

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR LIPOARABINOMANNAN (LAM) SERUM SEBAGAI
MARKER ALTERNATIF UNTUK DETEKSI TUBERKULOSIS PADA
PASIEN SUSPEK KOINFEKSI *HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS* –
TUBERKULOSIS DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR**

**ANALYSIS OF LIPOARABINOMANNAN (LAM) SERUM LEVEL AS AN
ALTERNATIVE MARKER FOR TUBERCULOSIS DETECTION IN
PATIENTS SUSPECTED HUMAN IMMUNODEFICIENCY-
TUBERCULOSIS COINFECTION IN DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
HOSPITAL MAKASSAR**

FATMAWATY AHMAD

C108214203



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)
DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019**

**ANALISIS KADAR LIPOARABINOMANNAN (LAM) SERUM SEBAGAI
MARKER ALTERNATIF UNTUK DETEKSI TUBERKULOSIS PADA
PASIEN SUSPEK KOINFEKSI *HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS* –
TUBERKULOSIS DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi

Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

Fatmawaty Ahmad

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)
DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019**



KARYA AKHIR

ANALISIS KADAR LIPOARABINOMANNAN (LAM) SERUM SEBAGAI MARKER ALTERNATIF UNTUK DETEKSI TUBERKULOSIS PADA PASIEN SUSPEK KOINFEKSI HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS - TUBERKULOSIS DI RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

Yang disusun dan diajukan oleh

FATMAWATY AHMAD

Nomor Pokok C 108 214 203

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 17 Januari 2019

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
Pembimbing Utama

Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K)
Pembimbing Anggota



Optimization Software:
www.balesio.com

Manajer PPDS
Fakultas Kedokteran Unhas

dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D

Dekan
Fakultas Kedokteran Unhas

Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fatmawaty Ahmad
Nomor Pokok : C 108 214 203
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 7 Januari 2019

Yang menyatakan,



Fatmawaty Ahmad



PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS LIPOARABINOMANNAN SEBAGAI MARKER ALTERNATIF UNTUK DETEKSI TUBERKULOSIS PADA PASIEN SUSPEK KOINFEKSI *HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS – TUBERKULOSIS* DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr. Ulung Bahrin, Sp.PK (K), Ph.D selaku Ketua Komisi Penasihat/ Pembimbing Utama dan Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK (K) selaku Anggota Penasihat/ Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Sudirman Katu, SpPD-KPTI, sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah

kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, nan hingga seminar hasil penelitian ini.



Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar Emeritus di Departemen Patologi Klinik FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK (K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK (K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal mendidik, membimbing dengan penuh ketulusan hati dan memberi nasehat kepada penulis.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK (K) dan dr. Ulang Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D, guru kami yang telah membimbing, mengajar, memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK, guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju serta dan memberi masukan selama selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK, guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi

ngan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya
maju.



6. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK (K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
7. Pembimbing Akademik, dr. Mutmainnah, Sp.PK (K), yang telah senantiasa memberikan bimbingan, nasehat, semangat kepada penulis selama masa studinya.
8. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
9. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
10. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala UTD PMI, Kepala UPTD Transfusi Darah Dinas Kesehatan Makassar, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
11. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang

memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel penelitian ini.



12. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya dr. Fatma Idris, dr. Martina Rentauli Sihombing, dr. Shendy Sherly Soeliauwan, dr. Riska Anton, dr. Gustamin, dr. Bachtiar Syamsir, dr. Antariksa Putra, dr. Kartika Paramita, dr. Dewi Kartika Tungadi, dr. Herniaty Rampo, dr. Dessy Iriana, dr. Erika Rosaria Simbolon, dr. Zahra Inayah Kasim, dr. Evi Andriyani Lauddin, dr. Lisdiana Amin Asri, dr. Ummul Khair dan dr. Lonassis Cabuslay yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
13. Analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel, Sriyani Hamsi, Amd. AK, Yulianto, Amd. AK yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
14. Nurilawati, SKM, Narti Ningsih, Indriati S. Launtina, S.Si, Ibu Salma, dan Mustika atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
15. Teman-teman seperjuangan INA Respond, dr. Munawir, dr. Muhammad Khaerul Muqsith, dr. Dhiny Reskita Ayu, Dewi Sriyanti Amd.AK, Kartini, SKM atas kerjasama, pengertian, kesabaran, dukungan dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Segalanya akan terasa lebih sulit bila bukan dengan kalian.



...h pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah
...berikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada suami saya tercinta, Ismail Amiruddin, dan ananda tersayang, Faryal Khayrah Almahyra Ismail atas cinta kasih, dukungan, doa, semangat maupun material serta kesabaran selama proses pendidikan ini. Terima kasih yang sebesar-besarnya kepada orang tua saya tercinta, Ayahanda Ahmad Kube, Ibunda Nurhayati Ahmad, Ayah Mertua Amiruddin Hamid dan Ibu Mertua Nuryani Ismail atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun material selama ini. Terima kasih kepada saudara-saudara saya tercinta Muhammad Ikhsan Ahmad, Megawati Ahmad, Munawir Ahmad, Mukti Ahmad, Nur Inayah Tuapattinaya, Riwani Ridwan Dani yang telah memberikan dukungan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Penulis menyampaikan permohonan maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak terutama kepada semua guru-guru kami dan teman-teman residen selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga

WT senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian kita. Amin.

Makassar, 7 Januari 2019



Fatmawaty Ahmad



ABSTRAK

Fatmawaty Ahmad. Analisis Kadar Lipoarabinomannan Sebagai Marker Alternatif Untuk Deteksi Tuberkulosis Pada Pasien Suspek Koinfeksi *Human Immunodeficiency Virus* –Tuberkulosis Di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (dibimbing oleh Uleng Bahrun dan Mansyur Arif)

Latar Belakang

Tuberkulosis merupakan salah satu infeksi oportunistik tersering pada penderita HIV-AIDS. Diagnosis TB yang akurat masih sulit. Studi terbaru menunjukkan bahwa uji LAM serum mungkin dapat digunakan untuk diagnosis TB pada pasien koinfeksi HIV-TB.

Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar serum Lipoarabinomannan (LAM) untuk diagnosis TB paru.

Bahan dan metode

Serum dari 72 orang suspek koinfeksi HIV-TB paru diuji LAM dengan metode ELISA. Kultur positif untuk *Mycobacterium tuberculosis* digunakan sebagai standar rujukan untuk diagnosis TB.

Hasil

Tes sputum mikroskopis, kultur sputum dan foto thorax radiologi tidak menunjukkan perbedaan signifikan dengan LAM serum kuantitatif. Hasil analisis kurva ROC, menunjukkan kadar LAM serum mempunyai nilai AUC (area under curve) yang rendah yaitu 0,592 ($p=0,276$) dan tidak signifikan ($p>0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa kadar LAM serum belum terbukti bisa digunakan untuk memprediksi TB pada subyek penelitian ini.

Kesimpulan

Tes LAM serum belum terbukti dapat digunakan untuk diagnosis TB paru.

Kata kunci: Lipoarabinomannan (LAM), TB, koinfeksi HIV-TB



ABSTRACT

Fatmawaty Ahmad. *Analysis Of Lipoarabinomannan Level As An Alternative Marker For Tuberculosis Detection In Patients Suspected Human Immunodeficiency-Tuberculosis Coinfection In Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar* (Supervised by Uleng Bahrin and Mansyur Arif)

Background

Tuberculosis is one of the most common opportunistic infections in people with HIV-AIDS. Accurate TB diagnosis is still difficult. Recent studies have shown that serum LAM testing may be used to diagnose TB in HIV-TB coinfecting patients.

Material and methods

Objective

The aim of this study was to assess the value of serum Lipoarabinomannan (LAM) in the diagnosis of pulmonary tuberculosis (TB).

Sera from 72 individuals suspected of pulmonary TB were tested for the presence of LAM by means of ELISA assay. Culture positivity for *Mycobacterium tuberculosis* was used as the reference standard for TB diagnosis.

Results

Sputum smear, sputum culture and radiological tests did not show significant differences with quantitative serum LAM. The results of the ROC curve analysis showed that LAM (serum) levels had a low AUC value of 0.592 ($p = 0.276$) and not significant ($p > 0.05$). This shows that LAM (serum) levels cannot be used to predict TB in this study. Thus, the diagnostic value cannot be used because it is certainly very low.

Conclusion

The LAM (serum) cannot be used for the diagnosis of pulmonary TB.

Keyword: Lipoarabinomannan (LAM), TB, HIV-TB coinfection



DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA HASIL	iii
PRAKATA.....	iv
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB I	1
PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	7
C. Tujuan Penelitian	7
1. Tujuan umum.....	7
2. Tujuan khusus	7
D. Hipotesis	8
E. Manfaat Penelitian	8
BAB II	9
TINJAUAN PUSTAKA	9
A. HIV (Human immunodeficiency virus)	9
1. Definisi.....	9
2. Epidemiologi	9
3. Patogenesis.....	10
4. Manifestasi klinis.....	13
B. Tuberkulosis.....	16
1. Definisi.....	16
2. Epidemiologi	16
3. Etiologi <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	19
4. Patogenesis Tuberkulosis.....	22
4.1 Tuberkulosis Primer	24
4.2 Tuberkulosis Post Primer	26
C. Koinfeksi HIV-TB.....	27
1. Patogenesis.....	27
2. Manifestasi klinis.....	38
3. Diagnosis.....	40
a. Pemeriksaan Mikroskopis Langsung.....	41



b. Pemeriksaan Tes Cepat TB	42
c. Pemeriksaan Biakan dahak.....	43
d. Pemeriksaan Foto Toraks	45
e. Pemeriksaan Lipoarabinomannan.....	47
BAB III	52
KERANGKA PENELITIAN	52
A. Kerangka Teori	53
B. Kerangka Konsep.....	53
BAB IV	54
METODE PENELITIAN.....	54
A. Desain Penelitian	54
B. Tempat dan Waktu Penelitian	54
1. Tempat Penelitian	54
2. Waktu Penelitian.....	54
C. Populasi Penelitian dan Sampel Penelitian	55
1. Populasi Penelitian	55
2. Sampel Penelitian.....	55
3. Perkiraan Besar Sampel	55
D. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	56
1. Kriteria inklusi	56
2. Kriteria Eksklusi	56
E. Izin Penelitian.....	56
F. Cara Kerja.....	57
1. Alokasi subjek	57
2. Cara penelitian.....	57
3. Prosedur Pemeriksaan Kadar LAM Serum	58
a. Persiapan Sampel	58
b. Alat dan Bahan Penelitian	58
c. Prinsip Kerja	61
d. Cara Kerja	61
e. Perhitungan Hasil	63
f. Nilai Rujukan	63
G. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	64
H. Analisis Data	66
I. Skema Alur Penelitian	66
BAB V	67
DISKUSI DAN PEMBAHASAN	67
Hasil Penelitian	67
Karakteristik Subjek Penelitian.....	67
Perbandingan Kadar LAM Serum	70



3. Penentuan LAM Serum sebagai Marker Alternatif	71
B. Pembahasan.....	72
C. Ringkasan Hasil Penelitian.....	76
BAB VI.....	77
SIMPULAN DAN SARAN.....	77
A. Simpulan.....	77
B. Saran	77
DAFTAR PUSTAKA.....	78
LAMPIRAN	83



DAFTAR TABEL

Tabel 1	Stadium Klinis HIV	15
Tabel 2	Notifikasi kasus koinfeksi TB HIV tahun 2009-2014	19
Tabel 3.	Gambaran TB-HIV	38
Tabel 4	Komposisi dan Konsentrasi Larutan Standar	60
Tabel 5	Sebaran Karakteristik Subjek.....	68
Tabel 6	Kadar LAM menurut Kelompok Subjek	68
Tabel 7	Sebaran Hasil Sputum Mikroskopis menurut Kelompok	69
Tabel 8	Sebaran Hasil Foto Toraks Radiologis menurut Kelompok	69
Tabel 9	Perbandingan kadar LAM Serum menurut metode deteksi TB.	70



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Jumlah CD4, beban virus, dan perjalanan infeksi.....	14
Gambar 2. Negara-negara dengan beban berat untuk TB, TB / HIV dan MDR-TB.....	17
Gambar 3. Perkiraan prevalensi HIV pada kasus TB baru dan kambuh tahun 2016.....	18
Gambar 4. Struktur dinding sel <i>Mycobacterium</i>	22
Gambar 5. Patogenesis LTBI dan Penyakit TBC	23
Gambar 6. Koinfeksi HIV-1 dan MTB meningkatkan risiko perkembangan penyakit tuberkulosis aktif dan HIV-1	30
Gambar 7. Penampilan skematis infeksi HIV dan/ atau <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> dan konsekuensinya	32
Gambar 8. MTB dan HIV Syndemy.....	37
Gambar 9. Alur diagnosis TB paru pada ODHA di fasyaskes dengan akses tes cepat Xpert MTB/RIF	43
Gambar 10. Deteksi LAM.....	47
Gambar 11. Reaksi LAM.....	59
Gambar 12. Pengenceran larutan standar	60
Gambar 13. Kurva ROC LAM Serum terhadap Kultur.....	71



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Persetujuan Etik.....	83
Lampiran 2	Data Dasar Penelitian	84
Lampiran 3	Curriculum vitae	87



DAFTAR SINGKATAN

AEM	<i>Asian Epidemic Model</i>
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ARV	<i>Anti Retro Viral</i>
BTA	Basil Tahan Asam
CD4	<i>Cluster of Differentiation 4</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DST	<i>Drug Susceptibility Testing</i>
HBC	<i>High Burden Countries</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IFN	Interferon
IL-1	Interleukin-1
IO	Infeksi Oportunistik
IRIS	<i>Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome</i>
LAM	<i>Lipoarabinomannan</i>
LBT	Lelaki Berisiko tinggi
LF	Lateral Flow
LSL	Lelaki Seks Lelaki
LTR	<i>Long Terminal Repeat</i>
ManLAM	<i>Lipoarabinomannan mannose-capped</i>
	<i>Millennium Development Goals</i>
	<i>Multi Drug Resistant Tuberculosis</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>



NAAT	<i>Nucleic Acid Amplification Test</i>
OAT	Obat Anti Tuberkulosis
ODHA	Orang Dengan HIV/ AIDS]
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PIL	Pneumonitis Interstitial Limfoid
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat
SDGs	<i>Sustainable Development Goals</i>
STBP	Survei Terpadu Biologis dan Perilaku
SPSS	<i>Statistics Package for Social Science</i>
TB	<i>Tuberculosis</i>
TLR	<i>Toll Like Receptors</i>
TST	<i>Tuberculin Skin Test</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WPSTL	Wanita Pekerja Seks Tidak Langsung
WPSL	Wanita Pekerja Seks Langsung
XDR-TB	<i>Extensively Drug Resistant Tuberculosis</i>



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Era *Millennium Development Goals* (MDGs) sudah berakhir pada tahun 2015, digantikan oleh *Sustainable Development Goals* (SDGs). Salah satu target dari SDGs adalah mengakhiri epidemi *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS), Tuberkulosis (TB), malaria dan *neglected tropical diseases* serta memberantas hepatitis, *water borne diseases* dan penyakit menular lainnya (*Global Tuberculosis*, 2017).

