

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang menjadi tantangan global. Meskipun program pengendalian TB di Indonesia telah berhasil mencapai target *Millenium Development Goal's* (MDG's), peningkatan epidemi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) akan meningkatkan kasus TB di masyarakat. Oleh karena itu diperlukan suatu kolaborasi antara program pengendalian TB dan pengendalian HIV/AIDS (*Aquired Immunodeficiency Syndrome*).⁽¹⁾

Tuberkulosis (TB) sampai dengan saat ini masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat didunia walaupun upaya pengendalian dengan strategi DOTS (*Directly Observed Treatment Shortcourse*) telah diterapkan di banyak negara.⁽¹⁾

Jumlah kasus AIDS yang baru terdeteksi tahun 2012 adalah sebanyak 5.686 kasus, angka ini lebih rendah dibandingkan tahun sebelumnya yaitu 7.004 kasus. 10 provinsi dengan kasus baru tertinggi tahun 2012 yaitu Jawa Timur, Jawa Tengah, Bali, Daerah Khusus Ibukota (DKI) Jakarta, Papua, Daerah Istimewa (DI) Yogyakarta, Sulawesi Selatan, Banten, Jawa Barat, dan Sulawesi Utara. Persentase kasus baru AIDS pada IDU (*Intravena Drug Use*) sebesar 9,2%. Sedangkan kasus infeksi HIV sebanyak 21.511. Angka kematian (*Case Fatality*

Rate/CFR) akibat AIDS sejak 2004 cenderung menurun. Pada tahun 2013 CFR AIDS di Indonesia sebesar 1,67%.⁽²⁾

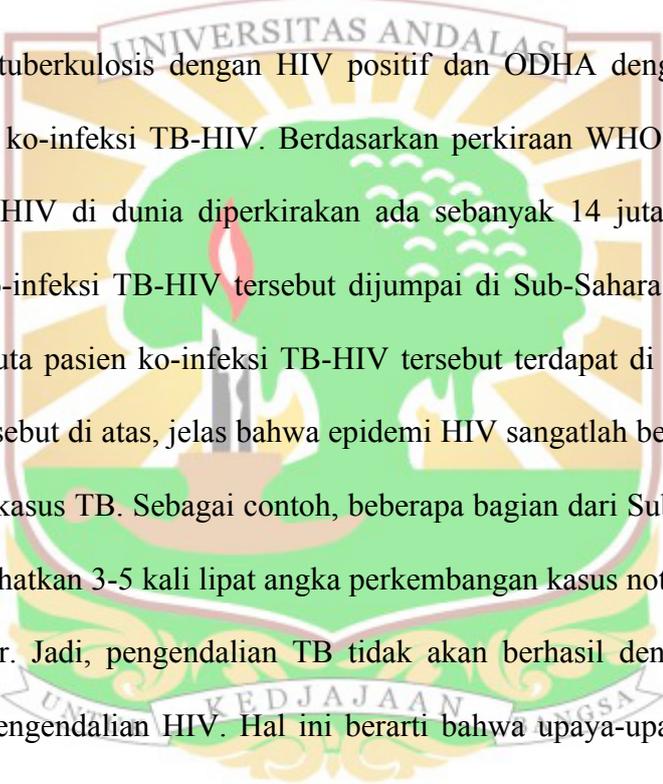
Epidemi HIV akan mempengaruhi peningkatan epidemi TB di seluruh dunia yang berakibat meningkatkan jumlah kasus TB di masyarakat. Pandemi HIV merupakan tantangan terbesar dalam pengendalian TB. Di Indonesia diperkirakan sekitar 3% pasien TB dengan status HIV positif. Sebaliknya TB juga merupakan tantangan bagi pengendalian AIDS karena merupakan infeksi oportunistik terbanyak (49%) pada Orang dengan HIV/AIDS (ODHA).⁽¹⁾

