleh HIV pada penderita yang terinfeksi adalah sel-sel limfosit T (CD4) yang berfungsi dalam sistem imun (kekebalan) tubuh. HIV memperbanyak diri dalam sel limfosit yang diinfeksi dan merusak sel-sel tersebut, sehingga mengakibatkan sistem imun terganggu dan daya tahan tubuh berangsur-angsur menurun. Sementara AIDS merupakan suatu kondisi (sindrom) immunosupresif yang berkaitan erat dengan berbagai infeksi oportunistik, neoplasma sekunder, serta manifestasi neurologik tertentu akibat infeksi HIV.^{3,15}

II.2.2 Epidemiologi

Penyebaran penyakit HIV/AIDS di dunia memperlihatkan bahwa populasi terinfeksi HIV terbesar di dunia adalah di benua Afrika (25,7 juta orang), dilanjutkan dengan Asia Tenggara (3,8 juta), serta benua Amerika sebagai peringkat ketiga (3,5 juta). Berdasarkan pernyataan sebelumnya, Asia Tenggara berada pada peringkat kedua dengan populasi penderita HIV/AIDS tertinggi.^{3,15}

Asia dan Pasifik telah membuat kemajuan penting dalam menangani epidemi regional di luar sub Sahara Afrika. Ada 6 juta orang yang hidup dengan HIV (4,9 juta–7,2 juta) di Asia dan Pasifik di 2021. Pada tahun 2021, 76% orang yang hidup dengan HIV mengetahui status HIV mereka dan 86% orang yang mengetahui status HIV positifnya mengakses pengobatan (66% dari semua orang yang hidup dengan HIV). Pada tahun 2022 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia juga



telah melaporkan perkembangan HIV/AIDS di Indonesia pada Triwulan I sampai Maret 2022 dimana terdapat 502 kabupaten/kota dari keseluruhan kabupaten/kota di Indonesia sebanyak 514 yang mengalami kasus HIV dan AIDS. Hasil tes HIV dari 941.973 orang pada periode Januari sampai Maret 2022, ditemukan sebanyak 10.525 orang positif HIV dan sebanyak 8.784 orang mendapat pengobatan ARV (83,4%).^{3,15}

Persentase ODHIV tertinggi periode Januari – Maret 2022 terdapat pada kelompok umur 25-49 tahun (67,9%), diikuti kelompok umur 20-24 tahun (17,7%), dan kelompok umur ≥ 50 tahun (9,5%). Berdasarkan jenis kelamin, persentase ODHIV yang ditemukan pada laki-laki sebesar 71% dan perempuan sebesar 29% dengan rasio laki-laki dan perempuan adalah 2:1. Berdasarkan laporan tersebut, lima provinsi dengan jumlah kasus AIDS terbesar berturut-turut adalah Jawa Tengah, Bali, Papua, Jawa Timur, dan Sulawesi Selatan. Kelompok dengan presentase AIDS tertinggi adalah kelompok umur 20-29 tahun (31,8%), diikuti kelompok umur 30-39 tahun (31,4%) dan kelompok umur 40-49 tahun (14,4%).^{3,15}

II.2.3 Manifestasi Klinis

Setelah infeksi awal, pasien mungkin tetap seronegatif (tes antibodi HIV masih menunjukkan hasil negatif) walaupun virus sudah ada dalam darah pasien dengan jumlah yang banyak. Antibodi yang terbentuk



belum cukup terdeteksi melalui pemeriksaan laboratorium karena kadarnya belum memadai. Antibodi terhadap HIV biasanya muncul dalam 3 sampai 6 minggu hingga 12 minggu setelah infeksi primer. Fase ini sangatlah penting karena pada fase ini pasien sudah mampu dan potensial menularkan virus ke orang lain. Fase ini disebut “window periode”.¹⁶

