

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Human Immunodeficiency Virus (HIV)/ Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) adalah salah satu masalah kesehatan dunia. Menurut *United Nations Programme on HIV and AIDS (UNAIDS)* tahun 2021, terdapat sekitar 37,7 juta orang secara global hidup dengan HIV pada tahun 2020, dengan rincian 36 juta kasus pada dewasa dan 1,7 juta kasus pada anak (0–14 tahun). Pada tahun 2019, populasi terinfeksi HIV terbesar di dunia menurut data UNAIDS adalah di benua Afrika (25,7 juta orang), kemudian Asia Tenggara (3,8 juta orang), dan Amerika (3,5 juta orang). Tingginya populasi terinfeksi HIV di Asia Tenggara mengharuskan Indonesia untuk lebih waspada terhadap penyebaran dan penularan virus ini. Meskipun cenderung fluktuatif, kasus HIV AIDS di Indonesia terus meningkat dari tahun ke tahun. Pada tahun 2020, kasus HIV di Indonesia sekitar 540.000 kasus, dengan rincian 520.000 kasus pada dewasa dan 18.000 kasus pada usia 0-14 tahun. Lima provinsi dengan jumlah kasus HIV terbanyak adalah Jawa Timur, DKI Jakarta, Jawa Barat, Jawa Tengah, dan Papua. Tren kasus HIV AIDS tertinggi dari tahun 2017 sampai 2019 masih sama, yaitu sebagian besar di pulau Jawa. Data dari Sistem Informasi HIV AIDS (SIHA) RSUP Dr. M. Djamil Padang melaporkan jumlah kumulatif orang yang pernah masuk perawatan HIV sampai akhir bulan September 2022 sebanyak 2.567 kasus.¹⁻⁴

Human Immunodeficiency Virus adalah virus RNA yang menyerang sistem kekebalan tubuh. Infeksi HIV menyebabkan tubuh sangat rentan terhadap infeksi oportunistik. Risiko infeksi oportunistik meningkat karena penurunan jumlah

limfosit CD4 yang disebabkan oleh replikasi virus. Infeksi oportunistik biasanya terjadi saat CD4 kurang dari 200 sel/mm³. Berbeda dengan infeksi oportunistik lainnya, tuberkulosis (TB) dapat terjadi pada nilai CD4 berapapun.^{5,6}

Infeksi HIV dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi aktif TB dan reaktivasi TB laten. Tuberkulosis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Tuberkulosis masih menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia, serta pemberantasannya yang sulit selama masih tingginya angka kemiskinan, kepadatan penduduk, kasus TB resisten obat, dan epidemi HIV.^{7,8}

Tuberkulosis merupakan salah satu dari 10 penyebab kematian terbanyak di dunia dan merupakan penyebab kematian tersering pada pasien HIV. Berdasarkan *Global TB Report 2020*, jumlah pasien TB di seluruh dunia pada tahun 2019 diperkirakan sekitar 10 juta orang. Pasien TB dengan HIV positif sekitar 8,2% dari total kasus tersebut. Sekitar 1,2 juta orang meninggal karena TB, termasuk 208.000 orang pasien TB dengan HIV positif. Kematian yang tinggi ini terutama pada TB paru BTA negatif dan TB ekstra paru yang disebabkan oleh keterlambatan diagnosis dan terapi TB.^{9,10}

Sebagian besar penderita TB berada di Asia Tenggara dengan 4,4 juta kasus (217 kasus per 100.000 populasi pertahun) dan insiden TB pada HIV positif sekitar 117.000 kasus (5,8 kasus per 100.000 populasi pertahun). Indonesia termasuk penyumbang kasus TB terbanyak ke dua di dunia setelah India. Total insiden TB di Indonesia pada tahun 2019 sekitar 845.000 kasus (312 kasus per 100.000 populasi). Insiden TB pada HIV positif sekitar 19.000 kasus (7 kasus per 100.000 populasi).⁹

Tuberkulosis merupakan infeksi oportunistik yang paling sering terjadi pada pasien HIV. Sekitar 50-60% orang dengan HIV/AIDS (ODHA) yang terinfeksi *Mtb* akan menjadi sakit TB selama hidupnya, sementara orang dengan HIV negatif, risiko jauh lebih rendah yaitu sekitar 10%. Walaupun terapi antiretroviral (ARV) telah terbukti memberikan perlindungan terhadap TB dan mengurangi risiko tersebut, namun pemulihan penuh dari respon imun tidak terjadi. Pada wilayah dengan beban TB tinggi, tingkat kejadian TB pada pasien HIV masih 4,4 kali lebih tinggi walaupun sudah menggunakan terapi ARV dan jumlah CD4 tinggi.^{10,11}

