

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit infeksi *Human Immunodeficiency Virus (HIV) / Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)* hingga kini masih merupakan masalah kesehatan global, termasuk di Indonesia. HIV adalah *retrovirus* yang menginfeksi dan merusak sistem kekebalan tubuh menjadi lemah dan rentan terkena infeksi, yang kemudian akan berlanjut ketahap AIDS, keadaan dimana kumpulan gejala atau sindroma akibat menurunnya kekebalan tubuh yang disebabkan infeksi virus HIV.¹

Menurut *World Health Organization (WHO) 2018* bahwa pada akhir tahun 2016 ada sekitar 36,7 juta orang hidup dengan HIV dengan 1,8 juta orang yang baru terinfeksi dan tercatat ada 1 juta kasus meninggal terkait kasus infeksi HIV secara global. Sampai saat ini tidak ada obat untuk infeksi HIV, namun penggunaan antiretroviral (ARV) efektif dapat mengendalikan virus dan mencegah penularan sehingga orang yang terinfeksi HIV bisa menikmati hidup sehat dan produktif. Pada tahun 2000 sampai 2016 didapati terjadi penurunan kasus infeksi HIV hingga 39% secara global dan pada pertengahan tahun 2017 ada sekitar 20,9 juta orang yang hidup dengan HIV secara global yang telah menerima terapi ARV.²

Pada tahun 2017, Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, mendata dari bulan Januari sampai Maret 2017 dilaporkan jumlah orang yang terkena infeksi HIV sebanyak 10.376 orang dan 673 orang untuk AIDS. Jumlah kumulatif dari tahun 2005 sampai Maret 2017 jumlah kasus HIV dilaporkan sebanyak 242.699 dan kasus AIDS dilaporkan sebanyak 87.453. Berdasarkan data tersebut didapati bahwa Sumatera Utara menempati posisi ke 7 di Indonesia dengan kasus HIV sebanyak 13.459 dan kasus AIDS sebanyak 1.371.³ Komisi penanggulangan AIDS kota Medan

melaporkan data dari tahun 2006 sampai 2016 jumlah kasus HIV/AIDS sebanyak 5.360 yaitu 3.954 penderita HIV dan 1.406 penderita AIDS.⁴

Selain memiliki tingkat kematian yang tinggi, hidup penderita tidak hanya terancam dari virus itu sendiri, namun infeksi oportunistik dan komplikasinya dapat menyebabkan kematian. Sel limfosit T *Cluster of Differentiation* (CD4/T *helper*) yang merupakan target utama dari virus ini, yang berfungsi mengkoordinasikan sejumlah fungsi sistem pertahanan tubuh yang penting dan seiring dengan makin memburuknya kekebalan tubuh dimana kadar CD4 menjadi <200 sel/ μ l, Orang Dengan HIV/AIDS (ODHA) mulai menampakkan gejala akibat infeksi oportunistik yang dapat disebabkan oleh bakteri, virus, jamur, parasit dan beberapa kondisi klinis lainnya berupa malignansi.⁵

Infeksi oportunistik dapat menyerang berbagai macam organ, seperti saluran napas, saluran pencernaan, neurologis, kulit dan lain sebagainya, dari beberapa kasus yang ditemui HIV/AIDS dengan infeksi oportunistik banyak dijumpai di usia \pm 17 tahun, tinggi pada laki laki dibandingkan perempuan, tingkat pendidikan yang kurang, pekerjaan-pekerjaan yang berisiko lebih besar untuk terinfeksi, pasien yang mengalami anemia dan pada status belum menikah lebih banyak dibandingkan dengan yang sudah menikah.⁵

Tuberkulosis paru (TB paru) merupakan penyakit infeksi oportunistik yang paling sering dijumpai pada pasien HIV/AIDS. Di dunia, penyakit TB adalah salah satu penyebab utama kematian pada ODHA. Menurut WHO pada tahun 2015 dapati jumlah kasus pasien HIV/AIDS disertai TB didunia yaitu 1,2 dari 10,4 juta orang yang terkena TB, dengan estimasi 390.000 meninggal dunia.⁶ Di Indonesia menurut data Kementerian Kesehatan RI hingga akhir Desember 2010 secara kumulatif jumlah kasus AIDS dengan infeksi penyerta terbanyak adalah TB yaitu sebesar 11.835 kasus (49%) dan dari 270 kasus yang mempunyai informasi mengenai lokasi TB, yaitu sebagian besar (90,4%) merupakan kasus TB paru.⁷

Studi epidemiologi yang dilakukan di RSUP DR. Kariadi Semarang oleh Desy Ayu Permita Sari tahun 2012 yang berjudul **Faktor Risiko Terjadinya Koinfeksi Tuberkulosis Pada Pasien HIV/AIDS** menyatakan variabel yang berhubungan dengan terjadinya koinfeksi TB paru pada pasien HIV/AIDS yaitu kadar Hb yang rendah, sedangkan jenis kelamin, umur, status perkawinan, hitung CD4, rokok, alkohol, terapi ARV tidak berhubungan dengan koinfeksi TB pada pasien HIV/AIDS.⁸ Selanjutnya penelitian juga dilakukan di RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh oleh Kurnia Fitri Jamil pada tahun 2013 yang berjudul **Profil Kadar CD4 Terhadap Infeksi Oportunistik Pada Penderita *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome* (HIV/AIDS)** menyatakan TB paru menjadi infeksi oportunistik yang terbanyak yaitu 30 kasus dari 51 pasien dengan IO pada 73 pasien HIV/AIDS dimana dipengaruhi dengan penurunan kadar CD4.⁹ Pada tahun 2015 dilaporkan terdapat sebanyak 238 orang terinfeksi HIV/AIDS di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi di Kota Medan.¹⁰

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas maka peneliti tertarik untuk mengetahui hubungan kadar CD4 dengan TB paru pada pasien HIV di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Medan pada tahun 2017.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan kadar CD4 dengan TB paru pada pasien HIV/AIDS di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Medan tahun 2017.

1.3. Hipotesis

Hipotesa Nol : Tidak terdapat hubungan kadar CD4 dengan TB paru pada pasien HIV/AIDS di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Medan tahun 2017.

Hipotesa Alternatif : Terdapat hubungan kadar CD4 dengan TB paru pada pasien HIV/AIDS di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Medan tahun 2017.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui terdapat hubungan kadar CD4 dengan TB paru pada pasien HIV/AIDS di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Medan tahun 2017.

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui data karakteristik pasien HIV/AIDS seperti jenis kelamin, usia, status pernikahan, tingkat pendidikan, status pekerjaan, status anemia, kadar CD4 dan TB paru pada pasien HIV/AIDS
2. Mengetahui persentase penderita HIV/AIDS dengan/tanpa TB paru

1.5. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat untuk:

1. Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen.
Sebagai sumber referensi mengenai hubungan kadar CD4 dengan kejadian TB paru pada pasien HIV/AIDS
2. Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Medan
Menjadi sumber informasi pengetahuan tentang hubungan kadar CD4 dengan TB paru pada pasien HIV/AIDS di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Medan tahun 2017.
3. Peneliti
Menambah wawasan peneliti tentang karakteristik seperti jenis kelamin, usia, status pernikahan, tingkat pendidikan, status pekerjaan, status anemia, kadar CD4 dan TB paru pada pasien HIV/AIDS. Serta hubungan kadar CD4 dengan TB paru pada pasien HIV/AIDS. Dan sebagai syarat untuk kelulusan sarjana kedokteran.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. HIV/AIDS

2.1.1. Definisi HIV/AIDS

HIV adalah virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia dan kemudian menimbulkan AIDS. HIV merupakan virus RNA yang termasuk golongan *retrovirus*. *Retrovirus* anggota *family Retroviridae* menurut sistem klasifikasi Baltimore termasuk golongan VI (*ssRNA-RT*).⁸