Manifestasi klinis pada orang yang terinfeksi dapat timbul paling cepat 1 sampai 4 minggu setelah pajanan. Gejala yang timbul dapat berupa malaise, demam, diare, limfadenopati, dan ruam makulopapular. Beberapa orang mengalami gejala yang lebih akut, seperti meningitis dan pneumonitis. Selama periode ini, kadar limfosit T CD4 yang tinggi dapat terdeteksi di darah perifer. Pada fase akut terjadi penurunan limfosit T yang dramatis dan kemudian terjadi kenaikan limfosit T karena mulai terjadi respons imun. Selanjutnya adalah fase simtomatik. Pada fase ini terjadi peningkatan jumlah virion secara berlebihan di dalam sirkulasi sistemik. Respons imun tidak mampu meredam jumlah virion yang berlebihan, sehingga limfosit semakin tertekan karena intervensi HIV yang semakin banyak.¹⁶

Tanda dan gejala klinis penderita AIDS umumnya sulit dibedakan karena bermula dari gejala klinis umum yang didapati pada penderita penyakit lainnya. Secara umum dapat dikemukakan sebagai berikut :

- a. Rasa lelah dan lesu



- b. Berat badan menurun secara drastis
- c. Demam yang sering dan berkeringat waktu malam
- d. Mencret dan kurang nafsu makan
- e. Bercak-bercak putih di lidah dan di dalam mulut
- f. Pembengkakan leher dan lipatan paha
- g. Radang paru¹⁶

II.2.4 Diagnosis

Diagnosis HIV ditegakkan dengan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium HIV dilakukan pada semua orang dengan gejala klinis yang mengarah ke HIV/AIDS, dan dilakukan juga untuk menyaring HIV pada semua remaja dan orang dewasa dengan peningkatan risiko infeksi HIV. Berikut jenis pemeriksaan laboratorium HIV :¹⁷

1. Tes cepat (Rapid Diagnostic Test)

Tes cepat hanya dilakukan untuk keperluan skrining, dengan reagen yang sudah dievaluasi oleh institusi yang ditunjuk Kementerian Kesehatan, dapat mendeteksi baik antibodi terhadap HIV-1 maupun HIV-2. Tes cepat dapat dijalankan pada jumlah sampel yang lebih sedikit dan waktu tunggu untuk mengetahui hasil kurang dari 20 menit bergantung pada jenis tesnya dan dilakukan oleh tenaga medis yang terlatih.¹⁷



2. Tes Enzyme Immunoassay (ELISA)

Antibodi HIV Tes ini berguna sebagai skrining maupun diagnosis HIV dengan mendeteksi antibodi untuk HIV-1 dan HIV-2.¹⁷

II.3 HUBUNGAN *TUBERKULOSIS* DAN *HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS*