Diagnosis TB pada pasien HIV menjadi tantangan tersendiri. Hal ini disebabkan oleh gejala dan tanda TB pada pasien HIV bervariasi dan tidak khas, serta tergantung pada tingkat penekanan imunitas. Manifestasi paru sering ditemukan pada pasien dengan penekanan imunitas ringan, sementara risiko TB ektraparu dan TB diseminata meningkat seiring semakin beratnya penekanan imunitas. Gejala TB pada pasien HIV berupa batuk saat ini walaupun kurang dari 2 minggu, penurunan berat badan, demam, atau keringat malam. Pemeriksaan fisik umumnya tidak membantu membedakan TB paru dari infeksi paru lainnya. Gambaran *chest X-ray* pada pasien HIV dengan TB paru dapat menunjukkan gambaran normal atau gambaran atipikal dengan dominasi keterlibatan limfatik dan tanda-tanda penyebaran hematogen (infiltrat interstisial difus atau pola milier).¹²⁻¹⁴

Kasus TB pada pasien HIV yang terlewatkan (tidak terdiagnosis atau tidak dilaporkan) masih tinggi, meskipun telah banyak kemajuan terbaru dalam diagnosis TB saat ini. Gupta *et al.* (2015) menemukan bahwa TB menyumbang sekitar 40% kematian orang dewasa terkait HIV AIDS di Sub-Sahara Afrika. Hampir setengah dari kasus ini ditemukan pada bedah mayat dan tidak terdiagnosis saat kematian.

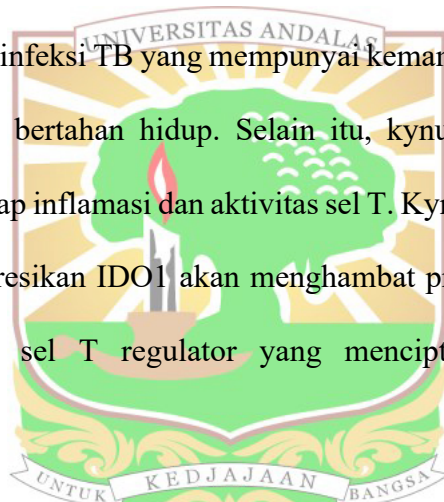
Kasus TB yang terlewatkan ini menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas, serta penularannya akan terus berlangsung dalam masyarakat. Salah satu penyebab banyaknya kasus yang terlewatkan pada pasien HIV adalah rendahnya sensitivitas pemeriksaan diagnostik berbasis sputum. Pemeriksaan diagnostik berbasis sputum menjadi salah satu kelemahan pelayanan TB/HIV saat ini.¹⁴⁻¹⁶

Pemeriksaan diagnostik berbasis sputum yang saat ini digunakan adalah pemeriksaan mikroskopis langsung dan tes cepat molekuler (TCM) dengan metode *Gene Xpert*. Sensitivitas pemeriksaan mikroskopis langsung dan TCM untuk diagnosis TB pada pasien HIV lebih rendah. Penelitian oleh Saeed *et al.* (2020) membandingkan pemeriksaan mikroskopis langsung dan TCM pada pasien dengan kecurigaan TB. Mereka menemukan bahwa sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan mikroskopis langsung pada pasien HIV negatif sebesar 64,7% dan 100%. Sementara sensitivitas pemeriksaan ini pada pasien HIV positif hanya 23,5%. Sedangkan sensitivitas dan spesifitas TCM pada pasien HIV negatif sebesar 94,5% dan 100%. Pada pasien HIV positif, sensitivitas pemeriksaan TCM sekitar 76,4%. Sensitivitas yang rendah ini disebabkan oleh jarangya terbentuk kavitas pada paru pasien HIV lanjut sehingga tidak dihasilkan sputum atau sputum dengan konsentrasi basil yang sangat rendah. Selain itu, pemeriksaan TCM dengan metode *Gene Xpert* juga terbilang mahal. Alternatif lain yang dapat digunakan adalah pemeriksaan biakan. Pemeriksaan biakan sputum masih dianggap sebagai pemeriksaan baku emas. Namun, pemeriksaan ini membutuhkan waktu lama, yaitu sekitar 2 sampai 8 minggu untuk memberikan hasil dan hanya dapat dilakukan di laboratorium pusat atau rujukan yang tidak dapat diakses oleh sebagian besar populasi.^{7,17,18}