Sejak ditetapkannya TB menjadi suatu *global emergency* oleh *World Health Organization* (WHO) pada tahun 1992, TB masih menjadi beban berat kesehatan masyarakat, terutama di negara-negara miskin dan berkembang (PDPI, 2011). Tuberkulosis adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) yang dapat menyerang berbagai organ terutama paru-paru. Penyakit ini bila tidak diobati atau pengobatannya tidak tuntas dapat menimbulkan komplikasi berbahaya hingga kematian (Dinas Kesehatan Jatim, 2015).

Tuberkulosis sering muncul bersamaan dengan infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Epidemio HIV/AIDS yang terjadi sejak tahun 1980-an semakin memperberat kondisi epidemi TB. Epidemi ini

akan tantangan terbesar dalam pengendalian TB dan banyak bukti menunjukkan bahwa pengendalian TB tidak akan berhasil dengan baik



tanpa keberhasilan pengendalian HIV. Sebaliknya TB merupakan salah satu infeksi oportunistik yang banyak terjadi dan menjadi penyebab utama kematian pada orang dengan HIV/AIDS (ODHA) (Dinas Kesehatan Jatim, 2015; Kemenkes RI, 2015).

Human Immunodeficiency Virus meningkatkan epidemi TB dengan beberapa cara. Telah diketahui bahwa HIV merupakan faktor risiko yang paling potensial untuk terjadinya TB aktif baik pada orang yang baru terinfeksi maupun mereka dengan infeksi TB laten. *Human Immunodeficiency Virus* meningkatkan angka kekambuhan TB, baik disebabkan oleh reaktivasi endogen atau re-infeksi eksogen. Peningkatan kasus TB pada ODHA akan meningkatkan risiko penularan TB pada masyarakat umum dengan atau tanpa terinfeksi HIV (Lubis, 2005).

TB dapat terjadi pada setiap tahap penyakit HIV dan seringkali menjadi manifestasi klinis pertama yang diketahui dari infeksi HIV yang mendasarinya (Sonnenberg et al., 2005)(Havlir, Getahun, Sanne, & Havlir, 2008). Risiko berkembangnya TB pada penderita HIV dua puluh kali lebih besar dibanding penderita yang tidak terinfeksi HIV (Getahun, Gunneberg, Granich, & Nunn, 2010). Meningkatnya koinfeksi ini sejalan dengan semakin memburuknya sistem kekebalan tubuh yang dapat dinilai dengan kadar *Cluster of Differentiation 4* (CD4). Semakin rendah kadar CD4, risiko untuk tertular TB menjadi semakin besar, semakin

at pula angka kematian yang terjadi (Sonnenberg et al., 2005).



Koinfeksi dengan HIV mengarah ke tantangan dalam diagnosis dan pengobatan tuberkulosis. *World Health Organization* menganjurkan penapisan TB dilakukan begitu seorang pasien didiagnosis terinfeksi HIV. Penapisan TB juga selanjutnya disarankan dilakukan pada interval waktu tertentu pada pasien HIV. Panduan *WHO International Expert Committee* tahun 2007 menganjurkan penapisan TB dilakukan dengan anamnesis terhadap beberapa gejala, yaitu batuk (bukan batuk lama), keringat malam, dan penurunan berat badan. Penapisan ini memiliki sensitifitas hingga 79-90%, namun spesitifitasnya hanya 50%.

Peningkatan jumlah penderita TB yang resistan terhadap obat, termasuk MDR-TB dan *Extensively Drug Resistant TB* (XDR-TB) juga makin menyulitkan pengobatan dan berkontribusi terhadap peningkatan mortalitas (Padmapriyadarsini, Narendran, & Swaminathan, 2011).

Masalah yang banyak dihadapi pada penderita koinfeksi HIV-TB adalah tidak semua penderita dapat mengeluarkan sputum dengan adekuat walaupun dengan menggunakan induksi sputum (Padmapriyadarsini et al., 2011). *Tuberculosis Global report 2017* yang menyoroti kebutuhan mendesak adanya teknologi baru untuk meminimalkan hambatan ke layanan kesehatan, memastikan pengujian kualitas untuk kelompok yang sulit didiagnosis, memperluas spektrum pengujian kerentanan obat, dan mengurangi biaya diagnostik (*Global*

losis, 2017).



Pemeriksaan sputum mikroskopis adalah salah satu pemeriksaan yang paling efektif untuk mendeteksi TB. Secara teknis, pemeriksaan sputum BTA tidak mahal, mudah untuk dilakukan dan sangat spesifik di daerah dengan prevalensi tinggi, namun, nilai sensitivitasnya rendah yaitu sekitar 60% bila dibandingkan dengan kultur sputum (Singhal & Myneedu, 2015).

Pemeriksaan standar baku untuk menegakkan diagnosis TB pada pasien HIV adalah dengan pemeriksaan kultur sputum. Pemeriksaan kultur tidak hanya dapat menentukan *Mycobacterium*, tetapi dapat pula mengidentifikasi dan menentukan resistensi obat, tetapi hasil pemeriksaan kultur sputum membutuhkan waktu hingga 28 - 42 hari karena *Mycobacterium* merupakan organisme yang tumbuhnya lambat (Kemenkes, 2012; WHO, 2006) selain itu membutuhkan infrastruktur laboratorium yang canggih untuk implementasi yang efektif. Selain itu, pemeriksaan ini sulit mendiagnosis kasus TB ekstra paru dan kasus TB pada anak-anak yang tidak dapat menghasilkan dahak (Norbis et al., 2014; Perkins & Cunningham, 2007; Piccini, Chiappini, Tortoli, de Martino, & Galli, 2014)

Pemeriksaan lain adalah dengan tes asam nukleat. Tes ini juga memiliki tingkat akurasi diagnostik yang tinggi namun biayanya mahal dan lebih sulit dikerjakan bila dibandingkan dengan *Point Of Care* (POC)

ey & Daley, 2011; Wang et al., 2016). Sejumlah penelitian telah berfokus pada pengembangan tes untuk deteksi langsung



penanda antigenik primer MTB pada serum, urin, dan cairan tubuh lainnya (Reither et al., 2009; Tucci, Gonzalez-Sapienza, & Marin, 2014). Satu penanda khususnya, Lipoarabinomannan mannose-capped (ManLAM), dikeluarkan melalui urin selama infeksi aktif dengan TB paru, dan telah menjadi subjek dari beberapa penyelidikan mengenai kegunaannya sebagai biomarker klinis untuk infeksi.

Lipoarabinomannan (LAM) merupakan komponen lipopolisakarida yang terdapat pada dinding sel genus *Mycobacterium* yang dilepaskan dari sel-sel bakteri yang aktif secara metabolik atau mengalami degenerasi dan tampaknya hanya ada pada orang dengan penyakit TB aktif. *Lipoarabinomannan* secara aktif disekresikan melalui makrofag alveolar yang terinfeksi. Konsentrasi LAM yang tinggi memudahkan antigen masuk ke sirkulasi sistemik sehingga LAM dapat terdeteksi pada penderita TB paru. Konsentrasi LAM juga dapat dijumpai pada MTB diseminata dalam aliran darah, terutama pada infeksi HIV. Antigen ini terlepas dari metabolik aktif *Mycobacterium*, dan karena ukuran LAM mirip dengan mioglobin maka dapat masuk melalui sirkulasi darah dan renal sehingga dapat terdeteksi pada urin penderita TB aktif (Dheda dkk, 2013).

Pada tahun 2015, WHO merilis panduan kebijakan tentang deteksi antigen LAM dengan metode *Lateral Flow* (LF) - LAM ALERE

nakan sampel urin (United States Environmental Protection 2015). Akan tetapi, LF-LAM hanya diindikasikan pada pasien



yang terinfeksi HIV dengan jumlah CD4 rendah ($CD4 \leq 100 \text{ sel}/\mu\text{L}$) atau dalam kondisi *seriously ill*.

Pengujian berbasis urin memiliki kelebihan dibandingkan uji dahak karena urin mudah dikumpulkan dan disimpan, serta tidak memiliki risiko pengendalian infeksi terkait dengan pengumpulan dahak. (United States Environmental Protection Agency, 2015) Akan tetapi, rendahnya sensitifitas dan spesifisitas serta adanya gangguan pada fungsi ginjal, seperti nefropati HIV akan mempengaruhi kemampuan LAM untuk keluar melalui urin sehingga sangat diperlukan penelitian untuk mendeteksi LAM menggunakan spesimen lainnya.

Selain menggunakan urin, pemeriksaan LAM juga dapat menggunakan serum, sputum, cairan pleura, dan cairan serebrospinal. Studi yang dilakukan oleh Amin et al., 2018 menunjukkan bahwa bahwa LAM serum ELISA dapat menjadi *immunoassay* berbasis LAM untuk diagnosis TB.

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk mengetahui apakah pemeriksaan LAM serum memiliki hasil diagnostik yang lebih baik sehingga dapat digunakan untuk mendiagnosis TB pada penderita dengan koinfeksi HIV-TB. Lipoarabinomannan serum diharapkan dapat menjadi parameter pemeriksaan TB untuk mendiagnosis koinfeksi HIV-TB disamping pemeriksaan-pemeriksaan

ah ada.



B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Apakah Lipoarabinomannan (LAM) serum dapat digunakan untuk mendiagnosis Tuberkulosis paru pada penderita yang diduga menderita koinfeksi HIV-TB di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum:

Untuk mengetahui nilai diagnostik Lipoarabinomannan serum pada pasien suspek koinfeksi HIV-TB di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

2. Tujuan Khusus:

- a. Untuk mengetahui kadar LAM serum pada pasien suspek koinfeksi HIV-TB.
- b. Untuk mengetahui sebaran hasil sputum mikroskopis pada pasien suspek koinfeksi HIV-TB.
- c. Untuk mengetahui sebaran hasil radiologis pada pasien suspek koinfeksi HIV-TB.
- d. Untuk mengetahui nilai sensitivitas LAM serum pada pasien suspek koinfeksi HIV-TB.

Untuk mengetahui nilai spesifisitas LAM serum pada pasien suspek koinfeksi HIV-TB.



D. Hipotesis

Uji LAM serum memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik sehingga dapat digunakan untuk mendiagnosis Tuberkulosis pada penderita suspek koinfeksi HIV-TB.

E. Manfaat Penelitian

1. Dapat memberikan informasi ilmiah mengenai uji LAM serum pada pasien koinfeksi HIV-TB.
2. Dapat digunakan sebagai uji alternatif untuk menegakkan diagnosis Tuberkulosis sehingga menjadi data dasar untuk pengambilan kebijakan dalam penatalaksanaan pasien koinfeksi HIV-TB di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.
3. Dapat menjadi bahan acuan penelitian selanjutnya.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. *Human Immunodeficiency Virus*

1. Definisi

Human Immunodeficiency Virus adalah virus *Ribonucleic acid* (RNA) yang termasuk famili *Retroviridae*, subfamili *Lentiviridae*, genus *Lentivirus* yang menyebabkan penurunan imunitas tubuh pejamu. *Human Immunodeficiency Virus* akan menginfeksi tubuh dan pada akhirnya menimbulkan tanda dan gejala *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS) (Xhilaga & Oelrichs, 2007).

Orang yang terinfeksi HIV akibatnya 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).

2. Epidemiologi

Indonesia adalah salah satu negara dengan jumlah kasus HIV baru yang terus meningkat. Seperti halnya dengan negara Asia

nya, epidemi HIV di Indonesia termasuk dalam epidemi konsentrasi, kecuali tanah Papua dengan tingkat epidemi HIV



meluas. Hasil STBP (Survei Terpadu Biologis dan Perilaku) 2013 pada populasi kunci menunjukkan prevalensi yang terus tinggi pada Pengguna Napza Suntik (Penasun) 39,2%, Lelaki Seks Lelaki (LSL) 13% dan Lelaki Berisiko tinggi (LBT) 0,2% serta prevalensi sebesar 7,2% pada Wanita Pekerja Seks Langsung (WPSL) dan 1,6% pada Wanita Pekerja Seks Tidak Langsung (WPSTL) (Kemenkes RI, 2015).