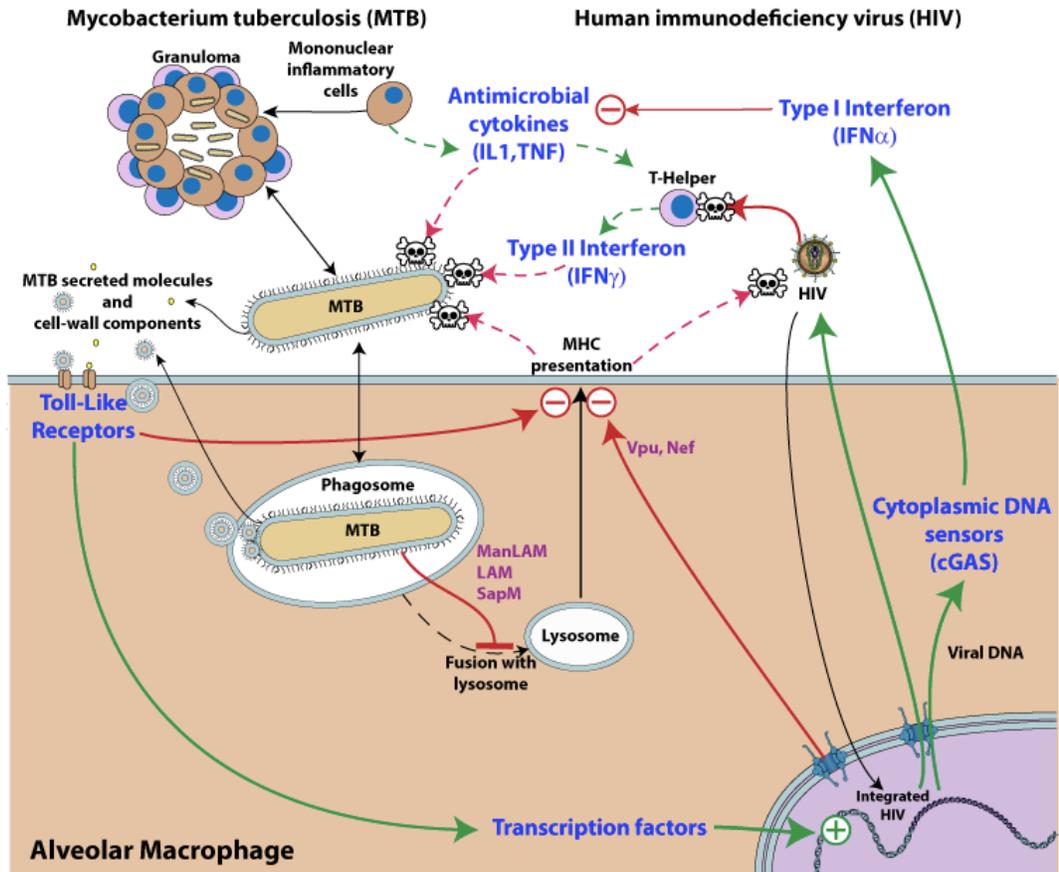
Tuberkulosis dan HIV mempunyai hubungan yang kuat karena dengan infeksi HIV maka kasus tuberkulosis mengalami peningkatan sebaliknya tuberkulosis meningkatkan progresivitas HIV. Infeksi HIV merupakan faktor resiko untuk berkembangnya TB melalui mekanisme berupa reaktivasi infeksi laten, progresivitas pada infeksi primer atau reinfeksi dengan *mycobacterium tuberculosis* sehingga akan meningkatkan kasus tuberkulosis di masyarakat.¹⁸

Mtb mempunyai komponen penting yaitu Lipoarabinomannan (LAM) yang memiliki kemampuan luas menghambat pengaruh imunoregulator. LAM merupakan kompleks heteropolisakarida yang tersusun dari pospatidilinositol, berperan langsung dalam pengendalian pengaruh sistem imun sehingga MTB tetap mampu mempertahankan kelangsungan hidupnya.^{6,8,9}

Sekitar sepertiga kematian di antara pasien HIV seropositif di seluruh dunia disebabkan oleh koinfeksi dengan Mtb. Dengan menginfeksi host yang sama, kedua patogen mereplikasi jauh lebih baik daripada sendirian. Sindrom ini disebabkan oleh disfungsi konvergen respon imun pejamu HIV dan MTB. HIV



menginfeksi terutama limfosit T-helper sementara MTB menginfeksi makrofag alveolar, sehingga terjadi pada trans infeksi TB-HIV melalui sistem sirkulasi.¹⁸



Gambar 1. Patogenesis infeksi TB-HIV

1. Aktivasi HIV oleh MTB

Infeksi *M. tuberculosis* mendorong replikasi HIV diduga dengan memanipulasi faktor transkripsi seluler yang mengatur transkripsi HIV-1. Komponen dinding sel dan molekul yang disekresikan MTB berinteraksi dengan reseptor pengenalan pola yang diekspresikan pada sel fagositik (misalnya *Toll-like receptors (TLR)*), memicu berbagai jalur pensinyalan yang pada gilirannya mengaktifkan faktor transkripsi seperti NF-kappa



Beta. Faktor-faktor tersebut berikatan dengan daerah promotor-proksimal (*enhancer*) dari HIV *Long Terminal Repeat* (LTR) dan menginduksi ekspresi gen HIV. Hal ini mengakibatkan aktivasi provirus laten dalam sel yang dicapai oleh molekul disekresikan MTB.¹⁸