Diagnosis TB pada pasien HIV sangat penting terutama sebelum memulai terapi ARV. Terapi ARV dapat menekan replikasi virus dan meningkatkan fungsi kekebalan tubuh sehingga dapat meningkatkan kontrol terhadap Mtb dengan risiko perkembangan penyakit yang lebih rendah. Namun pada HIV lanjut, terutama jika beban antigen Mtb tinggi, terapi ARV dapat memicu terjadinya *immune reconstitution inflammatory syndrome* (IRIS). *Immune reconstitution inflammatory syndrome* dapat terjadi karena CD4 yang rendah sebelum dimulainya terapi ARV diikuti peningkatan yang cepat setelah inisiasi terapi, interval yang pendek antara memulai pengobatan TB dengan ARV, dan beban antigen Mtb yang tinggi. Pemberian inisiasi terapi ARV pada pasien TB yang belum terdiagnosis dapat menyebabkan munculnya gejala TB aktif dengan manifestasi klinis yang berat.^{19,20}

World Health Organization (WHO) mengeluarkan strategi pencegahan, perawatan, dan pengendalian TB tahun 2015-2035 yang dikenal dengan *End TB Strategy* dalam rangka mendukung upaya deteksi dini kasus TB yang melibatkan kasus dengan BTA negatif yang sering berhubungan dengan infeksi HIV. Strategi ini mendukung penemuan, pengembangan, dan penggunaan alat diagnosis baru yang cepat untuk diagnosis dini TB. Sulitnya mendiagnosis TB pada pasien HIV dan rendahnya sensitivitas pemeriksaan berbasis sputum menyebabkan perlunya modalitas pemeriksaan baru yang lebih efisien, murah, cepat, dan mudah dilakukan untuk mendiagnosis TB pada pasien HIV. Beberapa biomarker imunologis dari sampel non-sputum telah dikembangkan dalam beberapa dekade ini. Pemeriksaan aktivitas *indoleamine 2,3- dioxygenase 1* (IDO1) plasma telah diusulkan sebagai alternatif pemeriksaan pada TB, terutama diagnosis TB aktif pada pasien HIV positif.^{21,22}

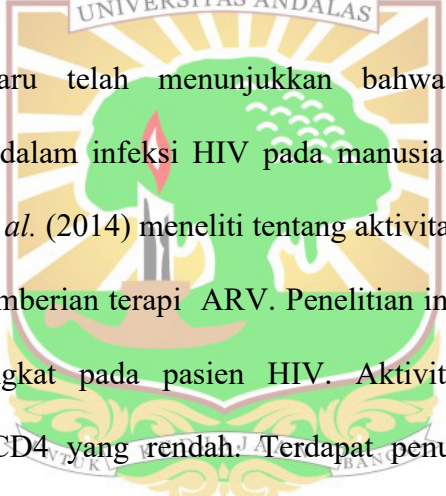
Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 adalah enzim yang berperan dalam katabolisme triptofan. Katabolisme triptofan melalui jalur kynurenine memainkan peranan penting dalam regulasi sistem imun. Sekitar 95% triptofan yang diserap tubuh terdegradasi melalui jalur ini. Aktivitas IDO1 dapat ditemukan pada banyak sel, seperti makrofag, sel dendritik, dan sel induk mesenkimal. *Indoleamine 2,3-dioxygenase 1* menginisiasi katabolisme triptofan untuk memproduksi *N-formylkynurenine* yang tidak stabil. Interferon γ (IFN- γ) kemudian menginduksi IDO1 untuk mengkonversi *N-formylkynurenine* menjadi kynurenine. Meskipun berkurangnya triptofan menjadi pertahanan yang efektif terhadap infeksi tertentu, namun berbeda dengan infeksi TB yang mempunyai kemampuan untuk mensintesis sendiri triptofan untuk bertahan hidup. Selain itu, kynurenine juga merupakan regulator negatif terhadap inflamasi dan aktivitas sel T. Kynurenine yang dihasilkan sel-sel yang mengekspresikan IDO1 akan menghambat proliferasi sel T aktif dan menginduksi ekspansi sel T regulator yang menciptakan kondisi toleransi imunitas.^{23,24}