Proyeksi dengan menggunakan *Asian Epidemic Model* (AEM) menunjukkan epidemi HIV yang terus meningkat dan penularan melalui hubungan heteroseksual merupakan cara penularan terbanyak menggantikan penularan melalui penggunaan jarum suntik bersama pada penasun. Estimasi jumlah ODHA dewasa meningkat dari 545.000 pada tahun 2011 menjadi 735.000 pada tahun 2015 (Kemenkes RI, 2015).

3. Patogenesis

Transmisi HIV masuk ke dalam tubuh manusia melalui tiga cara, yaitu: (1) Vertikal dari ibu yang terinfeksi HIV ke anak (selama mengandung, persalinan, dan menyusui), (2) Transeksual (homoseksual maupun heteroseksual), (3) Horizontal yaitu kontak antar darah atau produk darah yang terinfeksi (Xhilaga, 2007;

es, 2010).



Sistem imun menjadi target utama dari infeksi HIV dimana virus akan menyerang sel limfosit *T helper* yang mengandung marker molekul CD4. Setelah HIV mengikatkan diri pada molekul CD4, virus masuk ke dalam target dan kemudian dengan enzim *reverse transcriptase* virus tersebut merubah bentuk RNA agar dapat bergabung dengan *Deoxyribonucleic acid* (DNA) sel target. Selanjutnya sel yang berkembang biak akan mengandung bahan genetik virus dan akan membentuk virus baru, dan menginfeksi sel host lainnya. Infeksi HIV dengan demikian menjadi *irreversible* dan berlangsung seumur hidup (Klatt Edward C. MD, 2016).

Perjalanan khas infeksi HIV terdiri dari beberapa tahapan yaitu infeksi primer, penyebaran virus ke organ limfoid, latensi klinis, peningkatan ekspresi HIV, penyakit klinis dan kematian. Durasi antara infeksi primer sampai penyakit klinis rata-rata sekitar 10 tahun. Pada awal infeksi, HIV tidak segera menyebabkan kematian dari sel, tetapi terlebih dahulu mengalami replikasi dalam tubuh penderita dan lambat laun akan merusak limfosit T CD4. Masa inkubasi adalah waktu yang diperlukan sejak seseorang terpapar virus HIV sampai menunjukkan gejala AIDS. Pada masa inkubasi, virus HIV tidak dapat terdeteksi dengan pemeriksaan laboratorium kurang lebih 3 bulan sejak tertular virus HIV yang dikenal dengan masa *window period*. (Kummar et al,

5).



Setelah infeksi primer, selama 4-11 hari masa antara infeksi mukosa dan viremia permulaan, viremia dapat terdeteksi selama sekitar 8-12 minggu. Virus tersebar luas ke seluruh tubuh selama masa ini, dan menyerang organ limfoid, dan terjadi penurunan jumlah sel Limfosit T CD4 yang beredar secara signifikan. Respon imun terhadap HIV terjadi selama 1 minggu sampai 3 bulan setelah terinfeksi, viremia plasma menurun dan level sel CD4 kembali meningkat. Tetapi respon imun tidak mampu menyingkirkan infeksi secara sempurna sehingga sel-sel yang terinfeksi HIV menetap dalam limfoid (Kummar et al, 2015).

Setelah beberapa bulan atau tahun akan terlihat gejala klinis pada penderita. Sebagian penderita memiliki gejala tidak khas pada infeksi HIV akut, 3-6 minggu pasca terinfeksi yaitu demam, nyeri menelan, pembengkakan kelenjar getah bening, ruam, diare, atau batuk. Setelah infeksi akut, dimulailah infeksi HIV asimtomatik (tanpa gejala). Hal ini berlangsung selama 8-10 tahun, tetapi ada sekelompok kecil penderita yang cepat hanya sekitar 2 tahun dan ada yang sangat lambat (Klatt Edward C. MD, 2016; Veronique Grouzard et al, 2016).

Secara bertahap sistem kekebalan tubuh yang terinfeksi oleh virus HIV akan menyebabkan fungsi kekebalan tubuh rusak sehingga penderita akan menampilkan gejala akibat infeksi oportunistik (Klatt Edward C. MD, 2016 ; Kummar et al, 2015).



4. Manifestasi Klinis

Berdasarkan perjalanan infeksi HIV, jumlah limfosit T-CD4, jumlah virus dan gejala klinis dibagi menjadi 4 stadium: (Calles, 2010 Bartlett, 2013)

1. Asimptomatik (Stadium 1)

Setelah HIV menginfeksi sel target, terjadi proses replikasi yang menghasilkan virion yang jumlahnya berjuta-juta. Viremia dari virion ini akan memicu munculnya sindroma infeksi akut dengan gejala seperti flu. Sebanyak 50 - 70% orang yang terinfeksi HIV mengalami sindroma infeksi akut ini selama 3 - 6 minggu dengan gejala umum seperti demam, faringitis, limfadenopati, artralgia, mialgia, letargi, malaise, nyeri kepala, mual-muntah, diare, anoreksia, penurunan berat badan. Pada fase akut terjadi penurunan limfosit T dan kemudian terjadi kenaikan kembali karena terjadi respon imun. Jumlah limfosit T pada fase ini masih diatas 500 sel/ μ L. Fase ini dapat berlangsung 8 - 10 tahun. Pada pemeriksaan *Western blot* atau *immunofluorescence* memberikan hasil positif

2. Gejala dan tanda ringan pada HIV (Stadium 2)

Mulai timbul gejala dan tanda ringan akibat infeksi HIV. Gejala yang dapat muncul berupa kandidiasis, limfadenopati, moluskum kontagiosum, herpes zooster. Kadar viral load meningkat, kadar CD4 turun antara 350 - 499 sel/ μ L.

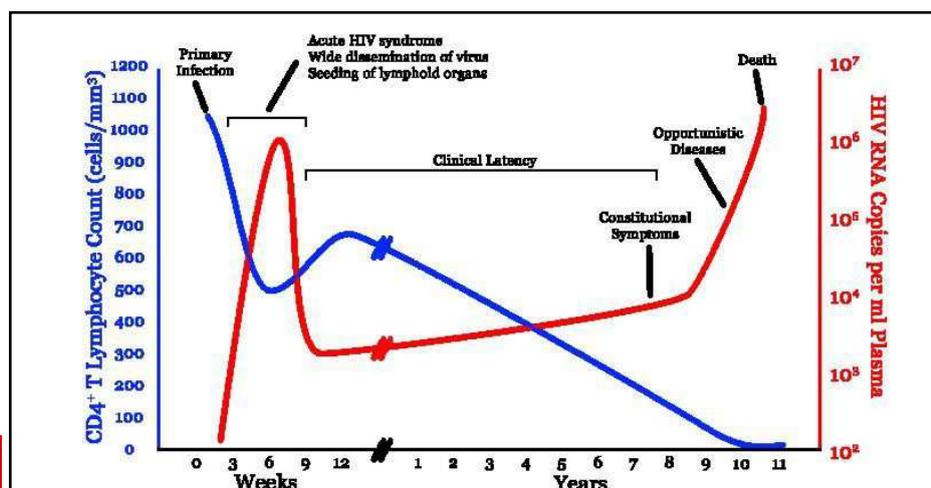


3. Gejala dan tanda lanjut pada HIV (stadium 3)

Sistem imun pada penderita HIV semakin menurun dan muncul berbagai infeksi sekunder seperti kandidiasis persisten, pneumonia berulang, demam yang berkepanjangan, penurunan berat badan. Kadar CD4 antara 200 - 349 sel/ μ L.

4. Stadium 4

Pada fase ini terjadi peningkatan jumlah virion secara berlebihan di dalam sirkulasi sistemik. Respon imun tidak mampu meredam jumlah virion yang berlebihan. Limfosit semakin tertekan karena intervensi HIV yang semakin banyak. Terjadi penurunan jumlah limfosit T hingga di bawah 200 sel/ μ L. Penurunan ini menyebabkan sistem imun rentan terhadap infeksi sekunder, seperti *pneumocystis carinii*, tuberkulosis, sepsis, toksoplasmosis, ensefalitis, diare akibat kriptosporidiasis, infeksi sitomegalovirus, kandidiasis esofagus maupun trakea.



Gambar 2.3

Gambar 1. Jumlah CD4, beban virus, dan perjalanan infeksi HIV (Pantaleo G, 1993)



Tabel 1. Stadium Klinis HIV (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014)

Stadium I		
<ul style="list-style-type: none"> • Asimtomatik • Limfadenopati Generalisata Persisten 		
Stadium II		
<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan berat badan derajat sedang yang tidak dapat dijelaskan (< 10% BB) • Infeksi saluran napas atas berulang (episode saat ini, ditambah 1 episode atau lebih dalam 6 bulan) • Herpes zoster • Keilitis angularis 	<ul style="list-style-type: none"> • Sariawan berulang (2 episode atau lebih dalam 6 bulan) • Ruam kulit berupa papul yang gatal (<i>Papular pruritic eruption</i>) • Erupsi Papular Pruritik • Dermatisis seboroik • Infeksi jamur pada kuku 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatosplenomegali persisten yang tidak dapat dijelaskan • Eritema linea ginggiva • Infeksi virus wart luas • Moluskum kontangiosum luas • Pembesaran kelenjar parotis yang tidak dapat dijelaskan
Stadium III		
<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan berat badan derajat sedang yang tidak dapat dijelaskan (< 10% BB) • Diare kronik selama >1 bulan yang tidak dapat dijelaskan • Demam persisten yang tidak dapat dijelaskan (> 37,5°C intermitten atau konstan, > 1 bulan) • Kandidiasis oral (di luar masa 6-8 minggu pertama kehidupan) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Oral hairy leukoplakia</i> • Tuberkulosis paru • TB kelenjar • Stomatitis, gingivitis atau periodontitis ulseratif nekrotikan akut • Infeksi bakterial berat (seperti pneumonia, meningitis, empiema, piomiositis, infeksi tulang atau sendi, bakteremia, radang panggul berat) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia yang tidak dapat dijelaskan (< 8 g/dL), netropenia (< 1000/ mm³) dan/atau trombositopenia kronis (< 50.000/ mm³), > 1 bulan) • Malnutrisi sedang yang tidak dapat dijelaskan • Pneumonitis interstitial limfoid (PIL) simtomatik • Penyakit paru berhubungan dengan HIV, termasuk bronkiektasis
Stadium IV		
<ul style="list-style-type: none"> • HIV <i>wasting syndrome</i> • Pneumonia <i>Pneumocystis (PCP)</i> • Pneumonia bakterial berulang (episode saat ini ditambah satu episode atau lebih dalam 6 bulan terakhir) • Infeksi herpes simplex kronik (orolabial, genital, atau anorektal selama > 1 bulan atau viseral tanpa at lokasi ataupun durasi) • Kandidiasis esofageal • Infeksi kriptosporidium • Sarkoma Kaposi • Infeksi Sitomegalovirus (retinitis atau infeksi CMV organ lain kecuali liver, limpa dan KGB) 	<ul style="list-style-type: none"> • Toksoplasmosis otak • Ensefalopati HIV • Infeksi mikobakteria non-tuberkulosis diseminata • <i>Progressive multi focal leukoencephalopathy (PML)</i> • Kriptosporidiosis kronik • Isosporiasis kronik • Mikosis diseminata (histoplasmosis, coccidiomycosis) • Septikemi berulang (termasuk Salmonella non-tifoid) • Limfoma (Sel B non-Hodgkin atau limfoma serebral) atau tumor solid terkait HIV lainnya) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kriptokokosis ekstrapulmonar (termasuk meningitis) • Karsinoma serviks invasif • Leishmaniasis diseminata atipikal • Nefropati terkait HIV (HIVAN) • Kardiomiopati terkait HIV • Malnutrisi, wasting dan stunting berat yang tidak dapat dijelaskan dan tidak berespons terhadap terapi standar • Infeksi bakterial berat yang berulang (misalnya empiema, piomiositis, infeksi tulang dan sendi, meningitis, kecuali pneumonia) • Kandidiasis esophagus (atau trakea, bronkus, atau paru)