2. Aktivasi MTB oleh HIV

1) Benturan Sitokin, kontra regulasi Interferon alpha dengan sitokin anti bakteri

Interleukin-1 (IL-1), TNF- α dan interferon-gamma adalah sitokin utama yang membantu pertahanan tubuh terhadap MTB. Sitokin penting ini tidak aktif pada replikasi HIV lokal. Replikasi virus memicu respon *cGAS dependent type I interferon*, yang tidak efektif melawan virus. Adanya upregulasi IFN tipe I, HIV menurunkan kekebalan tubuh *host* terhadap aktivitas MTB. Jalur sitokin IFN tipe I dan interleukin-1/TNF- α menggambarkan respon inflamasi spesifik dan mediator kunci inflamasi ini saling mengatur satu sama lain. Koinfeksi HIV juga mengurangi kadar IFN gamma yang merupakan kunci dalam pengendalian MTB oleh sistem kekebalan tubuh.¹⁸

2) Modulasi granuloma pulmonal yang dimediasi oleh MTB pada koinfeksi HIV

Granuloma terjadi oleh infeksi MTB yang ditandai dengan adanya makrofag, sel epitel dan sel *giant* multinuklear yang dikelilingi oleh limfosit T. Koinfeksi HIV memodulasi komposisi sel granuloma. De



Noronha dkk. menunjukkan bahwa HIV merusak produksi TNF- α oleh sel granuloma Granuloma pada penderita koinfeksi HIV-TB memiliki limfosit yang lebih rendah. Penelitian oleh Walter et al. menunjukkan bahwa timbulnya infeksi HIV pada pasien dengan tuberkulosis dikaitkan dengan penurunan induksi dari MTB, yang memodulasi pembentukan granuloma dan persistensi.¹⁸

3) Penghambatan presentasi antigen host oleh HIV dan MTB

Proses dan presentasi antigen MTB merupakan tahapan penting dalam respon imun terhadap MTB. Hal ini distimulasi oleh interferon gamma yang disekresikan berlebih oleh sistem kekebalan tubuh akibat masuknya MTB. Komponen dinding sel dan molekul yang disekresikan oleh MTB mampu memodulasi sel imun dan menghambat sekresi IFN γ . Penelitian lain menunjukkan bahwa beberapa lipoprotein MTB, termasuk LpqH, LprG dan LprA merupakan inhibitor utama presentasi antigen MHC kelas II, melalui aktivasi TLR2; HIV juga menghambat presentasi antigen dengan mengarahkan MHC ke lisosom untuk dihancurkan.¹⁸

II.4 LIPOARABINOMANAN URINE

Infeksi aktif Mycobacterium tuberculosis (Mtb) dimulai ketika Mtb memasuki paru-paru dan menyerang jaringan interstitial paru-paru di mana proses infeksi berkembang. Hal ini menyebabkan peningkatan jumlah sel imun di parenkim paru untuk membentuk granuloma. M.tb memiliki dinding sel



yang unik dengan banyak molekul berbasis lipid yang menciptakan permukaan 'lilin' yang tebal.^{6,19} Komponen utama dari selubung sel ini adalah lipoarabinomannan (LAM), yang mewakili hingga 15% dari massa bakteri. LAM melekat erat namun non-kovalen pada membran bagian dalam dan meluas ke bagian luar dinding sel di mana ia berinteraksi sebagai faktor virulensi kuat yang memodulasi respons imun inang dan memainkan peran penting dalam patogenesis infeksi *Mtb*.^{6,20} Struktur molekul yang tepat dan ukuran LAM *in vivo* tidak diketahui dan mungkin berbeda di berbagai bagian tubuh. Jika diproduksi secara *in vitro*, berat molekul rata-rata LAM adalah 17,4 kilodalton, namun molekulnya heterogen dalam ukuran, pola percabangan, asilasi, dan fosforilasi pada bagian arabinan dan mannan.^{6,19,20}