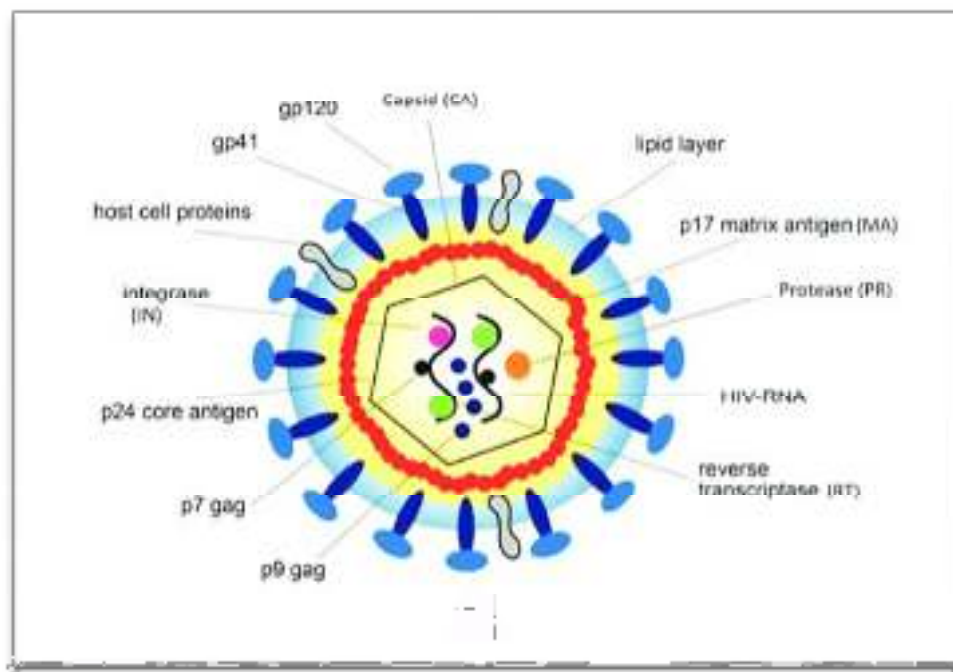
AIDS adalah penyakit yang disebabkan oleh HIV ditandai oleh immunosupresi berat yang menyebabkan infeksi oportunistik, neoplasma sekunder dan kelainan neurologis. Hal ini terutama disebabkan oleh infeksi dan penurunan besar pada sel T CD4 serta gangguan pada fungsi sel T penolong yang masih ada.¹¹

2.1.2. Etiologi

HIV adalah suatu *retrovirus* yang mengubah *asam ribonukleat* (RNA) menjadi *asam deoksiribonukleat* (DNA) setelah masuk kedalam sel penjamu. HIV-1 dan HIV-2 adalah lentivirus sitopatik, genom HIV mengkode sembilan protein yang esensial untuk setiap aspek siklus hidup. Dari segi genomik, virus HIV-1 memiliki protein Vpu yang membantu pelepasan virus, sementara virus HIV-2 memiliki protein Vpx yang membantu pelepasan virus, meningkatkan infektivitas (daya tular) dan mungkin merupakan duplikasi dari protein lain, Vpr. Vpr diperkirakan meningkatkan transkripsi virus.¹² Waktu paruh virus (*virion half-life*) berlangsung cepat. Karena replikasi virus berlangsung terus menerus, dalam sehari sekitar 10 miliar virus dapat diproduksi. Replikasi ini menyebabkan kerusakan sistem kekebalan tubuh.¹³ HIV terutama menginfeksi limfosit CD4 atau T *helper* (Th) sehingga jumlahnya dan fungsinya akan terus menurun seiring semakin parahnya infeksi.¹⁴

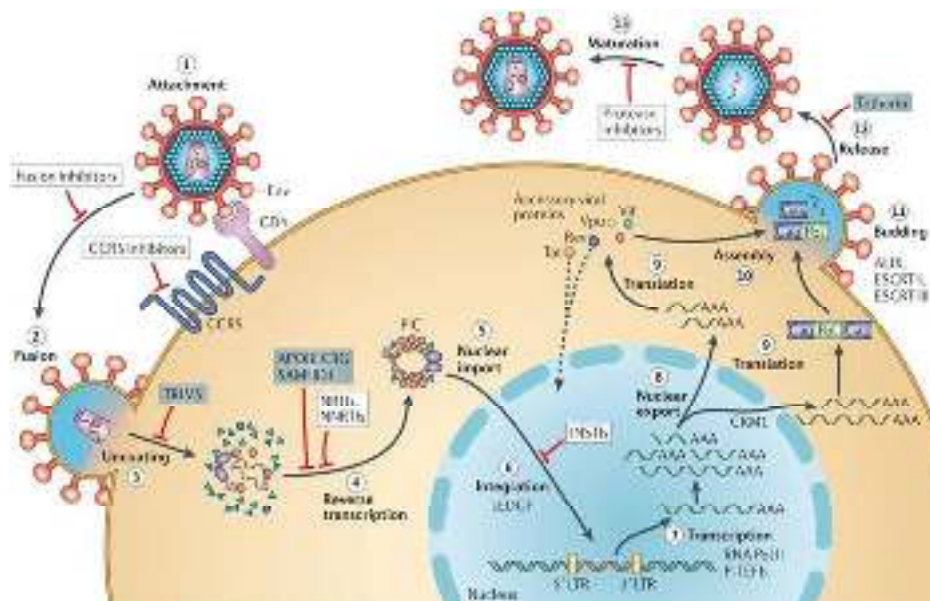
AIDS merupakan kumpulan gejala penyakit akibat menurunnya sistem kekebalan tubuh disebabkan oleh HIV.¹⁵ Terutama oleh *retrovirus* RNA HIV-1, tetapi HIV-2 juga dapat menyebabkan AIDS yang dijumpai di Afrika Barat. Seseorang diklasifikasikan sebagai pengidap AIDS ketika hitung sel T CD4 yang kurang dari 200/ μ l, baik asimtomatik maupun simptomatik, dengan mengalami immunosupresi yang berat maka akan beresiko tinggi terjangkit keganasan dan infeksi oportunistik.¹⁶

2.1.3 Siklus hidup HIV



Gambar 2.1 Struktur virus HIV.¹⁷

Struktur virus HIV terdiri atas 2 untai RNA identik yang merupakan genom virus yang berhubungan dengan p17 dan p24 berupa inti polipeptida. Protein glikoprotein (gp) 120 (glikoprotein permukaan HIV-1 yang mengikat reseptor CD4 pada sel T dan makrofag) dan gp41 yang disandi virus ditemukan di *envelop*. *Retrovirus* HIV terdiri dari lapisan *envelop* luar glikoprotein yang mengelilingi suatu lapisan ganda lipid, kelompok antigen internal menjadi protein inti dan penunjang.¹¹



Gambar 2.2 Siklus hidup HIV.¹⁸

Siklus hidup HIV berawal dari infeksi sel, produksi DNA virus dan integrasi ke dalam genom, ekspresi gen virus dan produksi partikel virus. Virus menginfeksi sel dengan menggunakan glikoprotein *envelop* yang disebut gp120 yang terutama mengikat sel CD4 dan reseptor kemokin CXCR4 dan CCR5 dari sel manusia. Oleh karena itu virus hanya dapat menginfeksi dengan efisien sel CD4.¹⁸