B. TUBERKULOSIS

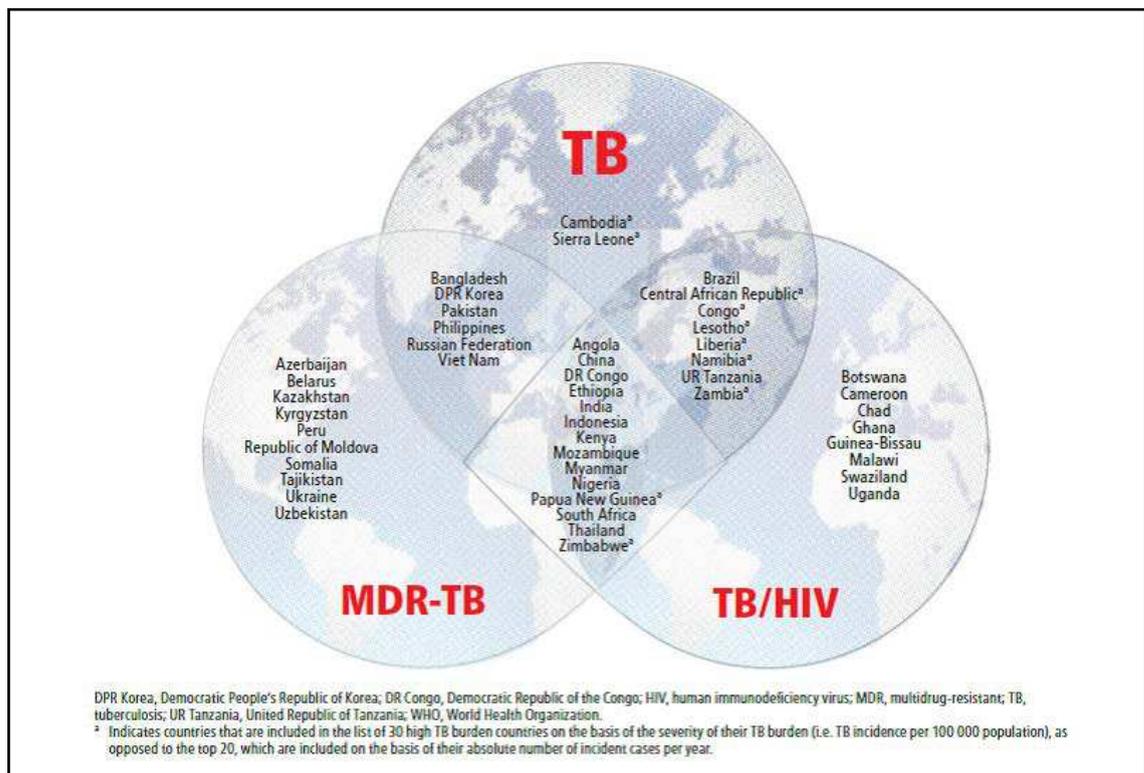
1. Definisi

Tuberkulosis adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis* complex (PDPI, 2011) Berdasarkan lokasi organ yang terkena, TB diklasifikasikan menjadi 1). TB paru yaitu kasus TB yang melibatkan parenkim paru atau trakeobronkial. TB miliar diklasifikasikan sebagai TB paru karena terdapat lesi di paru. 2). TB ekstraparu adalah kasus TB yang melibatkan organ di luar parenkim paru, seperti pleura, kelenjar getah bening, abdomen, saluran genitourinaria, kulit, sendi dan tulang, selaput otak. TB limfadenopati intrathorakal atau TB efusi pleura tanpa adanya kelainan pada paru termasuk dalam kasus TB ekstraparu (WHO, 2013).

2. Epidemiologi

Berdasarkan data dari *Global Tuberculosis Report 2017*, Indonesia termasuk ke dalam 14 negara dengan angka kejadian yang tinggi untuk TB, TB-HIV dan TB- MDR (Gambar 1) selain Angola, Cina, Kongo, Ethiopia, India, Kenya, Mozambik, Myanmar, Nigeria, Papua Nugini, Afrika Selatan, Thailand dan Zimbabwe (*Global Tuberculosis, 2017*).





Gambar 2. Negara-negara dengan beban berat untuk TB, TB / HIV dan MDR-TB (*Global Tuberculosis, 2017*)

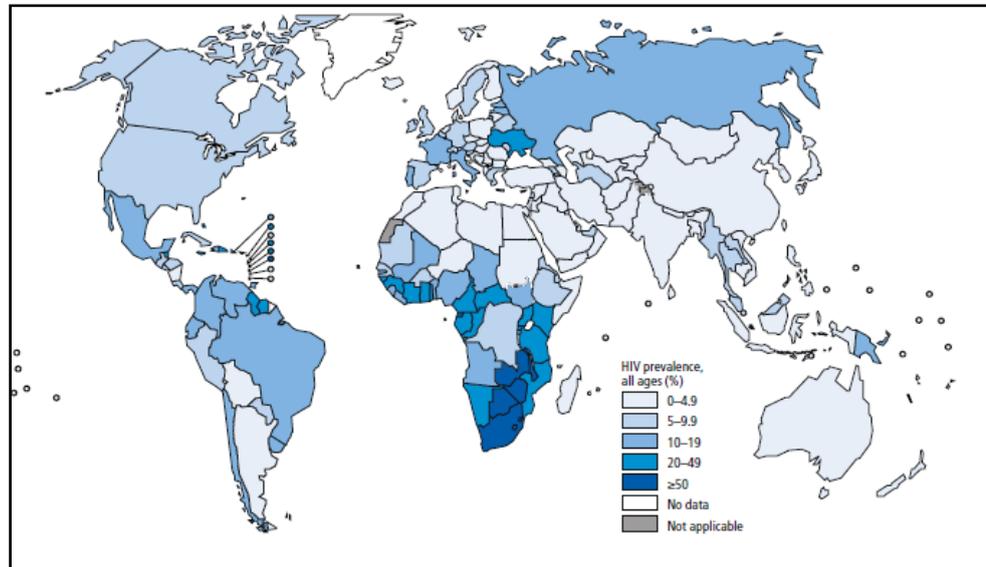
Diperkirakan insiden TB di tahun 2016 sekitar 10,4 juta orang (90% orang dewasa; 65% pria). Sebagian besar insiden terjadi di wilayah Asia Tenggara (45%), Afrika (25%) dan Pasifik barat (17%); proporsi kasus yang lebih kecil terjadi di wilayah Mediterania Timur (7%), Eropa (3%) dan Amerika (3%). Lima negara dengan jumlah kasus insiden tertinggi tahun 2016 berturut-turut adalah India, Indonesia, Cina, Filipina dan Pakistan (*Global Tuberculosis, 2017*).

Diperkirakan 10% dari insiden kasus TB pada tahun 2016 berada di antara orang yang hidup dengan HIV. Proporsi kasus

infeksi HIV-TB adalah tertinggi di negara-negara di wilayah Afrika, lebih 50 % di bagian Afrika bagian selatan. Risiko terjadinya TB pada 37 juta orang yang hidup dengan HIV adalah 21 kali lebih tinggi



daripada risiko pada seluruh penduduk dunia (*Global Tuberculosis, 2017*).



Gambar 3. Perkiraan prevalensi HIV pada kasus TB baru dan kambuh, 2016 (*Global Tuberculosis, 2017*)

Estimasi jumlah kasus TB baru (mencakup HIV + TB) pada tahun 2015 adalah 1.020.000 (658.000 - 1.450.000) dengan notifikasi TB yang menurun secara keseluruhan tetapi terjadi peningkatan kasus TB/ HIV +. Jumlah total kasus TB yang dinotifikasi adalah 330.729 (93% paru) dan 11% diketahui status HIV-nya (Global WHO TB report 2016).

Tuberkulosis merupakan penyebab kematian kesembilan di seluruh dunia, satu peringkat di atas HIV/ AIDS. Pada tahun 2016, diperkirakan ada 1,3 juta kematian TB dengan HIV negatif (turun dari 1,7 juta dibandingkan tahun 2000) dan tambahan 374.000 kematian antara orang HIV positif (*Global Tuberculosis, 2017*).



Tabel 2. Notifikasi kasus koinfeksi TB HIV tahun 2009-2014. (Dinas Kesehatan Jatim, 2015)

Tabel Notifikasi Kasus Koinfeksi TB HIV Tahun 2009-2014

NO	VARIABEL	2009	2010	2011	2012	2013	2014
1	Pasien TB ternotifikasi	294.731	302.861	321.308	331.441	327.103	324.539
2	Pasien TB yang mengetahui status HIV	2.393	2.751	6.003	6.317	10.497	16.135
3	Pasien TB yang HIV positif	1.007	1.106	2.547	2.089	2.438	2.399
4	Pasien TB yang HIV positif yang mendapatkan ART	102	325	990	1.063	1.149	441
5	Pasien TB yang HIV positif yang mendapatkan PPK	0	693	1.702	1.138	1.274	561

Sumber : Ditjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit, Kemenkes RI, 2016

Koinfeksi HIV dan TB adalah masalah yang terus berlanjut bahkan hingga saat ini. Di Indonesia, meningkatnya epidemi TB terbukti berpengaruh terhadap meningkatnya epidemi HIV, dan TB menjadi penyebab kematian utama pada orang dengan HIV/AIDS. Strategi manajemen TB-HIV dikenal sebagai kolaborasi TB-HIV, yang dapat didefinisikan singkat sebagai upaya mengintegrasikan kegiatan kedua program secara fungsional demi berkurangnya beban kedua penyakit tersebut secara efektif. WHO juga memiliki program serupa yang diadopsi oleh Indonesia sebagai salah satu negara dengan beban TB-HIV yang tinggi.

3. Etiologi *Mycobacterium tuberculosis*

Dinding sel *Mycobacterium* merupakan struktur yang kompleks

yang terdiri dari beberapa komponen penting untuk imunogenitas.

Komponen tersebut terdiri dari *peptidoglycan*, *arabinogalactan*,



mycolic acid lipid, yang merupakan ciri khas dari sel *Mycobacterium*, dan lapisan glikolipid yang merupakan lapisan teratas dari plasma membran. LAM, lipomannan (LM), dan *phosphatidylinositol* (PI) *mannoside* (PIMs) merupakan mannose dari glikolipid yang penting pada pembungkus sel. *Peptidoglycan* secara umum dapat ditemukan pada bakteri, sedangkan *mycolic acid* hanya ditemukan pada *Mycobacterium* dan merupakan asam lemak yang merupakan bagian unik dari *Mycobacterium*. (Fukuda dkk, 2013; Cheepsattayakorn, 2005; Stronhmeier, 1999).

Pembungkus dari MTB berguna untuk pertahanan dalam tubuh pejamu yang terinfeksi dan terhadap beberapa obat anti *Mycobacterium* yang menghambat biosintesis dan komponen dinding sel. Lipoarabinomannan merupakan melokul non-peptida yang mengatur respon imun pejamu, sedangkan ManLAM merupakan molekul anti inflamasi yang kuat (Nigou, 2003).

Lipoarabinomannan berukuran 17.500 dalton, dilepaskan dari metabolik aktif atau sel bakteri selama infeksi TB (Peter dkk, 2010). Molekul-molekul LAM membentuk suatu ikatan non kovalen dengan plasma *Mycobacterium* melalui glikofosfolipid dan permukaan dinding sel. Molekul LAM memiliki tiga struktur utama yaitu glikofosfolipid, mannan, dan arabinan. Glikofosfolipid umumnya

dapat pada semua spesies *Mycobacterium*. Masing-masing molekul LAM memiliki *capping* yang berbeda-beda tergantung jenis

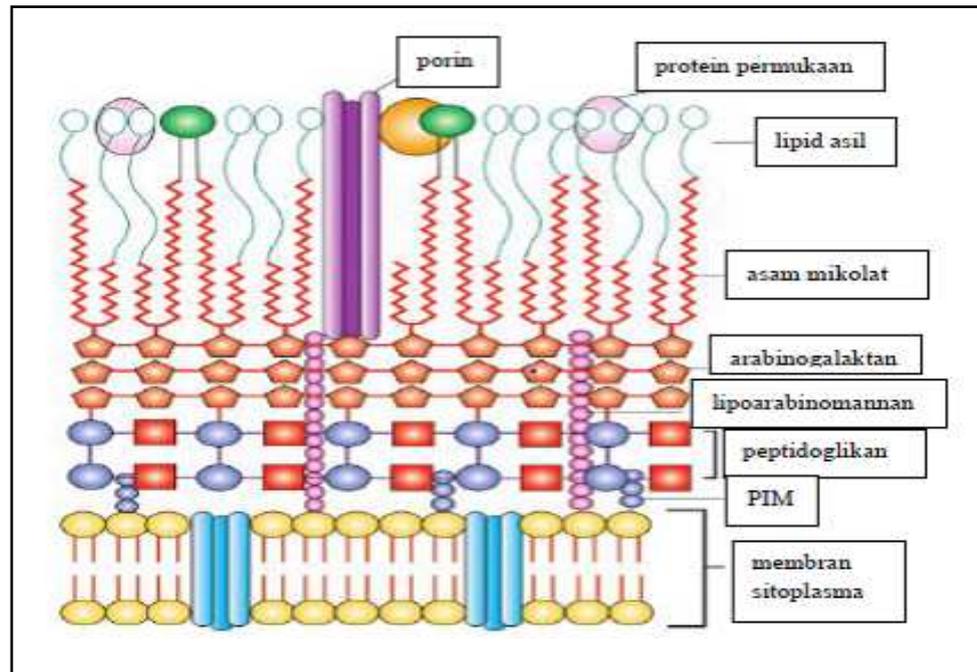


spesiesnya. Molekul LAM dengan *cap mannosylated* (ManLAM) terdapat pada spesies MTB, *Mycobacterium lepra*, *Mycobacterium bovis*. Molekul LAM dengan *cap fosfoinositol* (PILAM) terdapat pada *Mycobacterium smegmatis*. Sedangkan *Mycobacterium chelonae* tidak memiliki *cap* mannose atau fosfoinositol, tetapi memiliki bentuk *cap* molekul Ara LAM. (Lawn, 2012).

Lipoarabinomannan dapat menginduksi sitokin immunosupresif termasuk TGF- B, menginduksi *nitric oxide* (NO), TNF-A, dan melepaskan interleukin-12 (IL-12) ke dalam pembuluh darah perifer pada tuberkulosis yang baru didiagnosis (Cheepsattayakorn, 2005). Pada saat terjadi infeksi, pejamu akan mengeluarkan antibodi untuk melawan antigen mikobakterium. Antigen humoral nonprotein tersebut adalah LAM. Sirkulasi antibodi LAM dapat ditemukan pada penderita tuberkulosis aktif (Stronheimerer., 1997).