LAM memiliki empat bagian struktur yang penting yaitu :

- a. Jangkar glikofosfolipid, yang menempelkan molekul secara non-kovalen ke membran bagian dalam
- b. Inti *mannan* yang melekat, yang berada di seluruh spesies mikobakteri
- c. Domain struktural yaitu rantai samping *arabinan* dan rantai cabang dengan motif penutup variabel (IV) yang menimbulkan keanekaragaman molekul LAM intra dan antar spesies.⁶ Berdasarkan motif penutupnya, LAM dapat diklasifikasikan menjadi tiga famili struktural : LAM dari spesies yang tumbuh cepat dan non-patogen, seperti *M. smegmatis*, memiliki ujung yang tidak tertutup (AraLAM) atau LAM yang bertutup inositol fosfat (phosphatidyl-myo-inositol capped LAM , atau PILAM) sedangkan LAM dari mikobakteri yang tumbuh lambat (*M.t b*, *M. leprae*, *M. avium*, dan *M.*



kansasii) dimodifikasi dengan satu hingga tiga unit mannopyranose (Manp) yang terhubung dengan α (1→2) (ManLAM).^{5,6,20}

Saat Mtb yang bereplikasi terdegradasi, LAM yang bersirkulasi dalam darah disaring melintasi membran basal glomerulus ginjal menjadi urin. Kehadiran LAM dalam urin juga dapat disebabkan oleh infeksi Mtb ginjal, seperti yang ditunjukkan dalam penelitian otopsi.^{5,6,20,21}

Tabel 1. Pedoman WHO mengenai penggunaan *Lateral Flow Urine Liparabinomanan Assay* (LF-LAM)^{6,20,23}

Untuk pasien rawat inap, WHO sangat merekomendasikan penggunaan LF-LAM untuk membantu diagnosis TB aktif pada orang dewasa, remaja, dan anak-anak yang HIV positif dengan kriteria :

- Dengan tanda dan gejala TB (paru dan/atau ekstra paru)
- Penyakit HIV stadium lanjut
- Dengan atau tanpa gejala TB dan dengan jumlah CD4 <200 sel/mm³

Untuk pasien rawat jalan, WHO merekomendasikan penggunaan LF-LAM untuk membantu diagnosis TB aktif pada orang HIV-positif dewasa, remaja, dan anak-anak dengan kriteria :

- Dengan tanda dan gejala TB (paru dan/atau ekstra paru) atau klinis yang berat
- Dengan atau tanpa gejala TB dan dengan jumlah CD4 kurang dari 100 sel/mm³

Untuk pasien rawat jalan, WHO tidak merekomendasikan menggunakan LF-LAM

untuk membantu diagnosis TB aktif pada orang dewasa, remaja, dan anak-anak yang HIV positif dengan kriteria :



- Tidak adanya tanda dan gejala TB
- Tanpa gejala TB dan jumlah CD4 tidak diketahui atau tanpa gejala TB dan jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³
- Tanpa gejala TB dengan jumlah CD4 100–200 sel/mm³.

LAM urin adalah biomarker diagnostik TB yang baik untuk digunakan dalam tes TB, dan menjangkau pasien dewasa tanpa memandang status HIV atau lokasi infeksi. Tujuan akhir dari tes LAM urin adalah untuk mencapai sensitivitas yang cukup tinggi untuk menjangkau dan memberi manfaat bagi semua pasien TB namun tetap spesifik, cepat, sederhana, dan terjangkau untuk digunakan. Dengan adanya penelitian khusus yang mendorong diagnosis LAM urin generasi berikutnya untuk deteksi TB berbasis klinik, terdapat jalur yang jelas ke depan untuk memberikan dampak kesehatan masyarakat yang signifikan dan memfasilitasi pengendalian TB secara global. Penerapan dan peningkatan pengujian LAM yang ada serta pengembangan pengujian generasi berikutnya harus diprioritaskan.^{6,20,21}