Papua termasuk epidemi HIV yang tinggi. Sebagian besar infeksi diperkirakan terjadi pada beberapa sub-populasi berisiko tinggi yaitu penyalahgunaan narkotika suntik (penasun), hetero dan homoseksual (wanita penaja sex, waria). Menurut data Kementerian Kesehatan RI hingga akhir Desember 2010 secara kumulatif jumlah kasus AIDS yang dilaporkan berjumlah 24.131 kasus dengan infeksi penyerta terbanyak adalah TB yaitu sebesar 11.835 kasus (49%).⁽¹⁾

Pandemi HIV/AIDS di dunia menambah permasalahan TB. Ko-infeksi dengan HIV akan meningkatkan risiko kejadian TB secara signifikan. Di samping itu TB merupakan penyebab utama kematian pada ODHA (sekitar 40-50%). Kematian yang tinggi ini terutama pada TB paru BTA negatif dan TB ekstra paru yang kemungkinan besar disebabkan keterlambatan diagnosis dan terapi TB.⁽²⁾

Sebagian besar orang yang terinfeksi kuman MTB (*Mycobacterium tuberculosis*) tidak menjadi sakit TB karena mereka mempunyai sistem imunitas yang baik. Infeksi ini tersebut dikenal sebagai infeksi TB laten. Namun, pada

orang-orang yang sistem imunitasnya menurun misalnya ODHA maka infeksi TB laten tersebut dengan mudah berkembang menjadi TB aktif. Hanya sekitar 10% orang yang tidak terinfeksi HIV bila terinfeksi kuman TB maka akan menjadi sakit TB sepanjang hidupnya. Pada ODHA, sekitar 60% ODHA yang terinfeksi kuman TB akan menjadi TB aktif. Dengan demikian, mudah dimengerti bahwa epidemi HIV tentunya akan menyulut peningkatan jumlah kasus TB dalam masyarakat.⁽³⁾



Pasien tuberkulosis dengan HIV positif dan ODHA dengan TB disebut sebagai pasien ko-infeksi TB-HIV. Berdasarkan perkiraan WHO, jumlah pasien ko-infeksi TB-HIV di dunia diperkirakan ada sebanyak 14 juta orang. Sekitar 80% pasien ko-infeksi TB-HIV tersebut dijumpai di Sub-Sahara Afrika, namun ada sekitar 3 juta pasien ko-infeksi TB-HIV tersebut terdapat di Asia Tenggara. Dari uraian tersebut di atas, jelas bahwa epidemi HIV sangatlah berpengaruh pada meningkatnya kasus TB. Sebagai contoh, beberapa bagian dari Sub Sahara Afrika telah memperlihatkan 3-5 kali lipat angka perkembangan kasus notifikasi TB pada dekade terakhir. Jadi, pengendalian TB tidak akan berhasil dengan baik tanpa keberhasilan pengendalian HIV. Hal ini berarti bahwa upaya-upaya pencegahan HIV dan perawatan HIV haruslah juga merupakan kegiatan prioritas bagi pengelola program TB.⁽⁴⁾

Tuberkulosis (TB) merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas global. Pengendalian TB pada epidemi HIV di sub-Sahara Afrika banyak terganggu sehingga kasus TB sangat meningkat. Selain itu, ko-infeksi TB-HIV dikaitkan dengan penurunan sensitivitas tes rutin untuk diagnostik TB seperti

BTA dan radiografi, sehingga tingkat deteksi kasus yang lebih rendah. Oleh karena itu, ada kebutuhan mendesak untuk diagnostik yang cepat, biaya tes diagnostik yang rendah, terutama pada pasien ko-infeksi TB-HIV.⁽⁵⁾

Standar emas diagnostik untuk TB aktif adalah deteksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) dengan kultur atau metode molekuler. Namun, meskipun sensitivitas terbatas, pemeriksaan BTA (Basil Tahan Asam) mikroskopis masih menjadi andalan diagnosis TB pada tempat yang terbatas sumber daya. Akibatnya, diagnosis TB paru dan ekstra paru dengan BTA-negatif tetap menantang. Sejumlah teknik baru bisa memberikan hasil diagnostik tambahan pada konteks yang sulit untuk mendiagnosis TB. Ini mungkin sangat berguna dalam kelompok pasien tertentu seperti pasien HIV dan anak-anak.⁽⁶⁾