Lipoarabinomannan tidak hanya terdapat pada MTB tetapi juga ditemukan pada *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium smegmatis*, dan *Mycobacterium chelonae* (Mishra., 2011). . Gambar 3 menunjukkan struktur dinding sel *Mycobacterium* (Velayati dan Parissa, 2016).





Gambar 4 . Struktur dinding sel *Mycobacterium*
(Velayati dan Parissa, 2016)

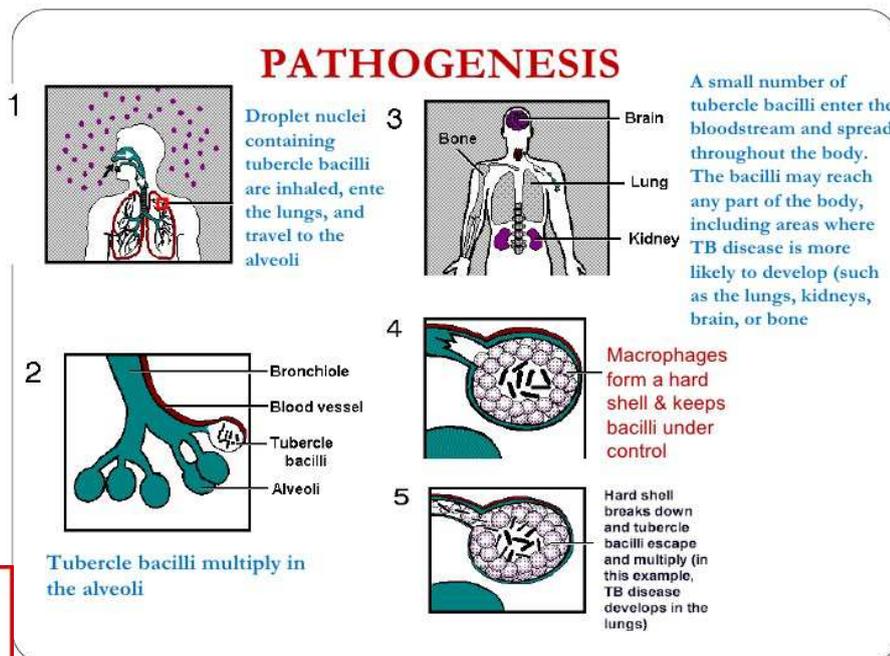
4. Patogenesis Tuberkulosis

Setelah infeksi pertama oleh MTB, makrofag akan bergerak menuju tempat infeksi dan memfagosit basil MTB. Namun, karena struktur dinding selnya, tuberkel basil dapat bertahan dan kemudian menginfeksi makrofag dan tumbuh seperti biasa. (Irianti, Kuswandi, Yasin, & Kusumaningtyas, 2016)

Untuk mengatasi infeksi MTB, sistem imun tubuh mencoba strategi pertahanan lain. Sejumlah sel pertahanan sampai di kelenjar limfe dan mengelilingi area infeksi. Sel-sel ini membentuk gumpalan keras dengan sebutan tuberkel. Sel ini membantu untuk membunuh basil melalui pembentukan dinding untuk mencegah



penyebaran infeksi lebih lanjut. Pada beberapa kasus, sel pertahanan dapat merusak semua tuberkel basil secara permanen. (Irianti et al., 2016). Bila sel pertahanan tidak mampu untuk merusak semua tuberkel basil maka kuman akan mengalami dormat. Pasien tidak menunjukkan gejala dan tidak dapat menularkannya ke orang lain. Kondisi tersebut dikenal dengan TB laten. Bakteri *dormant* dapat aktif kembali dan merusak dinding sel pertahanan dalam suatu proses yang dikenal sebagai *Secondary TB infection*. Infeksi ini dapat terjadi ketika sistem imun tubuh menjadi lemah dan tidak mampu melawan bakteri. *Secondary TB infection* biasanya terjadi dalam 5 tahun dari *primary infection*. *Secondary TB infection* sering dianggap sebagai onset penyakit TB aktif (mulai menyebabkan gejala) (WHO, 2004). Patogenesis LTBI dan penyakit TB dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Patogenesis LTBI dan Penyakit TBC (CDC, 2016)

4.1 TUBERKULOSIS PRIMER

Kuman TB yang masuk melalui saluran napas akan bersarang di jaringan paru, dimana ia akan membentuk suatu sarang pneumonik, yang disebut sarang primer atau afek primer. Sarang primer ini mungkin timbul di bagian mana saja dalam paru, berbeda dengan sarang reaktivasi. Dari sarang primer akan kelihatan peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal). Peradangan tersebut diikuti oleh pembesaran kelenjar getah bening di hilus (limfadenitis regional). Afek primer bersama-sama dengan limfangitis regional dikenal sebagai kompleks primer. (PDPI, 2011)

Kompleks primer ini akan mengalami salah satu kondisi sebagai berikut: (PDPI, 2011)

1. Sembuh dengan tidak meninggalkan cacat sama sekali (*restitution ad integrum*)
2. Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas (antara lain sarang Ghon, garis fibrotik, sarang perkapuran di hilus)
3. Menyebar dengan cara:
 - a) Perkontinuitatum, menyebar ke sekitarnya. Salah satu contoh adalah epituberkulosis, yaitu suatu kejadian dimana terdapat penekanan bronkus, biasanya bronkus lobus medius oleh kelenjar hilus yang membesar sehingga menimbulkan obstruksi pada saluran napas bersangkutan, dengan akibat atelektasis. Kuman tuberkulosis akan menjalar sepanjang bronkus yang



tersumbat ini ke lobus yang atelektasis dan menimbulkan peradangan pada lobus yang atelektasis tersebut, yang dikenal sebagai epituberkulosis.

b) Penyebaran secara bronkogen, baik di paru bersangkutan maupun ke paru sebelahnya. Penyebaran ini juga terjadi ke dalam usus.

c) Penyebaran secara hematogen dan limfogen. Kejadian penyebaran ini sangat bersangkutan dengan daya tahan tubuh, jumlah dan virulensi basil. Sarang yang ditimbulkan dapat sembuh secara spontan, akan tetapi bila tidak terdapat daya tahan tubuh yang adekuat, penyebaran ini akan menimbulkan keadaan cukup gawat seperti tuberkulosis milier, meningitis tuberkulosa, *typhobacillosis Landouzy*. Penyebaran ini juga dapat menimbulkan tuberkulosis pada bagian tubuh lainnya, misalnya tulang, ginjal, anak ginjal, genitalia dan sebagainya. Komplikasi dan penyebaran ini mungkin berakhir dengan:

- Sembuh dengan meninggalkan sekuele atau
- Meninggal.



4.2 TUBERKULOSIS POST PRIMER

Infeksi MTB post primer akan muncul beberapa bulan atau tahun setelah terjadi infeksi primer karena reaktivasi atau reinfeksi. Hal ini terjadi akibat daya tahan tubuh yang lemah. Infeksi tuberkulosis post primer dimulai dengan sarang dini yang umumnya terdapat pada segmen apikal lobus superior atau lobus inferior dengan kerusakan paru yang luas dan biasanya pada orang dewasa (PDPI, 2011).

TB merupakan IO yang sering terdapat pada penderita dengan HIV dan dapat terjadi pada stadium berapa pun dari HIV. Terdapat hubungan antara HIV dan MTB. Makrofag dan limfosit alveolar yang terdapat di permukaan epitel alveoli adalah sel pertahanan utama parenkim paru. Terinfeksi makrofag dan limfosit ini merupakan proses utama patogenesis penyakit paru pada HIV. Infeksi TB paru berat akan menurunkan kadar CD4 sehingga infeksi TB yang terjadi pada penderita HIV akan meningkatkan angka kematian dua kali lipat dalam setahun dan akan meningkatkan angka kematian tiga kali lipat pada kadar CD4 dibawah 200 sel/ μ L (Lee dkk, 2000; Jeong, 2008).



C. Koinfeksi HIV-TB

1. Patogenesis

Infeksi HIV adalah salah satu faktor risiko yang paling penting untuk perkembangan penyakit TB. Menurunnya sistem kekebalan tubuh yang disebabkan oleh HIV mendukung replikasi mikobakteri (Feldman, Polverino, Ramirez, Feldman, & Polverino, n.d.). Secara bertahap sistem kekebalan tubuh yang terinfeksi oleh virus HIV akan menyebabkan fungsi kekebalan tubuh rusak sehingga penderita akan menampilkan gejala-gejala akibat infeksi oportunistik (Klatt Edward, 2016; Frontieres Medecins, 2016).

Dalam hal ini, infeksi oportunistik tuberkulosis pada pasien HIV terjadi karena penurunan imunitas seluler tubuh. Penularan tuberkulosis paru terjadi setelah kuman dibatukkan atau dibersinkan keluar menjadi droplet nuclei dalam udara sekitar. Pada fase transisi ini, partikel infeksi 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 tuberkulosis disebut ghon fokus. Infeksi berkembang melalui kelenjar

hilus dan mediastinum untuk membentuk kompleks primer, dan 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 sehingga kurangnya atau tidak adanya perlawanan terhadap kuman TB. Sehingga kuman TB dengan mudahnya menyebabkan infeksi primer pada pasien HIV-TB (Agbaji O et al, 2013).

Infeksi laten terjadi ketika kuman yang *dormant* teraktivasi setelah beberapa bulan atau tahun pasca infeksi primer disebabkan karena sistem imunitas seluler menurun. Pada infeksi HIV terjadi penurunan signifikan sel limfosit T CD4 yang merupakan mediator utama pertahanan imun melawan MTB. Hal ini menyebabkan infeksi oportunistik tuberkulosis yang akan meningkat seiring dengan derajat beratnya immunosupresi yang terjadi pada infeksi HIV. Setelah reaktivasi dorman akan terbentuk sarang dini kembali dan bisa menyebabkan sembuh tanpa bekas, atau sembuh dengan bekas (jaringan fibrotik), atau berkembang menjadi granuloma yang berisi tuberkel (Manalu M dkk, 2012)

Saat terinfeksi kuman TB, imunitas non spesifik dan spesifik melakukan perlawanan. Imun spesifik terdiri dari CMI (*Cell mediated Immunity*) dan DTH (*Delayed Type Hipersensitify*). *Cell mediated Immunity* akan mengaktifkan makrofag alveolar menjadi makrofag teraktifasi sehingga bisa membunuh kuman intrasel, sedangkan DTH

na rangsangan lesi yang luas membuat lisis makrofag yang kompeten reaksi ini membunuh secara ekstrasel, sehingga sel mati



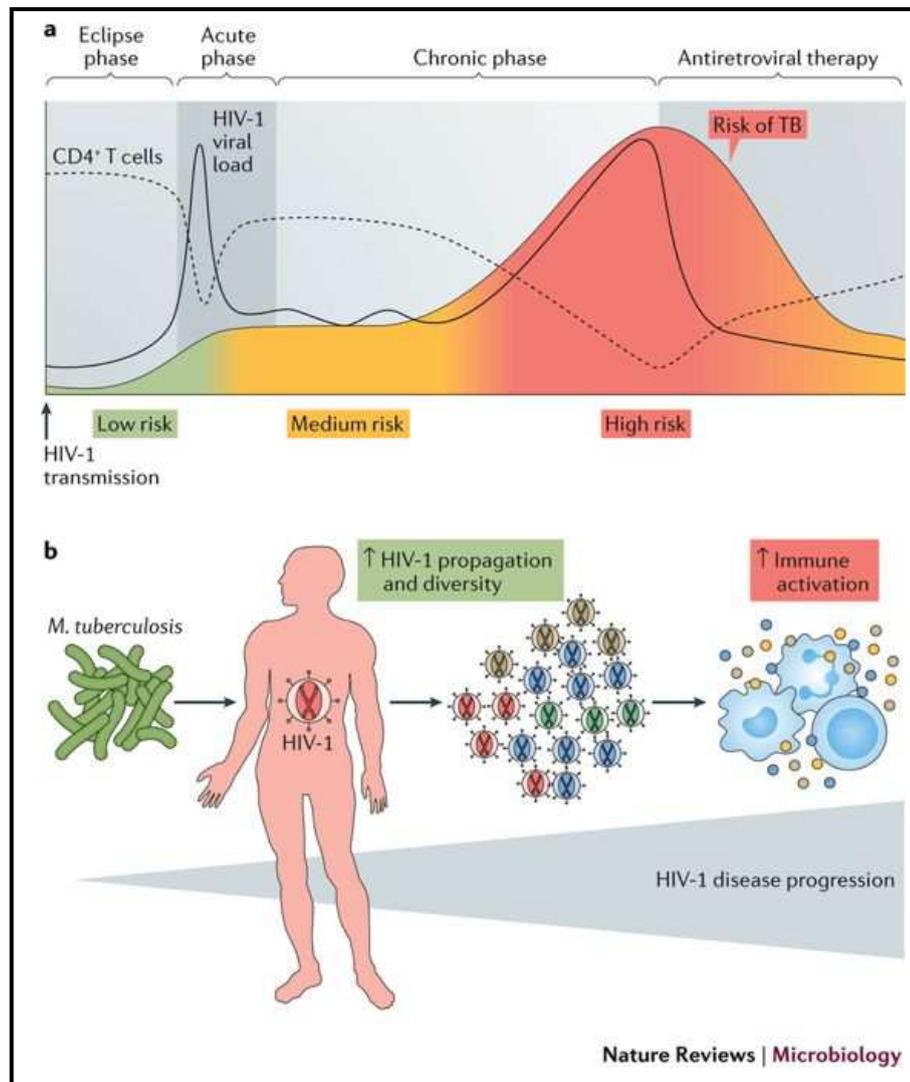
ini mengeluarkan enzim hidrolitik yang menyebabkan nekrosis kaseosa. (Subagyo A dkk, 2012; Manalu M dkk, 2012). Hal tersebut merupakan mekanisme sistem imun dalam melakukan perlawanan terhadap kuman TB, tetapi pada infeksi HIV deplesi limfosit inilah yang menyebabkan suseptibilitas terhadap tuberkulosis meningkat sehingga mudahnya terjadi infeksi oportunistik. (Amin Z dkk, 2013).