Setelah virus berikatan dengan reseptor sel, membran virus bersatu dengan membran sel penjamu dan virus masuk sitoplasma. Disini *envelop* virus dilepas oleh *protase* virus dan RNA menjadi bebas. Salinan DNA dari RNA virus disintesis oleh enzim transkriptase dan salinan DNA bersatu dengan DNA pejamu, DNA yang terintegrasi disebut provirus. Provirus dapat diaktifkan, sehingga diproduksi RNA dan protein virus. Sekarang virus mampu membentuk struktur inti, bermigrasi ke membran sel, memperoleh *envelop* lipid dari sel penjamu, dilepas berupa partikel virus yang dapat menular dan siap menginfeksi sel lain. Integrasi provirus dapat tetap laten dalam sel terinfeksi untuk berbulan-bulan atau tahun, sehingga tersembunyi dari sistem imun pejamu, bahkan dari terapi antivirus.¹⁹

2.1.4. Gejala Klinis

Tabel 2.1. Stadium Klinis HIV¹³

	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4
Gejala	Asintomatik	Penurunan berat badan <10%	Penurunan berat badan >10%	Sindrom wasting HIV
	Tidak ada penurunan berat badan	Luka disekitar bibir (keilitis angularis)	Kandidiasis oral	Kandidiasis esophageal
	Limfadenopati Generalisata Persisten	Ruam kulit yang gatal (seboroik atau prurigo)	<i>Oral hairleukoplakia</i>	Herpes simpleks ulseratif lebih dari satu bulan
		Herpes zoster dalam 5 tahun terakhir	Diare, demam yang tidak diketahui penyebabnya, lebih dari 1 bulan	Limfoma
		ISPA berulang misalnya sinusitis otitis atau	Infeksi bakterial yang berat (pneumoni, piomiositis)	Sarkoma kaposi
		Ulkus mulut berulang	TB paru dalam 1 tahun terakhir	Kanker serviks
			Gingivitis/periodontitis	Retinitis CMV
			Anemi (<10	Pneumonia

g/dl): netropeni

dan

trombositopeni

kronis

TB ekstraparu

Abses otak

Toksoplasmo

sis

Meningitis

kriptokokus

Ensefalopati

HIV

2.1.5. HIV/AIDS dengan Infeksi Oportunistik

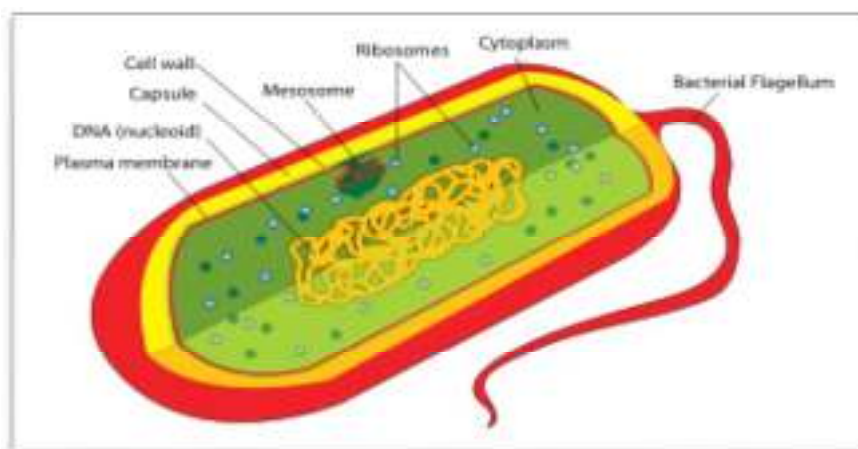
AIDS menyebabkan destruksi progresif fungsi imun. Namun morbiditas dan mortalitas terutama disebabkan oleh infeksi sekunder yang merupakan komplikasi infeksi HIV yang timbul belakangan, biasanya terjadi pada pasien dengan jumlah sel T CD4 yang sangat rendah, walaupun secara karakteristik disebabkan oleh organisme oportunistik sehingga sering disebut dengan infeksi oportunistik yang merupakan penyebab utama kematian pada pasien AIDS. Pasien dengan AIDS rentan terhadap infeksi bakteri (tuberkulosis, infeksi salmonella), virus (herpes simplex virus, *oral hairy leukoplakia*, sitomegalovirus), jamur (kandidiasis, kriptokokosis, *pneumocystis jiroveci*), parasit (kriptosporidiosis) dan beberapa kondisi klinis lainnya berupa malignansi (non-hodgkin limfoma, sarcoma kapossi) dan sebagian dari mikroorganisme yang relatif jarang dijumpai seperti *Cryptosporidium* dan *M. avium-intracellulare* (MAI). Infeksi oportunistik juga dapat menyerang berbagai macam organ, seperti saluran napas, saluran pencernaan, neurologis, kulit dan lain sebagainya.¹²

Pada pasien AIDS, TB merupakan infeksi oportunistik yang paling sering terjadi dan merupakan penyebab utama kematian pada ODHA.

Mycobacterium tuberculosis penyebab TB, bersifat endemik dilokasi-lokasi geografik tertentu, TB biasanya merupakan tanda awal AIDS, terjadi saat sel T relatif masih tinggi, risikonya 26-31x lebih besar pada pasien dengan kasus HIV dibandingkan tanpa HIV. Manifestasi TB-AIDS serupa dengan TB normal, 60-80 pasien mengidap penyakit di paru.¹⁹

2.2. HIV/AIDS Koinfeksi Tuberkulosis Paru

2.2.1. Definisi Tuberkulosis Paru



Gambar 2.3 Bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.²⁰

TB paru adalah infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yaitu bakteri berbentuk batang yang berukuran sekitar 1-4 mikron x 0,2-0,5 mikron, pada pewarnaan bakteri ini termasuk gram-positif, basil tahan asam (BTA) dan bersifat aerobik.²¹ Infeksi bakteri ini biasanya menyebar melewati pembuluh darah dan kelenjar getah bening, tetapi secara utama menyerang paru paru 90% dibandingkan bagian lain tubuh manusia yang menyebar dari satu orang ke orang yang lain melalui udara.²² Ketika orang yang terinfeksi TB paru batuk, bersin atau meludah mereka mendorong kuman TBC ke udara yang nantinya dapat menginfeksi seseorang yang menghirupnya.^{23,24}

2.2.2. Epidemiologi

Infeksi HIV akan meningkatkan faktor risiko berkembangnya infeksi oportunistik TB paru secara signifikan.²⁵ Sepertiga penderita yang terinfeksi HIV di dunia mempunyai koinfeksi TB paru.²⁶ Pada Tahun 2015, sekitar 1,2 juta (11%) dari 10,4 juta orang yang menderita TB paru di dunia merupakan HIV positif. Sekitar 35% kematian di antara orang dengan HIV disebabkan TB pada tahun 2015 (termasuk 0,4 juta orang dengan HIV).⁶ Di Asia Tenggara, pada tahun 2015 diperkirakan 74.000 orang meninggal karena koinfeksi HIV-TB. Terdapat 12 kasus per 100.000 penduduk.²⁷ Indonesia merupakan yang tercepat di kawasan Asia Tenggara dengan rata-rata 63.000 kasus TB dengan HIV positif per tahun, dengan angka mortalitas sebanyak 22.000 kasus pertahun.²⁸

Tuberkulosis juga terbukti mempercepat perjalanan infeksi HIV. Angka mortalitas pertahun dari HIV terkait TB yang diobati berkisar antara 20,35%. ODHA 29 kali lebih sering berkembang menjadi TB dibanding dengan yang bukan ODHA dan tinggal di daerah yang sama.²⁹ Angka mortalitas HIV-TB adalah 4 kali lebih tinggi daripada angka mortalitas TB tanpa HIV.³⁰ Infeksi TB pada HIV menjadi masalah yang serius karena memberikan ancaman kesehatan, yang apabila tidak ditangani secara serius akan menyebabkan keduanya tidak dapat lagi dikendalikan dan berakhir dengan kematian.³¹