Tuberkulosis paru BTA-negatif dan TB ekstraparu lebih tinggi pada pasien yang terinfeksi HIV. Oleh karena itu, tingkat deteksi kasus TB bisa serendah 20% -35% dari semua kasus TB pada prevalensi HIV yang tinggi karena keterbatasan infrastruktur laboratorium. Tingkat kematian yang meningkat pada yang terinfeksi HIV dibandingkan dengan orang yang tidak terinfeksi sangat tinggi bagi mereka dengan BTA negatif.⁽⁶⁾

Deteksi antigen LAM dalam sampel klinis dapat membantu menegakkan diagnosis TB, dan tes antigen secara ELISA untuk deteksi lipoarabinomannan dalam sampel klinis memberikan harapan. Jika akurasi tes ini dikonfirmasi, ia memiliki potensi untuk pengembangan menjadi pemeriksaan yang diperhitungkan yang dapat digunakan bahkan dalam perawatan primer.⁽⁷⁾

Lipoarabinomannan (LAM), merupakan komponen lipopolisakarida utama dari dinding sel dari genus *Mycobacterium*, pertama ditandai di tahun 1980-an. LAM berada di permukaan sel di mana ia dapat dengan mudah berinteraksi dengan reseptor inang dan bertindak sebagai imunomodulator. LAM juga sangat imunogenik dan anti-LAM antibodi diproduksi selama infeksi mikobakteri. ⁽⁸⁾

Antigen LAM berukuran 19.000 (\pm 8.500) dalton polisakarida lipoprotein yang merupakan produk yang dominan dari *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), terdeteksi dalam serum, sputum dan urin. Tes urin LAM telah menunjukkan secara nyata akurasi diagnostik untuk TB dengan sensitivitas umumnya rendah. Namun, sensitivitas uji telah dilaporkan meningkat pada pasien ko-infeksi TB-HIV. ⁽⁹⁾

Lipoarabinomannan (LAM) urin baru-baru ini telah dievaluasi untuk diagnosis TB pada pasien terinfeksi HIV, pemeriksaan LAM urin ELISA (Alere, Determine, USA) memiliki sensitivitas secara keseluruhan 59-67%, meningkat sampai setinggi 85% pada pasien dengan CD4 50 sel/ml³, dan spesifisitas keseluruhan 80-94%. Pemeriksaan LAM urin sekarang dapat digunakan, murah dan sederhana (US \$3,5), mampu memberikan hasil dalam 25 menit dari 60 ml urin. ⁽¹⁰⁾

Akurasi diagnostik mikroskopik BTA dan radiologi torak rutin untuk TB terkait HIV sangat kecil, dan diagnosis berbasis kultur yang lama, mahal, dan tidak tersedia di sebagian besar sumber daya. Akurasi diagnostik tes antigen urin TB-LAM Ag (TB-LAM, Alere, Waltham, USA) untuk skrining TB paru terkait HIV sebelum terapi antiretroviral (ART) bisa diperhitungkan dalam diagnosis tuberkulosis pada pasien HIV. ⁽¹¹⁾

Berdasarkan latar belakang diatas dilakukan suatu penelitian untuk mendeteksi Lipoarabinomannan (LAM) urin pada pasien terduga tuberkulosis paru pasien HIV/AIDS.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah dengan mendeteksi adanya Lipoarabinomannan (LAM) di urin dapat dipakai sebagai diagnostik tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS?

1.3 Tujuan Penelitian

Umum

Mengetahui nilai diagnostik Lipoarabinomannan (LAM) urin pada pasien terduga tuberkulosis paru pasien HIV/AIDS.

Khusus

1. Mengetahui nilai sensitifitas LAM urin pada pasien terduga tuberkulosis paru pasien HIV/AIDS.
2. Mengetahui nilai spesifisitas LAM urin pada pasien terduga tuberkulosis paru pasien HIV/AIDS.
3. Mengetahui nilai duga positif LAM urin pada pasien terduga tuberkulosis paru pasien HIV/AIDS.
4. Mengetahui nilai duga negatif LAM urin pada pasien terduga tuberkulosis paru pasien HIV/AIDS.
5. Mengetahui akurasi LAM urin pada pasien terduga tuberkulosis paru pasien HIV/AIDS.