Pada individu dengan sistem kekebalan tubuh yang rendah, bakteri ini akan mengalami perkembangbiakan sehingga tuberkel yang terbentuk bertambah banyak dan membentuk sebuah ruang di dalam paru-paru yang nantinya menjadi sumber produksi sputum (dahak). Seseorang yang telah memproduksi sputum dapat diperkirakan sedang mengalami pertumbuhan tuberkel berlebih dan positif terinfeksi MTB (Subagyo A dkk, 2012; Melkamu H et al, 2013).

Disfungsi kekebalan bawaan dan adaptif dapat memungkinkan replikasi mikobakteri dalam jaringan paru dan ekstraparu. Dalam kasus imunodefisiensi yang parah, granuloma tidak dapat dibuat dan mikobakteri menyebar menyebabkan kerusakan jaringan paru yang serius (Kleinnijenhuis, Oosting, Joosten, Netea, & Van Crevel, 2011; Urdahl, Shafiani, & Ernst, 2011). Hal ini memiliki hubungan yang jelas dengan penurunan jumlah CD4, namun paparan variabel lain yang dapat meningkatkan kemungkinan penyakit TB dapat mendukung efek

gis atau tambahan, terlepas dari keparahan imunodefisiensi (Swell et al., 2011).





Gambar 6. Koinfeksi HIV-1 dan MTB meningkatkan risiko perkembangan penyakit tuberkulosis aktif dan HIV-1. (Bell & Noursadeghi, 2018)

Gambar (a) memperlihatkan risiko TB aktif meningkat hingga 2-5 kali lipat di atas garis *baseline* segera setelah seseorang terinfeksi HIV - 1 selama fase awal dan fase kronis infeksi. Seiring perkembangan HIV-1 dan imunodefisiensi memburuk, risiko TB selanjutnya akan meningkat hingga setidaknya 20 kali lebih besar pada populasi umum. Risiko TB diperoleh seiring rendahnya

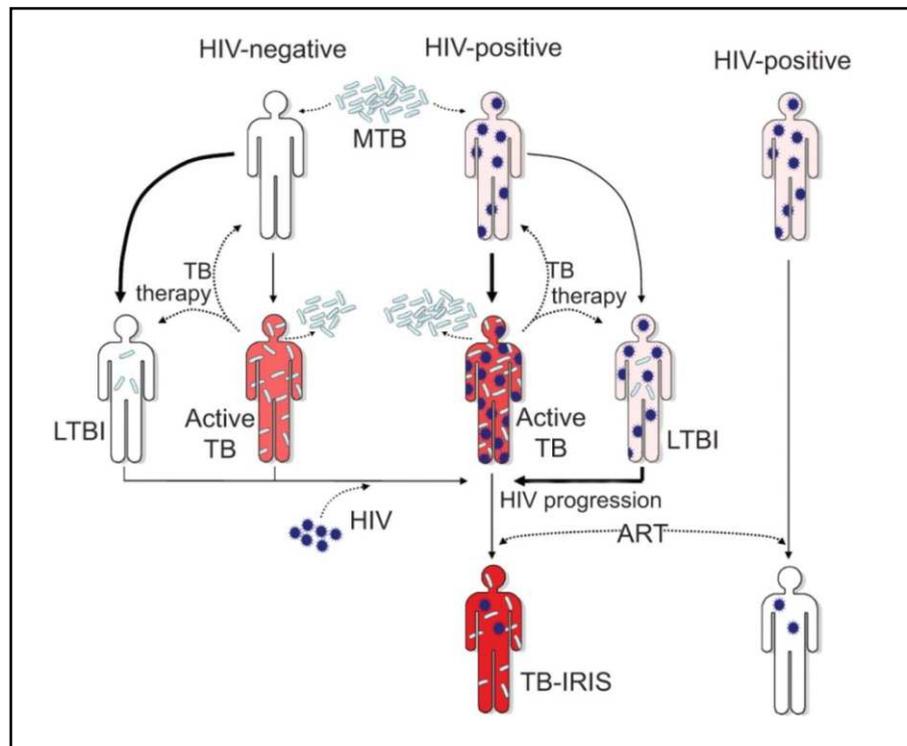


jumlah sel T CD4+. Selain itu, terapi antiretroviral untuk HIV-1 tidak sepenuhnya mengembalikan risiko ke *baseline*. Risiko TB aktif tetap lebih dari empat kali lipat di atas *baseline* bahkan setelah jumlah CD4+ sel T pulih. (Bell & Noursadeghi, 2018)

Pada gambar (b), Insiden koinfeksi *M. tuberculosis* pada individu yang terinfeksi HIV-1 meningkatkan replikasi HIV-1 dan keragaman virus. Hal ini juga dapat mengaktivasi kekebalan kronis dan mempercepat perkembangan penyakit HIV-1. (Bell & Noursadeghi, 2018)

Disfungsi kekebalan progresif yang disebabkan oleh infeksi HIV meningkatkan kerentanan terhadap infeksi MTB serta perkembangan dari infeksi laten menjadi TB aktif. Selanjutnya, saat orang dengan koinfeksi HIV-TB diobati dengan ARV, maka *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome* (IRIS) mungkin berkembang di mana sistem kekebalan tubuh pulih untuk bereaksi terhadap infeksi bakteri sehingga dapat meningkatkan morbiditas. Konsekuensi dari infeksi HIV dan atau MTB diilustrasikan pada Gambar 1. (Sester et al., 2010)





Gambar 7. Penampilan skematis infeksi HIV dan/ atau *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) dan konsekuensinya.
Ket: ART: Anti Retroviral Therapy; LTBI: Latent MTB Infection; IRIS: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. (Sester et al., 2010)

Pada gambar di atas, HIV diilustrasikan sebagai titik biru dan MTB diilustrasikan sebagai batang. Disfungsi kekebalan progresif pada TB yang diinduksi HIV dan TB aktif ditandai dengan warna merah, dengan warna yang diintensifkan mencerminkan kerusakan klinis yang lebih parah. Tanda panah menandai transisi antara status infeksi sementara garis putus-putus melambangkan infeksi atau perawatan yang diberikan. Garis tebal menandakan peningkatan frekuensi transisi. (Sester et al., 2010)



oinfeksi dengan MTB adalah penyebab utama kematian orang terinfeksi HIV-1. Imunodefisiensi terkait HIV dapat menghalangi diagnosis TB, berkontribusi pada penundaan diagnosis: pasien sering

dengan hasil sputum BTA-negatif (Elliott et al., 1993). Selanjutnya, tes imunologi (yaitu *Tuberculin Skin Test* (TST) dan *IFN-c release assays*), yang dilakukan untuk menilai infeksi laten memiliki hasil negatif, terutama dalam kasus imunodefisiensi berat; akibatnya, diagnosis TB dapat terlewatkan (Leidl et al., 2010).

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. (Kwan & Ernst, 2011) HIV menginfeksi terutama limfosit T-helper sementara MTB secara istimewa menginfeksi makrofag alveolar; ada kemungkinan bahwa syndemy terjadi pada trans melalui faktor sirkulasi.

Ada tiga mekanisme yang menyebabkan terjadinya TB pada penderita HIV, yaitu reaktivasi, adanya infeksi baru yang progresif serta terinfeksi. Penurunan CD4 yang terjadi dalam perjalanan penyakit infeksi HIV akan mengakibatkan reaktivasi kuman TB yang dorman. Data dari Rwanda dan Zaire menunjukkan bahwa pengidap HIV yang telah pernah terinfeksi TB (Mtx positif) ternyata 20 kali lebih sering mendapat TB. (Mulyadi & Fitrika, 2010)

Pada penderita HIV jumlah serta fungsi sel CD4 menurun secara progresif, serta gangguan pada fungsi makrofag dan monosit. CD4 dan makrofag merupakan komponen yang memiliki peran utama dalam



pertahanan tubuh terhadap mikobakterium. Salah satu activator replikasi HIV di dalam sel limfosit TB adalah *Tumor Necrosis Factor alfa* (TNF α). Sitokin ini dihasilkan oleh makrofag yang aktif dan dalam proses pembentukan jaringan granuloma pada TB. Kadar bahan ini 3-10 kali lebih tinggi pada mereka yang terinfeksi TB dengan HIV-AIDS dibandingkan dengan yang terinfeksi HIV saja tanpa TB. Tingginya kadar TNF α ini menunjukkan bahwa aktivitas virus HIV juga dapat meningkat, yang artinya memperburuk perjalanan penyakit AIDS. Pada penelitian lain dijumpai adanya peningkatan kadar beta 2 mikroglobulin pada penderita HIV/AIDS dengan TB.

Aspek molekuler dari koinfeksi HIV-TB dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Aktivasi HIV oleh MTB

Infeksi *M. tuberculosis* mendorong replikasi HIV-1 diduga dengan memanipulasi faktor transkripsi seluler yang mengatur transkripsi HIV-1 (Toossi, Xia, Wu, & Salvekar, 1999). 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-kappaB (Kleinnijenhuis et al., 2011). Faktor-faktor

tersebut berikatan dengan daerah promotor-proksimal (*enhancer*) dari HIV-1 *Long Terminal Repeat (LTR)* dan menginduksi ekspresi



gen HIV-1 (Falvo, Ranjbar, Jasenosky, & Goldfeld, 2011). Hal ini mengakibatkan aktivasi provirus laten dalam sel yang dicapai oleh molekul disekresikan MTB.

2. Aktivasi MTB oleh HIV

a) *Clash of cytokines*: kontra regulasi Interferon alpha dengan sitokin anti bakteri

Interleukin-1 (IL-1), TNF-alpha dan interferon-gamma adalah cytokines utama yang membantu pertahanan tubuh terhadap MTB (MacMicking, 2014). Sitokin penting ini tidak aktif pada replikasi HIV lokal (Waruk et al., 2015). Replikasi virus memicu respon *cGAS dependent type I interferon*, yang tidak efektif melawan virus (Vermeire et al., 2016). 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 (Cantaert, Baeten, Tak, & Baarsen, 2010; Guarda et al., 2011; Mayer-Barber & Yan, 2017). Koinfeksi HIV juga mengurangi kadar IFN gamma yang merupakan kunci dalam pengendalian MTb oleh sistem kekebalan tubuh (Waruk et al., 2015).



- b) 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-alpha oleh sel granuloma (de Noronha, Báfica, Nogueira, Barral, & Barral-Netto, 2008). Granuloma pada penderita koinfeksi HIV-TB memiliki limfosit yang lebih rendah (Diedrich et al., 2016). Penelitian oleh Walter et al. menunjukkan bahwa timbulnya infeksi HIV pada pasien dengan tuberkulosis dikaitkan dengan penurunan induksi dari MTB DosR regulon, yang memodulasi pembentukan granuloma dan persistensi MTB (Walter et al., 2016).

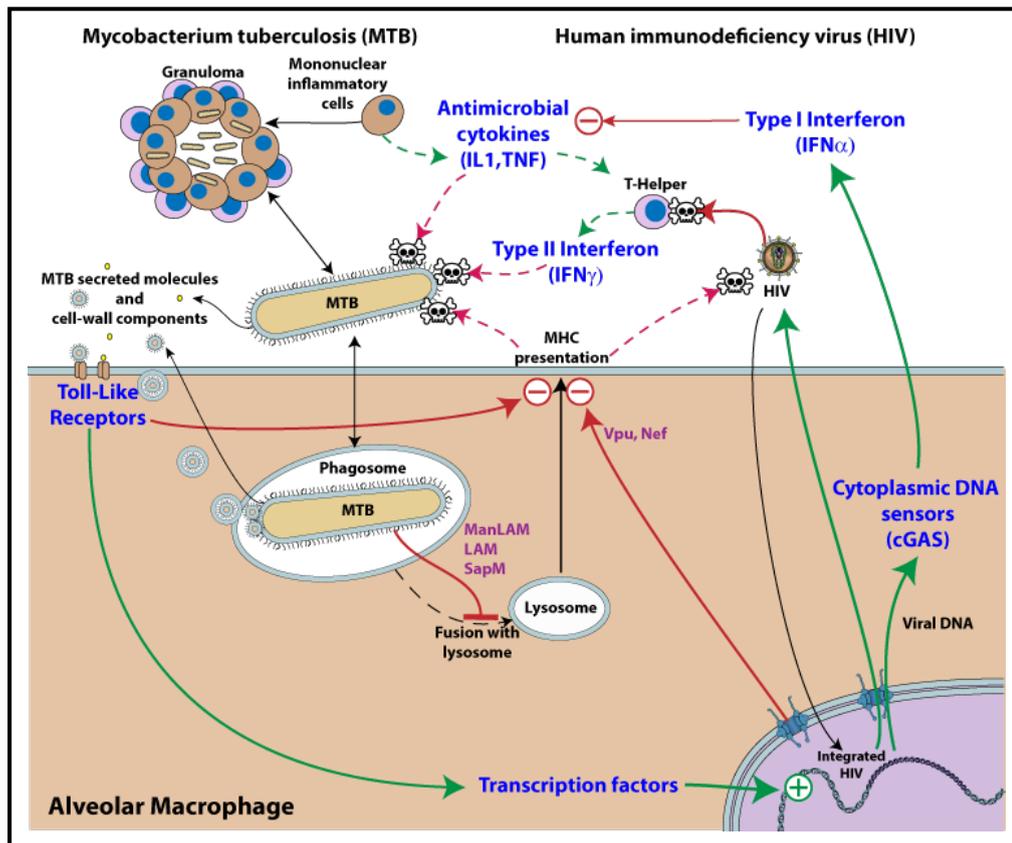
3. Penghambatan presentasi antigen host oleh HIV dan MTB

Pemrosesan 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. Tetapi pemrosesan antigen terganggu baik oleh MTB maupun virus HIV. HIV

mengganggu presentasi antigen melalui protein modulasi yang memiliki *host* seperti vpu, dan nef (Singh et al., 2016). Komponen



dinding sel dan molekul yang disekresikan oleh MTB mampu memodulasi sel imun dan menghambat sekresi IFN-gamma (Nigou, Zelle-Rieser, Gilleron, Thurnher, & Puzo, 2001). Penelitian lain menunjukkan bahwa beberapa lipoprotein MTB, termasuk LpqH, LprG dan LprA merupakan inhibitor utama presentasi antigen MHC kelas II, melalui aktivasi TLR2 (Harding & Boom, 2010). HIV juga menghambat presentasi antigen dengan mengarahkan MHC ke lisosom untuk dihancurkan.