2.2.3. Faktor Resiko

Berdasarkan karakteristik penduduk, prevalensi TB paru cenderung meningkat dengan bertambahnya umur, pada pendidikan rendah, tidak bekerja, kepadatan penduduk, penyakit kronik yang melemahkan dan orang dengan AIDS.¹¹ Faktor resiko meningkat pada orang yang mengadakan kontak langsung dengan penderita TB paru, termasuk keluarga atau teman dekat dari penderita TB paru, orang yang melakukan perjalanan ketempat yang angka kejadian TB paru dan orang yang bekerja di rumah sakit atau merawat penderita TB paru.³² Orang yang terpapar dan

terinfeksi adalah orang yang memiliki daya tahan tubuh atau imunitas yang rendah seperti: bayi atau anak-anak yang fungsi imunnya belum berfungsi dengan baik, orang menderita penyakit kronik, penderita HIV/AIDS dan orang yang mendapat pengobatan autoimun.³³

Faktor resiko yang dijelaskan di atas berhubungan dengan cara penularan dari *Mycobacterium tuberculosis*. Sumber penularan melalui *droplet nuclei* (percikan dahak) penderita TB paru yang batuk, tertawa, berbicara dan bersin tanpa menggunakan masker atau menutup mulut. Penularan juga dapat berasal dari penderita TB paru yang membuang dahak di sembarang tempat. *Droplet nuclei* yang terbawa oleh udara dan dapat masuk kedalam saluran napas orang sehat yang berada disekitar penderita TB paru, akhirnya menginfeksi orang sehat tersebut.^{33,34}

2.2.4. Patogenesis

Penularan HIV/AIDS terjadi melalui transmisi seksual, jarum suntik, transfusi komponen darah, mengandung dan laktasi dari ibu yang mengidap HIV. Virion HIV berbentuk bulat dengan membran lipid yang dilapisi protein matriks dan dikelilingi gp120 dan gp41. Membran ini mengelilingi inti protein berbentuk kerucut yang mengandung dua salinan genom *ssRNA* dan enzim virus. Dasar utama terinfeksi HIV adalah berkurangnya limfosit T CD4 yang merupakan pusat dan sel utama yang terlibat secara langsung dalam fungsi imunologik yang disebabkan oleh infeksi virus HIV. Virus kemudian disebarkan melalui *viremia* yang disertai dengan sindrom dini akut berupa panas, *mialgia*, *artralgia*. Pejamu memberikan respon seperti terhadap infeksi virus umumnya, terkhusus menginfeksi sel CD4.⁵

Awalnya terjadi perlekatan antara gp120 dan reseptor CD4, yang memicu perubahan konformasi pada gp120 sehingga memungkinkan pengikatan dengan koreseptor kemokin (CCR5 atau CXCR5). Setelah berada di dalam sel CD4, salinan DNA ditranskripsi dari genom RNA oleh enzim *reverse transcriptase (RT)* yang dibawa oleh virus. Selanjutnya

DNA ini ditranspor ke dalam *nucleus* dan terintegrasi secara acak di dalam genom sel pejamu. Virus yang terintegrasi diketahui sebagai DNA provirus (cDNA). Antigen virus nukleokapsid, p24 dapat ditemukan dalam darah selama fase ini. Fase ini kemudian dikontrol sel T CD8 dan antibodi dalam sirkulasi terhadap p42 dan protein envelop gp120 dan gp41. Efikasi sel sitotoksik (Tc) dalam mengontrol virus terlihat dari menurunnya kadar virus. Respon imun tersebut menghancurkan HIV dalam kelenjar getah bening (KGB) yang merupakan reservoir utama HIV selama fase selanjutnya dan fase laten. Meskipun hanya kadar rendah virus diproduksi dalam fase laten, destruksi sel CD4 berjalan terus dalam kelenjar limfoid. Akhirnya jumlah sel CD4 dalam sirkulasi menurun, hal ini dapat memerlukan beberapa tahun.⁵

Poliprotein prekursor dipecah oleh *protase* virus menjadi enzim (*reverse transcriptase* dan *protease*) dan protein struktural. Hasil pecahan ini kemudian digunakan untuk menghasilkan partikel virus infeksius yang keluar dari permukaan sel dan bersatu dengan membran sel pejamu.³⁵

Virus infeksius baru (*virion*) selanjutnya dapat menginfeksi sel yang belum terinfeksi dan mengulang proses tersebut. Meskipun hanya kadar rendah virus diproduksi dalam fase laten, destruksi sel CD4 berjalan terus dalam kelenjar limfoid. Akhirnya jumlah sel CD4 dalam sirkulasi menurun masa ini disebut dengan masa inkubasi yang berarti 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*. Setelah beberapa bulan sampai beberapa tahun akan terlihat gejala klinis pada penderita sebagai dampak dari infeksi HIV tersebut.^{5,36} Pada sebagian penderita memperlihatkan gejala tidak khas pada infeksi HIV akut, 3-6 minggu setelah infeksi.³⁵ Gejala yang terjadi adalah demam, nyeri menelan, pembengkakan KGB, ruam, diare atau batuk. Setelah infeksi akut, dimulailah infeksi asimtomatik (tanpa gejala). Masa tanpa gejala umumnya berlangsung 8-

10 tahun, tetapi ada sekelompok kecil penderita yang memiliki perjalanan penyakit yang amat cepat hanya sekitar 2 tahun dan ada juga yang sangat lambat.³⁷ Secara bertahap sistem kekebalan tubuh rusak sehingga penderita akan menampakkan gejala-gejala akibat infeksi oportunistik.⁵

Dalam hal ini infeksi oportunistik TB pada pasien HIV terjadi karena penurunan imunitas seluler tubuh. Penularan TB paru terjadi setelah kuman dibatukkan atau dibersinkan keluar menjadi *droplet nuclei* dalam udara sekitar. Pada fase transisi ini partikel infeksi ini dapat menetap 1-2 jam dalam udara bebas.³⁸ Infeksi biasa 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 makrofag alveoli, yang mengakibatkan peradangan.³⁹ Kuman yang membentuk lesi kecil di jaringan paru akan membentuk sarang TB disebut ghon fokus. Infeksi berkembang melalui kelenjar limfe hilus dan mediastinum untuk membentuk kompleks primer dan juga melalui peredaran darah sehingga menyebar masuk ke organ tubuh lain. Infeksi tersebut terjadi dalam 3 minggu pasca infeksi primer. Infeksi ini disebabkan karena imunitas tubuh menurun pada pasien HIV sehingga kurangnya atau tidak adanya perlawanan terhadap kuman TB. Sehingga kuman TB dengan mudahnya menyebabkan infeksi primer pada pasien HIV-TB.⁴⁰

Infeksi laten terjadi ketika kuman *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 *Mycobacterium tuberculosis*. Hal ini menyebabkan infeksi oportunistik TB yang akan meningkat seiring dengan derajat beratnya immunosupresi yang terjadi pada infeksi HIV. Setelah reaktivasi *dormant* akan terbentuk sarang dini kembali dan bisa menyebabkan sembuh tanpa bekas atau sembuh dengan bekas (jaringan fibrotik) atau berkembang menjadi granuloma yang berisi tuberkel.⁴¹

Setelah terinfeksi kuman TB, imunitas non spesifik melakukan perlawanan. Imun spesifik terdiri dari *Cell mediated Immunity* (CMI) dan *Delayed type hypersensitify* (DTH). CMI akan mengaktifkan makrofag alveolar menjadi makrofag teraktivasi sehingga bisa membunuh kuman intrasel, sedangkan DTH karena rangsangan lesi yang luas membuat lisis makrofag yang unkompeten reaksi ini membunuh secara ekstrasel, sehingga sel mati ini mengeluarkan enzim hidrolitik yang menyebabkan *necrosis kaseosa*.²³