Aktivitas IDO1 berperan pada respon imun terhadap infeksi TB dan HIV. Pada infeksi TB, peningkatan metabolisme triptofan yang diinduksi oleh IDO1 berhubungan dengan buruknya respon imun terhadap Mtb. Mehra *et al.* (2013) melakukan penelitian pada kera menemukan bahwa induksi IDO1 di tepi granuloma berkorelasi dengan TB aktif. Beberapa penelitian telah menemukan bahwa aktivitas IDO1 meningkat pada pasien TB aktif. Weiner *et al.* (2012) menemukan bahwa aktivitas IDO1 meningkat pada pasien TB aktif. Suzuki *et al.* (2012) meneliti aktivitas IDO1 serum untuk memprediksi prognosis TB paru. Mereka menemukan bahwa aktivitas IDO1 serum merupakan faktor prognostik

independen dalam analisis multivariat. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas IDO serum dapat digunakan sebagai penanda prognostik baru pada pasien TB.^{23,25-27}

Aktivitas IDO1 juga ditemukan meningkat pada pasien HIV. Infeksi HIV menyebabkan berkurangnya sel T CD4, baik jumlah maupun fungsinya. Gangguan fungsi sel T CD4 disebabkan oleh adanya aktivasi imunitas kronis yang dipicu oleh infeksi HIV yang kemudian menyebabkan terjadinya peningkatan sitokin pro-inflamasi yang akan mengaktifkan jalur IDO1. Selain itu, HIV juga dapat menginduksi sintesis IDO1 secara langsung untuk menghindari mekanisme imunitas langsung oleh sel T CD8 sitotoksik.²⁸



Penelitian terbaru telah menunjukkan bahwa aktivasi IDO1 dan metabolitnya berperan dalam infeksi HIV pada manusia dan perkembangannya menjadi AIDS. Chen *et al.* (2014) meneliti tentang aktivitas IDO pada pasien HIV sebelum dan setelah pemberian terapi ARV. Penelitian ini menyimpulkan bahwa aktivitas IDO1 meningkat pada pasien HIV. Aktivitas IDO1 yang tinggi berhubungan dengan CD4 yang rendah. Terdapat penurunan yang signifikan setelah 1 tahun pemberian terapi ARV, namun masih tinggi jika dibandingkan dengan kontrol sehat. Chen *et al.* (2018) juga menemukan bahwa terdapat korelasi positif antara aktivitas IDO1 dengan total DNA HIV dalam darah.^{29,30}

Mycobacterium tuberculosis dan HIV akan saling mempengaruhi saat menginfeksi pejamu. Walaupun patogenesis infeksi Mtb dan HIV berbeda, namun koeksistensi keduanya akan mengarah pada peningkatan progresifitas penyakit. Infeksi Mtb dapat meningkatkan replikasi dan persistensi virus HIV. Di lain sisi, infeksi HIV akan menyebabkan deplesi sel T CD4 yang akan menurunkan respon

imun terhadap infeksi TB. Selain itu, infeksi ke duanya dapat menyebabkan aktivasi imunitas kronis yang akan menginduksi aktivitas IDO1. Peningkatan kumulatif aktivitas IDO1 pada koinfeksi TB-HIV ditemukan pada perkembangan TB menjadi TB aktif pada pasien HIV, sehingga pemeriksaan aktivitas IDO1 dapat menjadi biomarker yang menjanjikan untuk mendiagnosis TB pada pasien HIV.¹⁹

Aktivitas IDO1 ini dapat dinilai dengan menghitung rasio kynurenine/tryptophan (rasio K/T) menggunakan ELISA dan *liquid chromatography mass spectrometry*. Terdapat beberapa penelitian tentang pemeriksaan aktivitas IDO1 dalam mendiagnosis TB pada pasien HIV menggunakan rasio K/T. Adu-Gyamfi telah melakukan beberapa penelitian tentang aktivitas IDO1 di Johannesburg, Afrika Selatan, melalui *IDO TB Biomarker study Centre for Vaccines and Immunology National Institute for Communicable Disease*. Adu-Gyamfi *et al.* (2020) melakukan penelitian tentang akurasi diagnosis aktivitas IDO1 dengan mengukur rasio K/T dengan metode ELISA untuk mendiagnosis TB aktif. Penelitian ini menyimpulkan bahwa aktivitas IDO1 merupakan penanda yang sensitif untuk TB aktif. Pada pasien HIV negatif, pasien dengan TB aktif mempunyai rasio K/T lebih tinggi dibandingkan TB laten. Pada *cut off* 0,040, sensitivitas pemeriksaan 85%, spesifisitas 92%, nilai duga positif (NDP) 91% dan nilai duga negatif (NDN) 84%. Pada pasien HIV dengan TB aktif, rasio K/T lebih tinggi dari pasien tanpa TB. Pada *cut off* 0,080, rasio K/T mempunyai sensitivitas 90%, spesifisitas 80%, NPP 82%, dan nilai NPN 90%.³¹