Gambar 8. MTB dan HIV Syndemy. (<https://viralzone.expasy.org/6836>)



2. Manifestasi klinis

Gejala klinis TB pada ODHA tidak spesifik. Pada sebagian besar ODHA, gejala klinis yang sering ditemukan adalah demam dan penurunan berat badan yang signifikan, sedangkan keluhan batuk pada ODHA seringkali tidak spesifik seperti yang dialami terduga TB pada umumnya. Oleh karena itu direkomendasikan bila ODHA datang dengan keluhan batuk berapapun lamanya harus dievaluasi untuk diagnosis TB. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014)

Tabel 3. Gambaran TB-HIV (Mulyadi & Fitrika, 2010)

	Infeksi dini (CD4 > 200/mm ³)	Infeksi lanjut (CD4 < 200/mm ³)
Sputum mikroskopis	Sering positif	Sering negative
TB ekstra pulmonal	Jarang	Umum/ banyak
Mikrobakteremia	Tidak ada	Ada
Tuberkulin	Positif	Negatif
Foto toraks	Reaktivasi TB, kavitas di puncak	Tipikal primer TB miliar/ interstitial
Adenopati hilus/ mediastinum	Tidak ada	Ada
Efusi pleura	Tidak ada	Ada

Derajat immunosupresi dari HIV akan mempengaruhi gejala klinis dari TB. Gambaran klinis TB pada HIV stadium awal mirip dengan TB tanpa HIV. Batuk lama, demam, keringat malam atau penurunan berat badan merupakan gambaran klinis yang khas pada TB, dengan sensitivitas 79%, tetapi spesifisitasnya hanya 50%. Gambaran klinis TB pada kadar CD4 di bawah 200 sel/ μ L

jadi tidak khas, 50% merupakan TB ekstraparu. Pada CD4 di bawah 75 sel/ μ L gejala infeksi paru hampir tidak ditemukan, TB



diseminata dengan manifestasi tidak spesifik seperti demam lama dengan penyebaran ke organ lain lebih sering ditemukan dengan tingkat mortalitas yang tinggi (Sterling dkk, 2010). Asimtomatik TB dengan hasil pemeriksaan foto toraks dan sputum BTA negatif sering ditemukan pada TB-HIV dan 10% kasus ditemukan di negara-negara endemik TB. Hampir 25% penderita HIV tidak terdiagnosis adanya TB aktif, sehingga skrining TB direkomendasikan pada seluruh penderita HIV (Lee dkk, 2000; Zumla, 2013).

Selain TB, terdapat pula *Mycobacterium Other than Tuberculosis* (MOTT) yang umumnya muncul pada kadar CD4 kurang dari 100 sel/ μ L. *Mycobacterium Other than Tuberculosis* dapat terdokumentasi dengan baik pada negara dengan angka TB yang rendah, tetapi negara dengan angka koinfeksi TB-HIV tinggi persentase MOTT tergolong rendah, hal ini disebabkan karena sulitnya penegakan diagnosis (McCarthy dkk, 2011).

Gejala dan tanda infeksi MOTT mirip dengan gejala klinis TB, yaitu batuk lama, keringat malam, dan penurunan berat badan. Berdasarkan rekomendasi *American Thoracic Society* (ATS)/*Infectious Disease Society of America* (IDSA), penegakan MOTT berdasarkan (1) gejala klinis atau kelainan pada foto toraks, meliputi

l atau kavitas, atau multifokal bronkiektasis yang disertai multiple k kecil pada pemeriksaan CT scan, (2) mengeksklusi diagnosis



lainnya, (3) hasil kultur positif MOTT melalui dua kali pemeriksaan sputum atau melalui satu kali pemeriksaan bilasan bronkus. Beberapa penelitian yang dilakukan di Vietnam, Thailand, dan Kamboja menyebutkan kriteria yang diterapkan ATS/IDSA sering menghadapi kendala terutama pada pemeriksaan kultur yang sering kali memberikan hasil negatif. Hal ini menyebabkan prevalensi MOTT paru pada pasien HIV di daerah Asia Tenggara masih tergolong rendah. Kultur yang memiliki sensitif yang tinggi untuk MOTT menurut penelitian tersebut adalah melalui kultur media cair. Sebuah penelitian di Nigeria juga mengungkapkan pernyataan yang sama, bahkan pemeriksaan Xpert/MTB-Rif yang merupakan pemeriksaan rekomendasi WHO dikatakan memiliki sensitivitas yang rendah untuk mendiagnosis MOTT di negara dengan prevalensi TB yang tinggi. Penegakkan diagnosis MOTT yang sulit inilah yang menyebabkan MOTT jarang dijumpai sebagai IO pada infeksi HIV (Restiawati dkk, 2011; McCarthy dkk, 2011).

3. Diagnosis

Baik deteksi dini TB pada ODHA maupun deteksi dini HIV pada pasien TB keduanya penting untuk meningkatkan penemuan dini koinfeksi TB-HIV, sehingga dapat memulai pengobatan lebih cepat

dan keberhasilan pengobatan akan lebih baik (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).



Penegakkan diagnosis TB paru pada ODHA tidak terlalu berbeda dengan orang dengan HIV negatif. Diagnosis harus ditegakkan terlebih dahulu dengan konfirmasi bakteriologis, yaitu pemeriksaan mikroskopis langsung, tes cepat dan biakan. Apabila pemeriksaan secara bakteriologis hasilnya negatif, maka penegakan diagnosis TB dapat dilakukan secara klinis menggunakan hasil pemeriksaan klinis dan penunjang (setidak-tidaknya pemeriksaan foto toraks) yang sesuai (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

a. **Pemeriksaan mikroskopis langsung**

Pemeriksaan mikroskopik dahak dilakukan melalui pemeriksaan uji dahak Sewaktu Pagi Sewaktu (SPS). Apabila minimal satu dari pemeriksaan contoh uji dahak SPS hasilnya positif maka ditetapkan sebagai pasien TB (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

Pemeriksaan sputum BTA memerlukan bahan spesimen MTB sekitar 10^5 per mililiter untuk memberikan hasil yang positif. Pasien dengan infeksi HIV positif jarang memberikan hasil positif pada pemeriksaan BTA. Sulitnya mengeluarkan dahak merupakan alasan yang paling sering dijumpai. Semakin rendah sistem imun maka pemeriksaan sputum BTA akan memberikan hasil negatif akibat sulitnya pembentukan granuloma atau bahkan tidak terbentuk sama sekali (Swaminathan, 2002;



Padmapriyadarsini dkk, 2011; Singhal, 2011). Sensitivitas dan spesifitas pemeriksaan sputum BTA pada penderita dengan koinfeksi TB-HIV adalah 38,1% dan 74,5%. (Swai dkk, 2011)

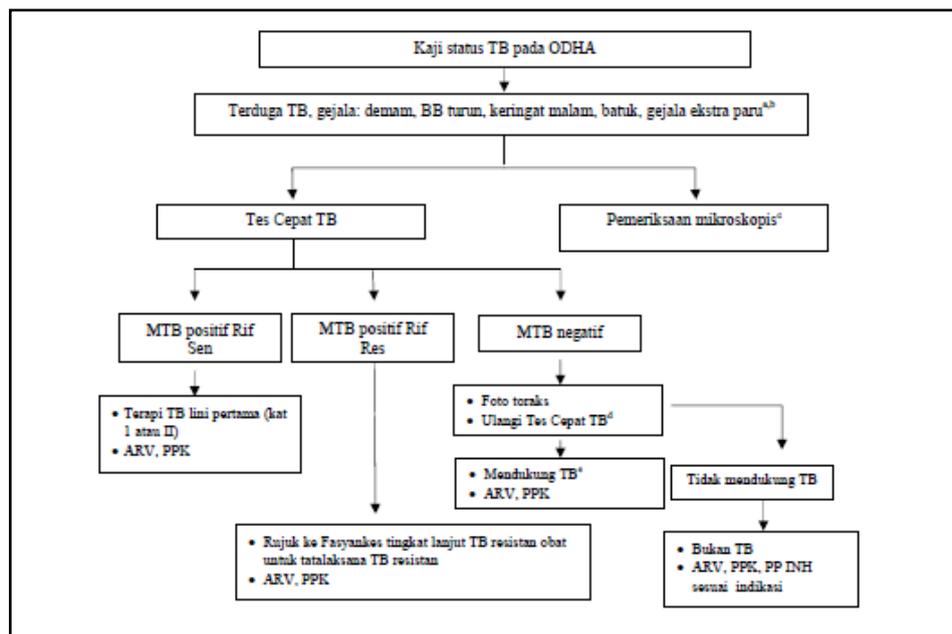
Derajat imunodefisiensi ini juga berpengaruh pada gambaran laboratoris (BTA pada sputum) dan histopatologis. Pada penderita dengan fungsi imun yang masih intact lebih mudah didapatkan adanya BTA pada sputum dan gambaran granulomatous secara histopatologi. Seiring dengan menurunnya sistem imun maka kemungkinan untuk didapatkan BTA pada sputum semakin kecil dan secara histopatologi gambaran granuloma juga sulit ditemukan (Amin Z dkk, 2013).

b. Pemeriksaan tes cepat TB

Oleh karena pemeriksaan mikroskopik dahak pada ODHA sering memberikan hasil negatif, maka diperlukan penegakkan diagnosis TB dengan menggunakan tes cepat TB yang dilakukan dalam waktu yang bersamaan (paralel) dengan menggunakan sediaan dahak sewaktu pertama di fasilitas pelayanan kesehatan (fasyankes) yang memiliki fasilitas/jejaring tes cepat TB (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

Pemeriksaan tes cepat TB dilakukan dengan pemeriksaan MTB/RIF. Selain ditemukan adanya MTB juga menentukan apakah MTB tersebut sensitif atau resistan terhadap Rifampisin (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).





Gambar 9. Alur diagnosis TB paru pada ODHA di fasyankes dengan akses tes cepat Xpert MTB/RIF (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014)

c. Pemeriksaan biakan dahak

Biakan dahak merupakan pemeriksaan standar baku untuk menegakkan diagnosis TB. Pemeriksaan biakan dahak selain digunakan untuk identifikasi jenis *Mycobacterium*, juga dapat mengetahui resistensi Obat Anti Tuberkulosis (OAT). *World Health Organization* merekomendasikan pemeriksaan biakan dahak MTB pada pasien dengan BTA negatif, dan lebih dianjurkan untuk pemeriksaan biakan dahak dengan media cair karena sensitivitas dan hasil yang diperoleh lebih cepat dibandingkan dengan kultur media padat (WHO, 2006).

Pemeriksaan biakan dahak harus dilakukan di sarana laboratorium yang sudah tersertifikasi. Mengingat pemeriksaan ini



membutuhkan waktu, maka pemeriksaan biakan dahak hanya dilakukan jika tidak tersedia fasilitas tes cepat TB (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

Pada saat ini kementerian kesehatan menetapkan penggunaan media *Lowenstein-Jensen* (LJ) sebagai pemeriksaan dengan mempertimbangkan ketersediaan sumber daya. Tidak satu pun uji tunggal yang dapat membedakan MTB dan *Mycobacterium* lainnya, sehingga identifikasi MTB didasarkan pada hasil pemeriksaan, kecepatan tumbuh, morfologi koloni, uji Para Nitro Benzoic Acid (PNB), dan uji niasin (Kemenkes, 2012).

Beberapa uji identifikasi yang dapat digunakan adalah:
(Swapna dkk, 2011; Kemenkes 2012)

1. Uji Niasin. Semua *Mycobacterium* dapat menghasilkan asam nikotinal. MTB dan beberapa spesies seperti *M. simiae* dan *M. chelonae* tidak dapat menghasilkan asam nikotinal tersebut. Jumlah asam nikotinal yang dibentuk terbanyak terbanyak ada pada media LJ, karena itu pemeriksaan ini membutuhkan media LJ. Uji niasin dengan paper strip merupakan pemeriksaan yang direkomendasikan oleh WHO dengan hasil meta analisisnya paling sensitif.