Hal tersebut merupakan mekanisme sistem imun dalam melakukan perlawanan terhadap kuman TB, tetapi pada infeksi HIV deplesi limfosit inilah yang menyebabkan suseptibilitas terhadap TB meningkat sehingga mudahnya terjadi infeksi oportunistik. Pada individu dengan sistem kekebalan tubuh yang rendah, bakteri ini akan mengalami perkembangbiakan sehingga tuberkel terbentuk bertambah banyak dan membentuk sebuah ruang di dalam paru-paru yang nantinya menjadi sumber produksi sputum (dahak). Seseorang yang telah memproduksi sputum diperkirakan sedang mengalami pertumbuhan tuberkel berlebih dan positif terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*.²³

2.2.5. Gambaran klinis

TB paru merupakan penyakit menular langsung yang disebabkan oleh kuman TB (*Mycobacterium tuberculosis*). Gejala utama adalah batuk selama 2 minggu atau lebih, batuk disertai dengan gejala tambahan yaitu dahak, dahak bercampur darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, *malaise*, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, demam lebih dari 1 bulan.^{11,23}

Gejala klinis TB paru pada ODHA sering kali tidak spesifik. Gejala klinis yang sering ditemukan adalah demam dan penurunan berat badan yang signifikan (lebih dari 10%). Di samping itu, dapat ditemukan gejala lain terkait TB ekstraparu (TB pleura, TB perikard, TB milier, TB

susunan saraf pusat dan TB abdomen) seperti diare terus menerus lebih dari 1 bulan, pembesaran kelenjar limfe dileher, sesak napas dan lainnya.³²

2.2.6. Diagnosa

Penegakan diagnosis perlu menggunakan alur diagnosis TB pada pasien HIV karena diagnosis nya sulit ditegakkan dan harus didasari pemeriksaan klinis.²⁰

a. Manifestasi Klinis

Tanda dan gejala TB paru pada pasien HIV/AIDS pada dasarnya sama dengan pasien non HIV.²⁰

b. Pemeriksaan Laboratorium

1. Pemeriksaan Dahak mikroskopis

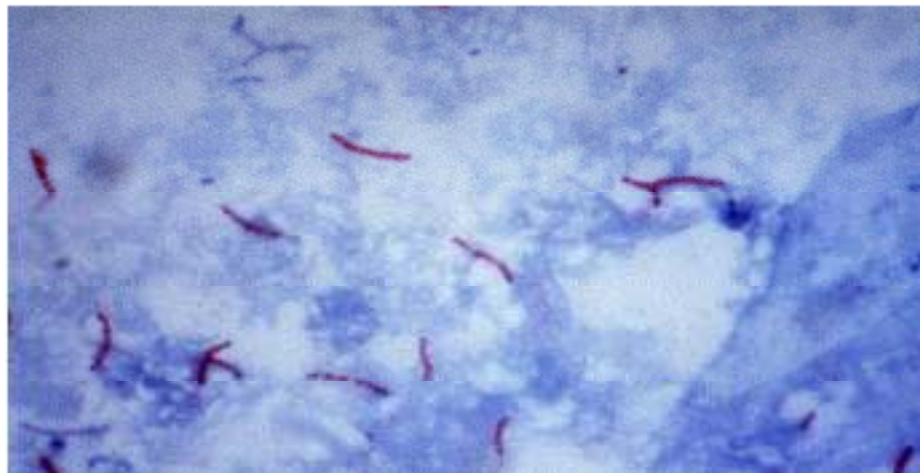
Pemeriksaan dahak berfungsi untuk menegakkan diagnosis, menilai keberhasilan pengobatan dan menentukan potensi penularan. Dahak dari ODHA yang menderita TB paru biasanya BTA negatif, namun pemeriksaan mikroskopi dahak tetap perlu dilakukan. Pemeriksaan mikroskopis dahak dilakukan dengan 2 spesimen dahak dilakukan dengan mengumpulkan 3 spesimen dahak yang dikumpulkan dalam dua hari kunjungan yang berurutan berupa dahak Sewaktu-Pagi-Sewaktu (SPS) dan bila minimal salah satu spesimen dahak hasilnya BTA positif maka diagnosis TB dapat ditegakkan.²⁰

- Sewaktu (S): Dahak dikumpulkan pada saat suspek TB datang berkunjung pertama kali. Pada saat pulang, suspek membawa sebuah pot dahak untuk mengumpulkan dahak pagi pada hari kedua.
- Pagi (P): Dahak dikumpulkan di rumah pada pagi hari kedua, segera setelah bangun tidur. Pot dibawa dan diserahkan sendiri kepada petugas di unit pelayanan kesehatan (UPK).

- Sewaktu (S): Dahak dikumpulkan di UPK pada hari kedua, saat menyerahkan dahak pagi.

2. Pemeriksaan Biakan

Pemeriksaan biakan dahak berfungsi untuk menegakkan diagnosis TB tetapi memerlukan waktu cukup lama sekitar 6-8 minggu, sehingga dapat mengakibatkan angka kematian meningkat. Pada pasien HIV yang hasil pemeriksaan mikroskopis dahaknya BTA negatif sangat dianjurkan untuk dilakukan pemeriksaan biakan dahak karena hal ini dapat membantu penegakan diagnosis bila hasil pemeriksaan penunjang lainnya negatif.²⁰

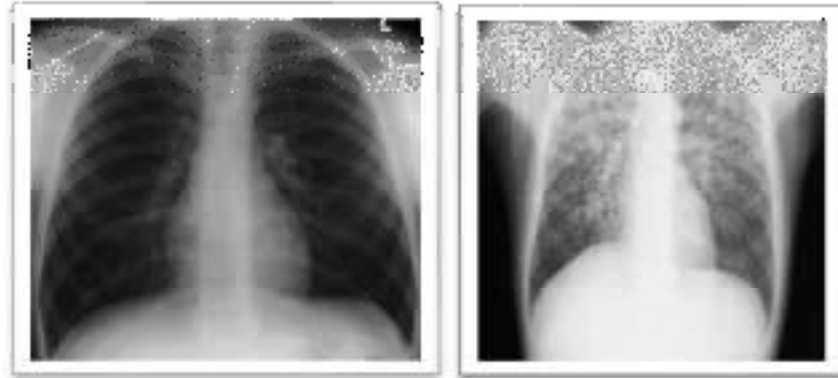


Gambar 2.4 Gambaran Mikroskopis *Mycobacterium tuberculosis*.²⁰

c. Pemeriksaan Radiologis

Pemeriksaan foto toraks pada pasien HIV memegang peran penting untuk mendiagnosis TB paru khususnya BTA negatif. Indikasi pemeriksaan jika hasil BTA positif, dilakukan untuk menyingkirkan diagnosa banding terkait infeksi paru lainnya. Dan pada BTA negatif dilakukan pemeriksaan foto toraks dimana penurunan kekebalan ringan menunjukkan kelainan tipikal (infiltrat di apeks paru, infiltrat bilateral, kavitas, fibrosis dan pengerutan/atelektasis) sedangkan yang berat

menunjukkan atipikal (infiltrat di interstitial, limfadenopati intratoraks, tidak terdapat kavitas).⁴²