Adu-Gyamfi *et al.* (2017) juga sudah meneliti tentang aktivitas IDO1 dengan mengukur rasio K/T menggunakan *liquid chromatography mass spectrometry* dalam memprediksi TB aktif pada dewasa dengan HIV. Aktivitas

IDO1 mempunyai sensitivitas 97%, spesifisitas 99%, NDP 89%, dan NDN 100% dalam mendeteksi TB aktif dengan *cut off* rasio K/T sebesar 0,80. Penelitian ini menyimpulkan bahwa aktivitas IDO1 plasma cocok sebagai penanda TB aktif pada pasien HIV-positif.³²

Pemeriksaan aktivitas IDO1 plasma dengan rasio K/T dapat menjadi alternatif pemeriksaan untuk mendiagnosis TB paru aktif pada pasien HIV, terutama pada pasien yang tidak dapat menghasilkan sputum dan pasien dengan klinis sesuai TB namun hasil pemeriksaan sputum negatif. Pemeriksaan ini lebih murah jika dibandingkan dengan pemeriksaan TCM dan lebih cepat jika dibandingkan pemeriksaan kultur Lowenstein Jensen. Biaya pemeriksaan rasio K/T dengan metode ELISA lebih murah dibandingkan pemeriksaan TCM dengan metode *gene xpert* dan kultur sputum, serta waktu pemeriksaan lebih cepat. Pemeriksaan ini menggunakan sampel non-sputum berupa plasma darah yang dapat dilakukan bersamaan dengan pemeriksaan darah rutin. Untuk sampel plasma yang akan diperiksa dapat disimpan selama 48 jam pada suhu 2-8 °C dan selama 6 bulan jika disimpan pada suhu -20 °C.³³ Berdasarkan latar belakang di atas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang nilai diagnostik aktivitas *indoleamine 2,3-dioxygenase-1* (IDO1) plasma untuk mendiagnosis TB paru aktif pada pasien HIV.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemeriksaan aktivitas *Indoleamine 2,3-dioxygenase 1* (IDO1) plasma mempunyai nilai diagnostik yang tinggi untuk mendiagnosis tuberkulosis paru aktif pada pasien HIV ?

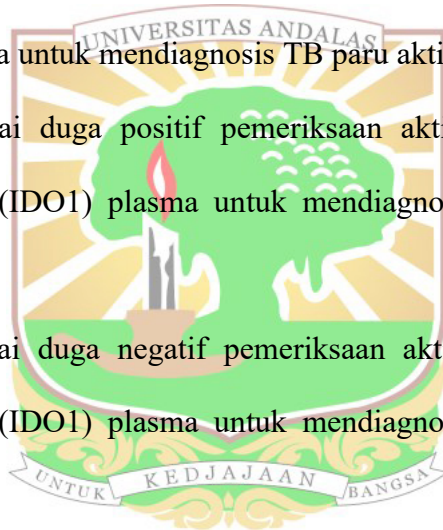
1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui nilai diagnostik aktivitas *Indoleamine 2,3-dioxygenase 1* (IDO1) plasma untuk mendiagnosis TB paru aktif pada pasien HIV.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui sensitivitas pemeriksaan aktivitas *Indoleamine 2,3-dioxygenase 1* (IDO1) plasma untuk mendiagnosis TB paru aktif pada pasien HIV.
2. Mengetahui spesifisitas pemeriksaan aktivitas *Indoleamine 2,3-dioxygenase 1* (IDO1) plasma untuk mendiagnosis TB paru aktif pada pasien HIV.
3. Mengetahui nilai duga positif pemeriksaan aktivitas *Indoleamine 2,3-dioxygenase 1* (IDO1) plasma untuk mendiagnosis TB paru aktif pada pasien HIV.
4. Mengetahui nilai duga negatif pemeriksaan aktivitas *Indoleamine 2,3-dioxygenase 1* (IDO1) plasma untuk mendiagnosis TB paru aktif pada pasien HIV.
5. Mengetahui akurasi diagnosis pemeriksaan aktivitas *Indoleamine 2,3-dioxygenase 1* (IDO1) plasma untuk mendiagnosis TB paru aktif pada pasien HIV.



1.4. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tambahan mengenai penggunaan pemeriksaan aktivitas IDO1 plasma untuk mendiagnosis TB pada pasien HIV.

2. Pemeriksaan IDO1 plasma dapat digunakan untuk mendiagnosis TB pada pasien HIV secara cepat, murah, sensitif, dan spesifik.
3. Pemeriksaan IDO1 plasma untuk mendiagnosis TB pada pasien HIV akan meningkatkan pelayanan pasien sehingga dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian.