2. Uji PNB. Uji ini juga menggunakan media LJ. Pemeriksaan ini membutuhkan waktu yang cukup lama, yaitu 28 - 42 hari.
3. Uji *mycobacterium tuberculosis protein 64* (MPT-64). MPT merupakan antigen spesifik yang disekresikan oleh MTB saat pertumbuhan bakteri. Antigen MPT-64 tidak ditemukan pada *M. bovis*, *M. leprae*, dan *Mycobacterium Other Than Tuberculosis* (MOTT). Keunggulan dari pemeriksaan ini adalah hanya membutuhkan waktu 15 menit untuk mendeteksi MTB atau MOTT, dengan sensitivitas 96,5 - 100% dan spesifisitas 100%.

d. **Pemeriksaan Foto Toraks**

Pemeriksaan foto toraks memegang peranan penting dalam membantu diagnosis TB paru pada ODHA khususnya dengan bakteriologis negatif dan ODHA yang tidak dapat mengeluarkan dahak setelah dilakukan berbagai upaya untuk menginduksi dahak (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

Tidak dibenarkan mendiagnosis TB hanya berdasarkan pemeriksaan foto toraks saja. Foto toraks tidak selalu memberikan gambaran yang spesifik untuk TB paru pada ODHA sehingga dapat menyebabkan *over-diagnosis* atau *underdiagnosis* (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).



Pada pemeriksaan foto toraks infiltrat umumnya terdapat di apeks, namun pada ODHA dengan TB infiltrat seringkali ditemukan di basal, terutama pada HIV stadium lanjut. Pada HIV stadium awal gambaran foto toraks dapat sama dengan gambaran foto toraks pada pasien TB umumnya. Pada ODHA dengan TB tidak jarang ditemukan gambaran TB miliar (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

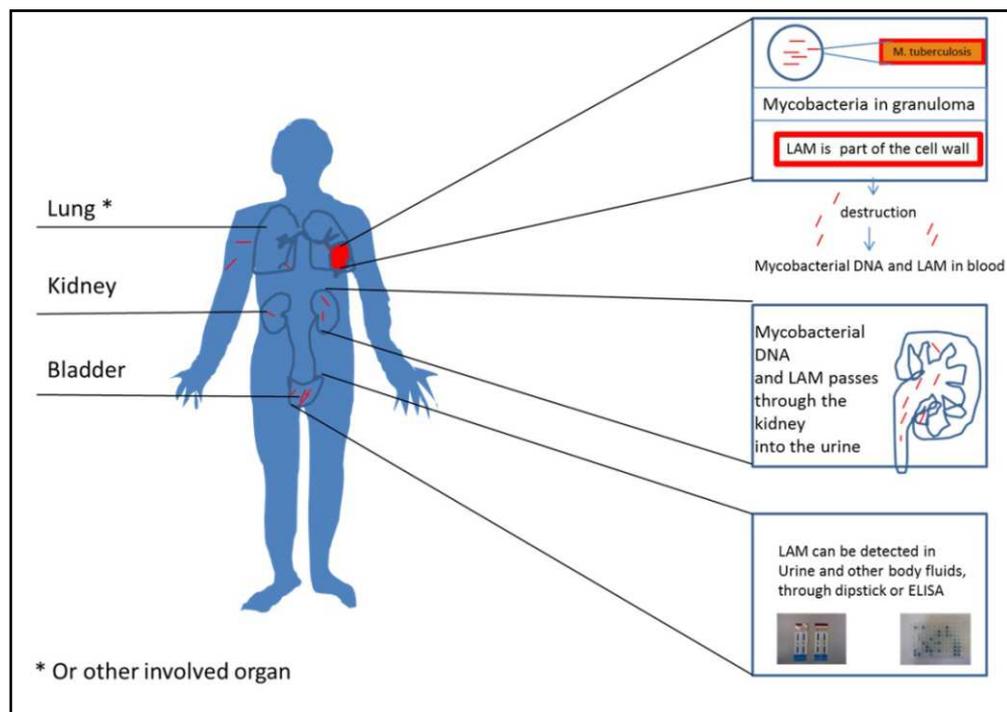
Pada pemeriksaan foto toraks, TB-HIV memiliki gambaran yang beragam, tergantung dari stadium HIV. Gambaran radiologis stadium awal HIV sama dengan penderita non HIV, berupa kavitas pada lobus atas, infiltrat, dan nodul. Pada stadium lanjut 80% gambarannya mirip infeksi primer TB. Ada pula yang memberikan gambaran ekstraparu seperti efusi pleura, limfadenopati hilus bahkan normal. Penelitian yang dilakukan oleh Ong dkk (2008), gambaran radiologi pada penderita HIV dengan kadar CD < 200 sel/ μ L berupa gambaran infiltrat di daerah basal, tuberkulosa pneumonia, limfadenopati mediastinum dan hilus, dan miliar. Beberapa studi di Kenya menemukan 13% penderita dengan kultur BTA positif memiliki foto toraks normal (Lee dkk, 2000; Zumla, 2013; Hoffman, 2014).



Gambaran radiologis pada kondisi infeksi HIV yang berat sangat berbeda, dimana infiltrate dapat terlihat di lobus tengah atau bawah paru, dapat berupa infiltrat milier (TB milier), namun kavitas lebih jarang didapatkan. (Amin Z dkk, 2013).

e. **Pemeriksaan Lipoarabinomannan**

Mendeteksi antigen *Mycobacterium* merupakan salah satu pilihan untuk mendiagnosis TB. LAM merupakan salah satu pemeriksaan antigen yang dapat mendiagnosis TB paru (Achkar, 2011).



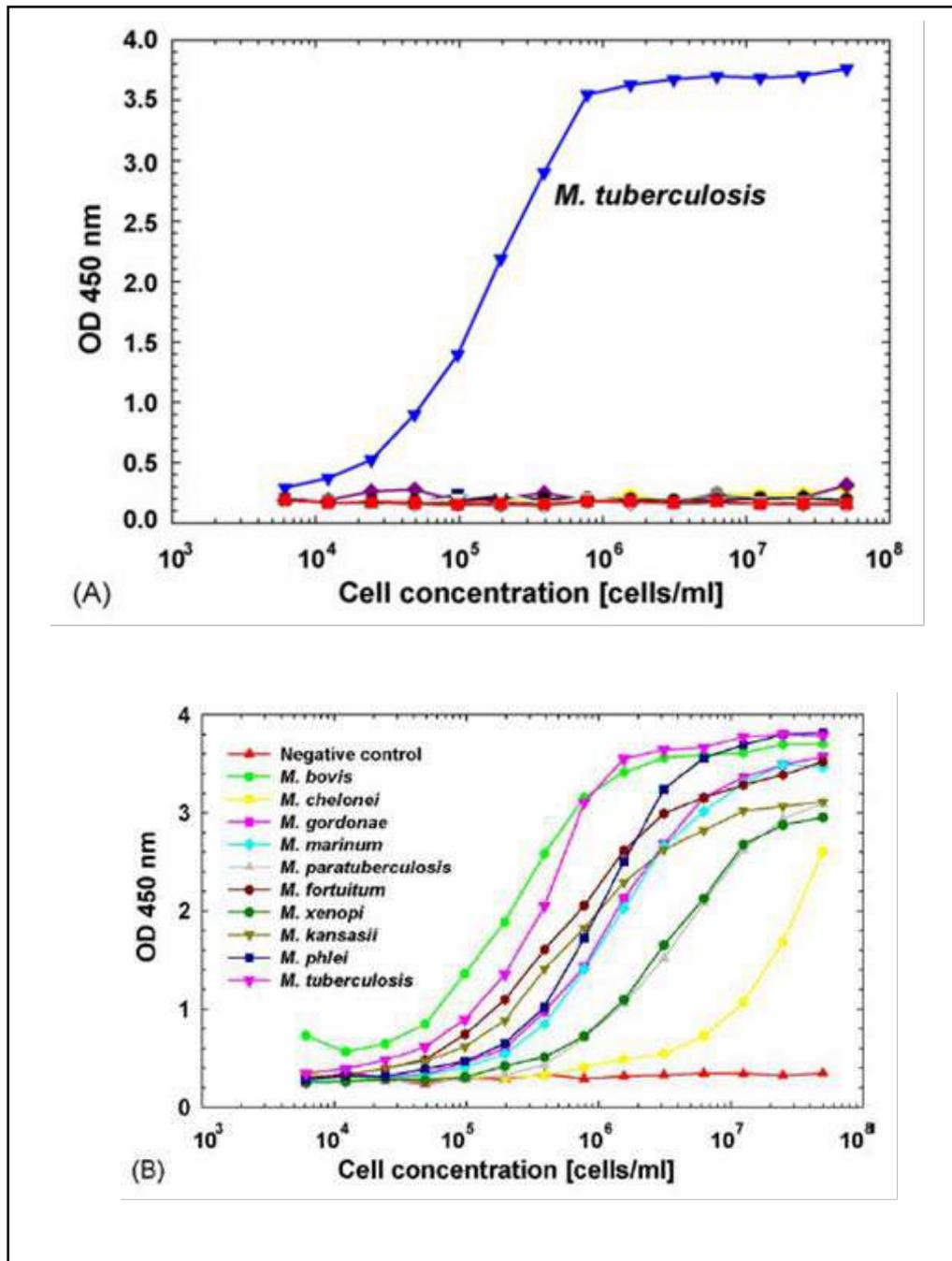
Gambar 10. Deteksi LAM (Science, 2011.)



Pada tahun 2001, deteksi LAM ELISA dengan sampel urin pertama kali dipublikasikan (Hamasur et al., 2001) dan diikuti oleh sejumlah studi dengan menggunakan *Lateral Flow* (LF) untuk deteksi LAM urin. (Lawn, Kerkhoff, Vogt, & Wood, 2012; Peter et al., 2012) .

Boeme dkk (2005) melakukan kultur terhadap beberapa bakteri gram positif dan negatif, seperti *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Stetococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Neisseria meningitidis*, dan *Haemophilus influenza*. Tes dilakukan dengan menggunakan LAM ELISA. Pemeriksaan juga dilakukan pada beberapa *Mycobacterium* dengan melihat reaksinya terhadap LAM ELISA. Hasil yang diperoleh adalah LAM ELISA tidak memiliki reaksi terhadap bakteri gram positif dan negatif sedangkan pada spesies *Mycobacterium*, MTB dan *M. bovis* memiliki sensitivitas tertinggi terhadap LAM ELISA (Beohme dkk, 2005).





Gambar 11. Reaksi LAM (Boehme dkk., 2005)

- A. Membandingkan antibodi LAM dengan bakteri gram positif dan gram negatif
- B. Reaksi LAM ELISA terhadap berbagai spesies *Mycobacterium*



LAM dapat dideteksi pada sputum, cairan serebrospinal, urin dan cairan pleura sehingga LAM dapat digunakan untuk mendiagnosis infeksi *Mycobacterium* paru maupun ekstraparu (Boehme dkk, 205; Peter, 2010).

Hasil pemeriksaan LAM urin memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang berbeda-beda. Dari beberapa studi diketahui LF-LAM dengan menggunakan urin memiliki sensitivitas sebesar 44%, namun hal ini bervariasi secara signifikan sesuai dengan layanan kesehatan (54% pada pasien rawat inap dan 21% pada pasien rawat jalan) dan jumlah CD4 (15% pada CD4 >200, 48% pada CD4 < 200 dan 56% pada CD4 < 100 sel/ μ L). *World Health Organization* melarang penggunaannya sebagai alat skrining (di antara pasien HIV positif tanpa memperhatikan gejala) karena spesifisitasnya kurang dari 92%. Spesifisitas rendah ini sangat menentukan karena hasil LAM 'positif palsu' dapat menandakan kasus TB dengan benar walaupun hasil sputum negatif (Lawn et al., 2013).

Beberapa penelitian menyebutkan sensitivitas dan spesifisitas LAM urin lebih baik dibandingkan sputum BTA, tetapi tidak lebih baik dibandingkan Xpert MTB/Rif, tetapi apabila pemeriksaan sputum BTA digabungkan dengan LAM urin sensitivitas dan spesifisitasnya hampir sama dengan Xpert MTB. LAM urin memiliki sensitivitas dan spesifisitas



yang baik pada penderita HIV dengan CD4 yang rendah. Pada beberapa penelitian lain menyebutkan sensitivitas dan spesifisitas LAM urin tidak lebih baik dibandingkan sputum BTA dan Xpert MTB/Rif, sehingga tidak dapat digunakan dalam mendiagnosis penderita HIV dengan kecurigaan TB. (Gauder dkk, 2011; Lawn dkk, 2012a)

Kepekaan LAM menunjukkan korelasi langsung yang kuat dengan tingkat keparahan dan kematian. Tes ini ditargetkan pada pasien HIV yang dicurigai menderita TB tetapi memiliki risiko penundaan diagnostik yang lebih lama (sputum negatif atau tidak dapat berdahak) dan penderita yang sangat *immunocompromised*. Pada tahun 2016, uji klinis acak di 10 rumah sakit di 4 negara Afrika menunjukkan penurunan risiko relatif mortalitas sebesar 17% tanpa memperhatikan jumlah CD4 ketika inisiasi pengobatan dilakukan dengan penambahan tes LF-LAM ke diagnostik standar. Dengan demikian, LF-LAM adalah satu-satunya tes diagnostik TB dengan bukti manfaat penurunan mortalitas (García-Basteiro et al., 2018).

Studi yang dilakukan oleh *Lamont, et al* (2014) pada 55 hewan dengan metode ELISA menunjukkan bahwa LAM memiliki sensitivitas 100% dan spesifisitas 91,7% untuk deteksi *bovine tuberculosis (bTB)*.