Gambar 2.5 Foto toraks normal (kiri) dan Foto toraks TB paru (kanan).¹⁹

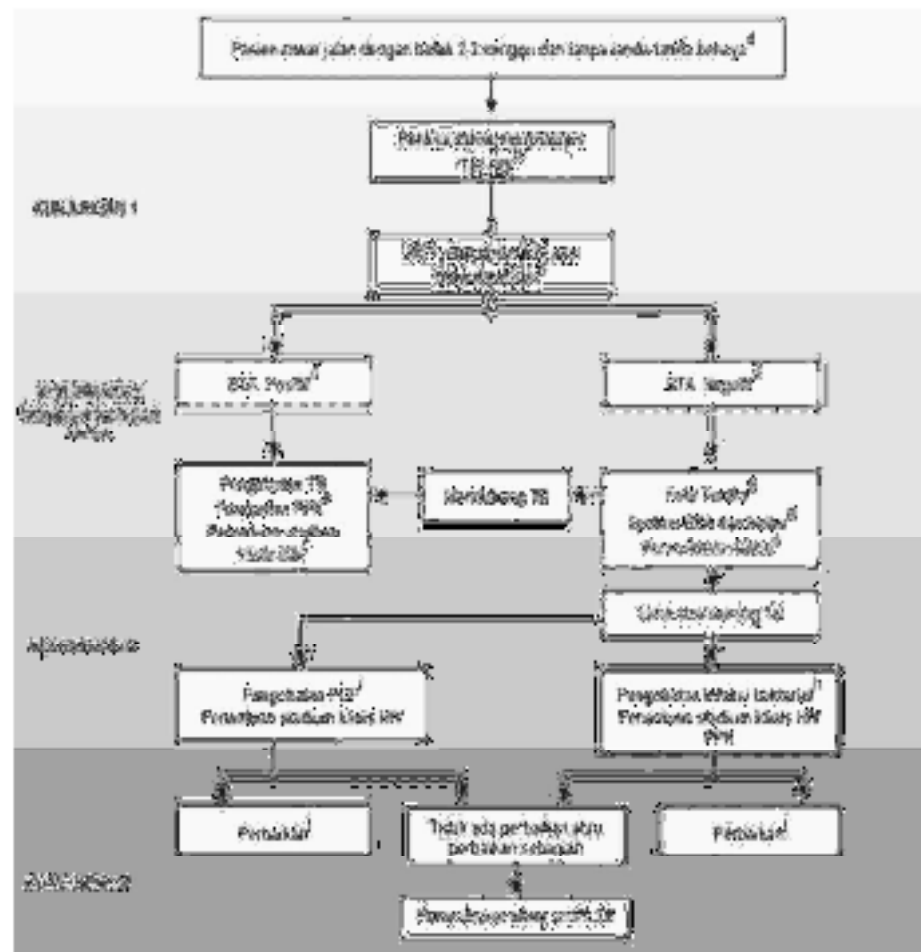
d. Alur Diagnosis

Pada kunjungan pertama, pemeriksaan mikroskopis dahak harus dikerjakan. Jika hasil BTA positif maka pengobatan TB dapat diberikan. Dikatakan positif jika minimal 1 sediaan hasilnya positif, sedangkan BTA negatif jika sediaan hasilnya negatif. Pada kunjungan kedua, jika hasil BTA negatif maka perlu dilakukan pemeriksaan lain, misalnya foto toraks, ulangi pemeriksaan mikroskopis dahak, hasil dari kunjungan ini sangat penting untuk memutuskan apakah pasien perlu mendapat pengobatan TB atau tidak.⁴³

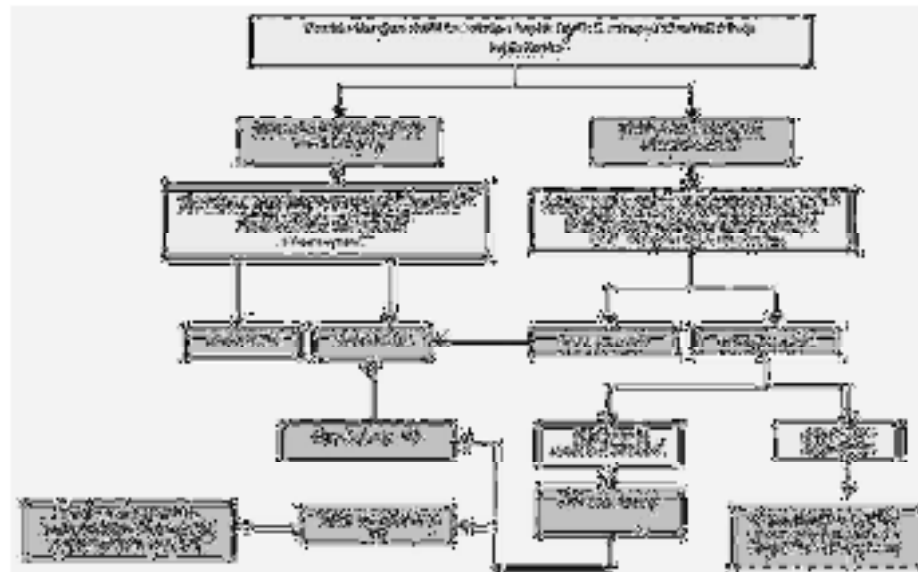
Kunjungan ketiga dilakukan secepat mungkin setelah adanya hasil pemeriksaan pada kunjungan kedua. Pasien yang hasilnya mendukung TB perlu diberi OAT. Sedangkan yang tidak mendukung TB perlu mendapat antibiotik spektrum luas untuk mengobati infeksi bakteri lain. Kunjungan keempat, harus diperhatikan bagaimana respon pasien pada pemberian pengobatan dari kunjungan ketiga. Untuk pasien yang mempunyai respon yang baik terhadap pengobatan dengan antibiotik, lanjutkan pengobatannya untuk menyingkirkan terdapatnya juga TB. Bagi pasien yang mempunyai respon yang kurang baik perlu

dilakukan pemeriksaan ulang untuk TB baik secara klinis maupun pemeriksaan dahak.⁴³

Pada ODHA diagnosis TB paru dinyatakan positif jika minimal satu hasil pemeriksaan dahak positif, sedangkan negatif jika hasil pemeriksaan dahak negatif dan gambaran klinis serta radiologis mendukung TB atau BTA negatif dengan hasil kultur TB positif.⁴³