1.4 Hipotesis Penelitian

Pemeriksaan LAM urin dapat digunakan untuk mendiagnosis tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Akademis

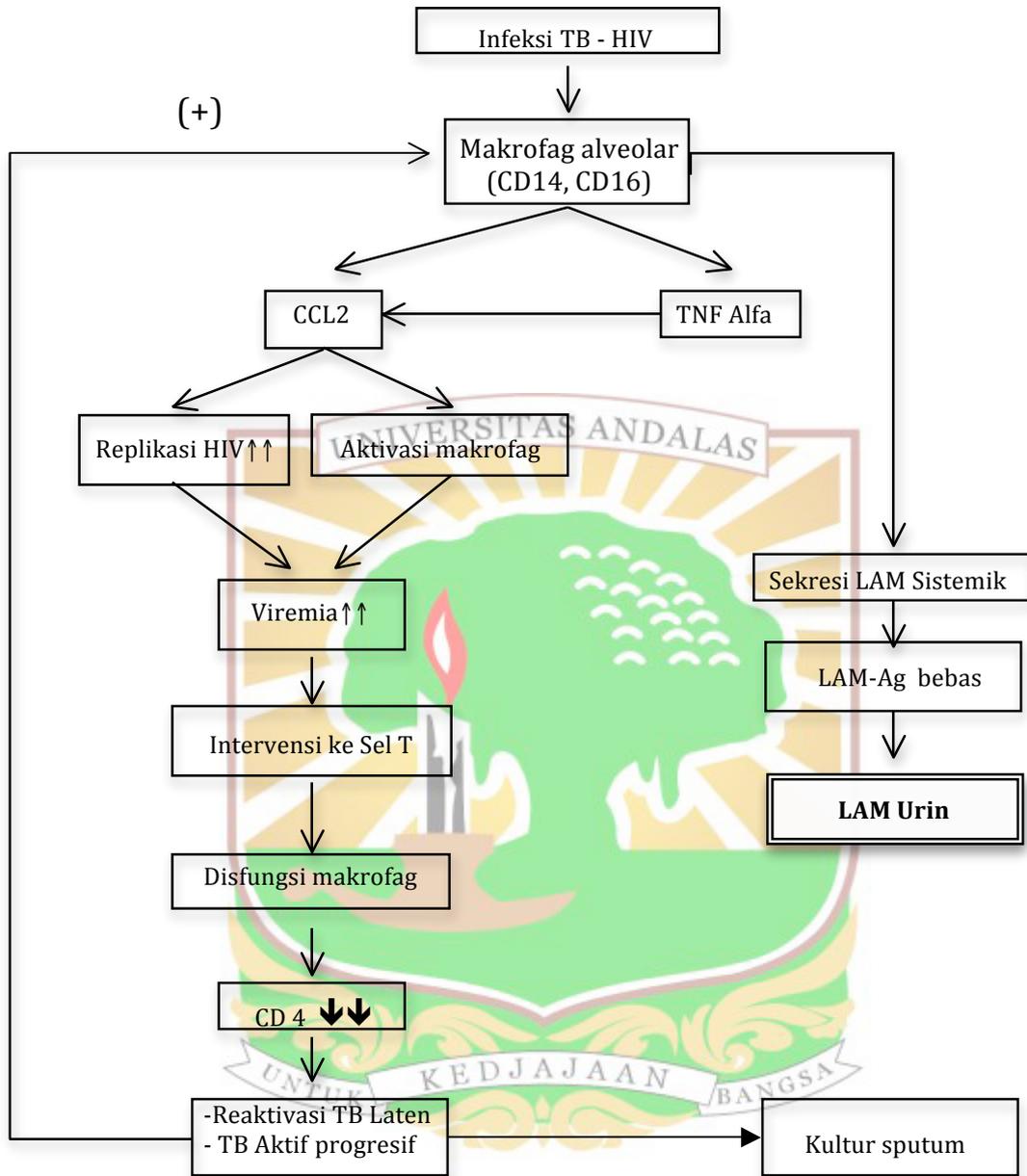
Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi baru tentang nilai uji diagnostik pemeriksaan LAM urin pada pasien terduga tuberkulosis paru pasien HIV/AIDS.