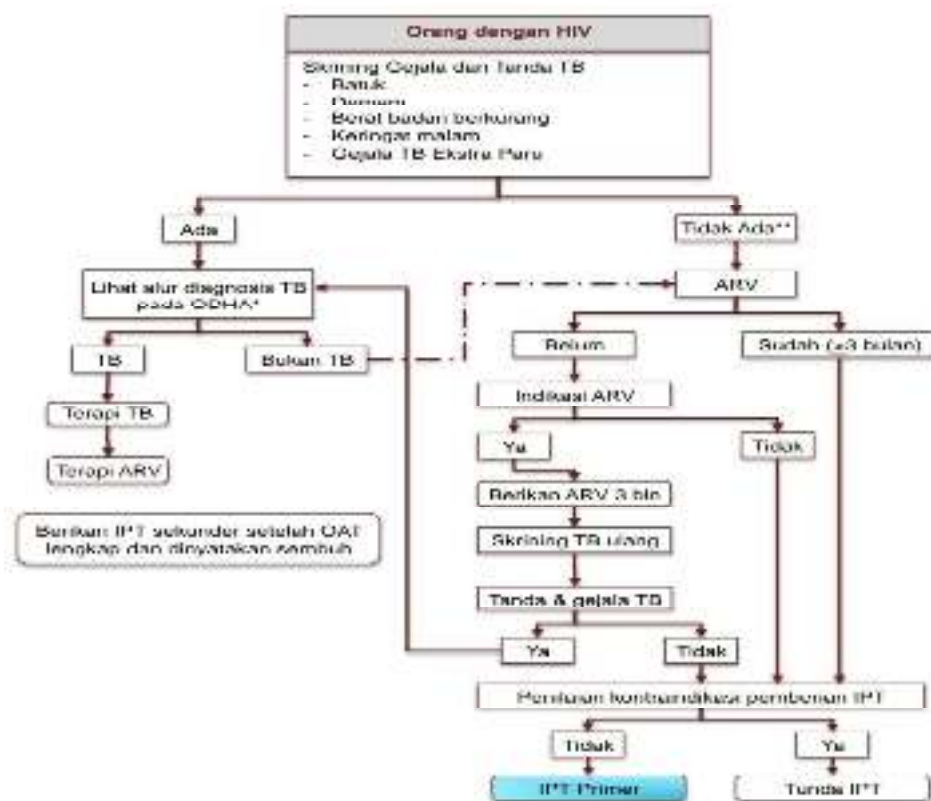


Gambar 2.6 Alur Diagnosis TB paru pada ODHA dengan rawat jalan.⁴³



Gambar 2.7 Alur Diagnosis TB paru pada ODHA dengan sakit berat.⁴³

2.2.7. Penatalaksanaan



Gambar 2.8 Algoritma penatalaksanaan ODHA dengan TB.²³

Empat obat utama dianggap sebagai lini pertama TB; Isoniazid (INH) mempunyai kemampuan bakterisidal TB yang terkuat, mekanisme kerja adalah menghambat *cell wall biosynthesis pathway* dengan dosis harian 5 mg/kgBB maksimal 300 mg, Rifampisin memiliki mekanisme menghambat *polymerase DNA dependent ribonucleic acid (RNA) Mycobacterium tuberculosis* dengan dosis harian 10 mg/kgBB maksimal 600 mg, Pirazinamid merupakan obat bakterisidal untuk organism intraseluler dan agen anti tuberkulos ketiga yang cukup ampuh dengan dosis harian 25 mg/kgBB maksimal 2 g dan Etambutol merupakan satu satunya obat lapis pertama yang mempunyai efek bakteriostatik dengan dosis 15 mg/kgBB, tetapi dikombinasi dengan INH dan Rimfapisin terbukti bisa mencegah terjadinya resistensi obat.¹⁴

Obat-obat ini diserap dengan baik setelah pemberian oral dengan kadar puncak serum pada 2 sampai 4 jam dan eliminasi yang nyaris sempurna setelah 24 jam agen-agen ini direkomendasikan berdasarkan aktivitas bakterisidalnya (kemampuannya mengurangi jumlah organisme hidup dengan cepat dan membuat pasien tidak lagi infeksius), aktivitas sterilisasinya (kemampuan mematikan semua basil dan karnanya mensterilkan jaringan yang terkena, dilihat dari kemampuannya dalam mencegah kekambuhan) dan rendahnya tingkah induksi resistensi obat. Rifapentin dan rifabutin, dua obat segolongan rifampin juga tersedia di Amerika Serikat dan dipakai untuk pasien tertentu.²⁷

Karena efikasi yang lebih rendah serta intoleransi dan toksisitas yang lebih tinggi, enam kelas obat lini kedua umumnya dipakai untuk mengobati pasien dengan TB yang resisten terhadap obat lini pertama. Kelompok obat ini mencakup obat suntik Aminoglikosida Streptomisin (dahulu obat lini pertama), Kanamisin dan Amikasin; obat suntik Polipeptida kapreomisin; obat oral Etionamid, Sikloserin dan Asam para-amino salisilat (PAS); dan antibiotik Fluorokuinolon. Untuk golongan kuinolon, dianjurkan obat generasi ke tiga; Levofloksasin, Gatifloksasin (tidak lagi dipasarkan karena toksisitasnya berat) dan Moksifloksasin. Saat

ini Amitiozon tidak digunakan karena menyebabkan reaksi kulit yang parah kadang mematikan pada pasien HIV.²³

Pengobatan TB memerlukan waktu sekurang kurangnya 6 bulan agar dapat mencegah perkembangan resistensi obat. Oleh karena itu WHO telah menerapkan strategi *Directly Observed Treatment Shortcourse* (DOTS) oleh petugas kesehatan tambahan atau keluarga yang berfungsi secara ketat mengawasi pasien minum obat untuk memastikan kepatuhan minum obat secara rutin.²⁷

2.3. Cluster of Differentiation (CD4)

2.3.1. Definisi

CD4 adalah sebuah marker atau petanda yang berada dipermukaan sel darah, terutama sel limfosit, membantu mengkoordinasi respon imun dengan menstimulasi sel imun seperti makrofag, limfosit B (sel B) dan limfosit T CD8 (sel CD8) untuk melawan infeksi. CD4 pada orang yang mengalami penurunan sistem kekebalan tubuh menunjukkan berkurangnya sel darah putih atau limfosit yang seharusnya berperan dalam memerangi infeksi yang masuk ketubuh, karna mikroorganisme yang patogen akan dengan mudah masuk kedalam tubuh dan menimbulkan penyakit.^{5,36}

2.3.2. Mekanisme

Sel T efektor dibedakan dalam beberapa subset atas dasar sitokin yang diproduksinya. Sel Th yang juga disebut sel T *inducer* merupakan subset sel T yang diperlukan dalam induksi respon imun terhadap antigen asing. Antigen yang ditangkap, diproses dan dipresentasikan makrofag dalam konteks MHC II ke sel CD4. Selanjutnya sel CD4 diaktifkan dan mengekspresikan IL2R disamping memproduksi IL yang autokrin (melalui ikatan dengan IL-R) dan merangsang sel CD4 untuk berproliferasi. Sel CD4 yang berproliferasi dan berdiferensiasi, berkembang menjadi beberapa subset yaitu TFH, Th1, Th2, Th9, Th17 dan Th22. Sel CD4 naif yang diaktifkan dan berdiferensiasi menjadi sel efektor juga menjadi sel

memori yang dapat menetap diorgan limfoid atau bermigrasi ke kelenjar nonlimfoid. Sel T-naif dapat menetap di dalam organ limfoid seperti kelenjar getah bening untuk bertahun-tahun sebelum terpajan dengan antigen atau mati.^{5,36}

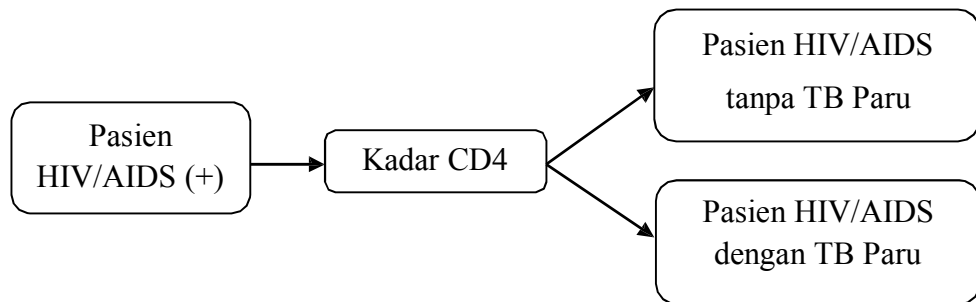
2.3.3. Nilai Normal CD4

Jumlah sel CD4 yang normal berkisar antara 600 dan 1.500 sel/mm³ dalam darah. Jumlah limfosit berhubungan dengan kenaikan/penurunan CD4. Hal ini bisa digunakan sebagai ukuran kerusakan sistem imun bila pemeriksaan CD4 tidak bisa dilakukan. Jumlah limfosit >2000 sesuai dengan CD4 >500, jumlah limfosit 1000-2000 sesuai dengan CD4 200-500 dan jumlah limfosit <1000 sesuai dengan CD4 <200.^{5,36}

2.3.4. Hubungan Kadar CD4 dengan Tuberkulosis Paru pada pasien HIV/AIDS

HIV/AIDS dan TB paru, saat ini merupakan masalah kesehatan global. TB paru merupakan infeksi oportunistik paling sering terjadi pada penderita HIV/AIDS di dunia. *Mycobacterium tuberculosis* adalah agen menular yang dapat muncul sebagai reaktivasi infeksi laten pada pasien imunokompromais atau sebagai infeksi primer setelah penularan dari orang ke orang pada berbagai stadium HIV.³⁵ Infeksi TB dapat muncul sebagai TB paru atau TB ekstraparu pada berbagai jumlah sel CD4. Gambaran klinis terdiri dari demam, penurunan berat badan dan gejala konstitusional seperti batuk dan nyeri dada. TB paru merupakan infeksi yang paling sering muncul pada pasien koinfeksi TB-HIV.²² Gambaran radiologi TB paru pada pasien HIV dengan CD4 > 200 sel/ μ L sama seperti gambaran TB paru pada umumnya, dengan predominansi adanya kelainan pada lobus paru atas, infeksi kavitas dan adanya efusi pleura.^{7,44}

2.4. Kerangka Konsep



Gambar 2.9 Kerangka konsep

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Dalam penelitian ini peneliti menggunakan metode analitik dengan menggunakan desain *cross sectional* dimana proses pengambilan data variabel independen dan dependen dilakukan hanya satu kali pada waktu yang sama.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Medan.

3.2.2. Waktu Penelitian

Waktu penelitian dilaksanakan pada bulan Desember 2018

3.3. Populasi Penelitian

3.3.1. Populasi Target

Populasi target merupakan sasaran akhir hasil penelitian. Populasi target bersifat umum, yang pada penelitian klinis biasanya ditandai dengan karakteristik demografi. Populasi target dari penelitian ini adalah pasien HIV/AIDS yang ada di Rumah Sakit kota Medan.

3.3.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau dari penelitian ini adalah pasien HIV/AIDS di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Medan tahun 2017.

3.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

3.4.1. Sampel

Pada penelitian ini sampel yang diambil adalah pasien HIV/AIDS di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Medan tahun 2017, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.4.2. Cara Pemilihan Sampel

Sampel adalah bagian dari populasi yang dipilih dengan cara tertentu hingga dapat dianggap dapat mewakili populasinya. Metode pengambilan sampel yang digunakan adalah *purposive sampling*.

3.5. Estimasi Besar Sampel

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{Z_\alpha \sqrt{2PQ} + Z_\beta \sqrt{P_1 Q_1 + P_2 Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$$

Keterangan :

Z_α = deviat baku alfa. Tingkat kepercayaan 95% (1,96)

Z_β = deviat baku beta. Power 80% (0,842)

P_2 = proporsi pada kelompok yang sudah diketahui (54% = 0,54)⁷

Q_2 = 0,46

P_1 = proporsi pada kelompok yang nilainya merupakan judgement peneliti. (0,756)

Q_1 = 0,244

P = 0,648

Q = 0,352

$n_1 = n_2 = 109$ sampel

3.6. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

3.6.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien HIV/AIDS dengan hasil pemeriksaan kadar CD4 pertama kali
2. Pasien HIV/AIDS dengan usia diatas 17 tahun.

3.6.2. Kriteria Eksklusi

Pasien HIV/AIDS dengan status rekam medis yang tidak lengkap seperti jenis kelamin, usia, status pernikahan, tingkat pendidikan, status pekerjaan, status anemia, kadar CD4 dan TB paru pada pasien HIV/AIDS.

3.7. Alat dan Bahan

Dalam penelitian ini alat dan bahan yang digunakan adalah catatan rekam medik dari poli *Voluntary Counseling and Testing* (VCT) di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Medan.

3.8. Prosedur Kerja

1. Pada tahap awal peneliti meminta surat izin dari Fakultas Kedokteran Nommensen untuk meminta data sekunder yaitu rekam medik pada pihak Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Medan untuk pasien HIV/AIDS.
2. Peneliti membawa surat persetujuan penelitian ke bagian pusat penelitian RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan untuk melakukan penelitian.
3. Peneliti membawa surat *informed consent* ke poliklinik VCT untuk disampaikan kepada kepala VCT di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.
4. Selanjutnya peneliti memilih rekam medik pasien HIV/AIDS yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, yang sudah di berikan pengkodean identitas pasien oleh pihak VCT RSUD Dr. Pirngadi kota Medan.
5. Pengambilan data dari rekam medik juga meliputi jenis kelamin, usia, status pernikahan, status pekerjaan, tingkat pendidikan, status anemia dan kadar CD4 pertama terdiagnosa. Pada tahap akhir peneliti menganalisa data dengan menggunakan sistem perangkat lunak komputer menyajikan data dan mengevaluasi data serta menarik kesimpulan dan pemberian saran.

3.9. Identifikasi Variabel

3.9.1. Variabel Bebas

Variabel independen dalam penelitian ini adalah kadar CD4

3.9.2. Variabel Terikat

Variabel dependen dalam penelitian ini adalah TB paru pada pasien HIV/AIDS

3.10. Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Skor	Skala Ukur
1.	Jenis Kelamin	Identitas pasien untuk digunakan membedakan laki laki dan perempuan di rekam medik.	Rekam Medik	- Laki laki - Perempuan	Nominal
2.	Usia	Lama masa hidup pasien terhitung dari waktu kelahirannya sampai saat terdiagnosa sesuai data rekam medik.	Rekam Medik	- 18–35 tahun ->35 tahun	Ordinal
3.	Status Pernikahan	Riwayat pernikahan pasien sesuai dengan data di rekam medik.	Rekam Medik	- Menikah - Belum menikah	Nominal

4.	Tingkat Pendidikan	Jenjang pendidikan terakhir yang diselesaikan pasien saat pertama kali terdiagnosa.	Rekam Medik	-SD -SMP -SMA dan Sederajat -Diplomat -S1 -Tidak Sekolah	Nominal
5.	Status Pekerjaan	Kegiatan rutin yang dilakukan dalam upaya mendapatkan penghasilan untuk memenuhi kebutuhan.	Rekam Medik	-Mahasiswa/i -IRT -PNS -Pegawai -Wiraswasta -Tidak bekerja	Nominal
6.	Status anemia	Ditentukan berdasarkan jumlah hemoglobin (Hb) yang terdapat dalam darah yaitu eritrosit dimana jika didapati jumlahnya kurang ($Hb < 10 =$ anemia) dari nilai normal ($Hb \pm 12 =$ tidak anemia) yang berdasarkan hasil pemeriksaan darah rutin pertama kali. ³¹	Rekam Medik	-Tidak anemia -Anemia	Ordinal

- | | | | | |
|----|--|--|--|---------|
| 7. | Kadar CD4 | CD4 adalah glikoprotein yang ditemukan pada permukaan sel imun, berperan mengatur dan mempertahankan sistem kekebalan tubuh. Kadar CD4 yang dinilai adalah kadar CD4 pada pemeriksaan pertama saat terdiagnosa. | Rekam Medik ->200 sel/ μ l
-<200 sel/ μ l | Ordinal |
| 8. | Tuberkulosis Paru pada pasien HIV/AIDS | Merupakan penyakit menular langsung yang disebabkan oleh <i>M. tuberculosis</i> . Yang Sebagian besar menyerang parenkim paru menyebabkan TB Paru. Penilaian diambil sesuai saat pertama kali terdiagnosa HIV/AIDS | Rekam Medik -Positif
-Negatif | Ordinal |

3.11. Analisa Data

3.11.1. Univariat

Analisa univariat dilakukan dengan menggunakan sistem perangkat lunak komputer dengan uji analisis frekuensi untuk memperoleh gambaran distribusi atau frekuensi berdasarkan variabel yang diteliti.

3.11.2 Bivariat

Analisa bivariat dilakukan untuk melihat hubungan antara variabel dependen dan independen. Untuk mengetahui hubungan kadar CD4 dengan kejadian TB paru pada pasien HIV/AIDS di Rumah Sakit Umum Daerah DR. Pirngadi Medan tahun 2017. Jenis hipotesis adalah komperatif tidak berpasangan dengan skala pengukuran kategorik (nominal/ordinal) dimana uji hipotesa yang digunakan adalah *Chi square*. Apabila syarat uji *Chi square* tidak terpenuhi maka akan dipakai uji alternatifnya yaitu uji *Fisher – exact*.