1.5.2 Manfaat Klinis

Penelitian LAM urin dapat digunakan sebagai metode diagnostik untuk tuberkulosis paru secara cepat, murah, sensitif, dan spesifik, teknik sederhana dan efisien agar penatalaksanaan tuberkulosis pada pasien HIV/AIDS dapat dimulai lebih awal sehingga progresifitas HIV menjadi AIDS dan progresifitas tuberkulosis pada pasien AIDS dapat ditekan.



1.6 Kerangka Konseptual



Gambar 1.1 Kerangka Konseptual

Uraian Kerangka Konsep

Virus HIV dan MTB secara umum menginfeksi makrofag alveolar dan memicu produksi sejumlah mediator inflamasi yang kemudian mengatur respon kekebalan tubuh dan patogenesis penyakit. Kemokin inflamasi C-C memainkan peran sentral dalam infeksi HIV dan patogenesis MTB, termasuk interferon gamma (IFN- γ), TNF- α dan CCL2. Fungsi dari CCL2 itu sendiri adalah meningkatkan replikasi HIV. Dalam darah perifer manusia CCL2 terutama dihasilkan oleh monosit khususnya oleh CD14 dan CD16. CCL2 juga akan memediasi perubahan T helper (Th0) menjadi Th2 yang menginduksi pengeluaran interleukin-4 (IL-4) dan interleukin-10 (IL-10). Kekebalan tubuh terhadap MTB terutama didorong oleh CD4 sel T dan makrofag dan didukung oleh sitokin dan kemokin. Sitokin termasuk IFN- γ dan TNF α merupakan dua sitokin utama pada imunitas terhadap MTB. TNF α berfungsi selain mengaktifkan makrofag juga menginduksi sekresi beberapa kemokin C-C dan C-X-C termasuk CCL2.

Pada infeksi MTB di paru-paru, basil memasuki jalur pernafasan yang kemudian akan dihadapi oleh makrofag alveolar. Makrofag akan mensekresikan TNF α untuk mengontrol pertumbuhan MTB. MTB telah terbukti menginduksi replikasi HIV pada makrofag alveolar. Efek ini secara kimia ditampilkan sebagai viral load yang tinggi dalam plasma pasien ko-infeksi TB-HIV. Akibat viremia yang tinggi dari HIV akan menyebabkan disfungsi makrofag untuk menghancurkan MTB. Susunan dinding sel seperti Lipoarabinomanan (LAM) pada MTB menyebabkan sekresi sitokin dan kemokin seperti TNF α , CCL2, interleukin-6, interleukin-1 α , interleukin-1 β dan IFN- γ yang bisa memicu replikasi HIV. Penurunan jumlah CD4 hingga jumlah tertentu membuka peluang

terjadinya koinfeksi. Secara umum diasumsikan bahwa pada orang yang terinfeksi HIV dengan TB aktif sering disebabkan oleh reaktivasi infeksi TB laten dengan aktifitas MTB meningkat selama infeksi HIV kronis.

Bila sel host ini teraktivasi oleh induktor seperti antigen, sitokin, atau faktor lain maka sel akan memicu *nuclear factor* κ B (NF- κ B) sehingga menjadi aktif. NF- κ B menginduksi replikasi DNA. Induktor NF- κ B sehingga cepat memicu replikasi HIV yang akan memperbesar progresifitas HIV menjadi AIDS.

Lipoarabinomannan (LAM) secara aktif disekresikan dari makrofag alveolar yang terinfeksi. Perkembangan konsentrasi LAM yang tinggi di jaringan dapat mendukung masuknya antigen ke dalam sirkulasi sistemik dalam bentuk kompleks antigen dengan berat molekul yang besar sehingga LAM dapat dideteksi dalam sampel serum dari pasien dengan TB paru. Mekanisme dimana LAM memasuki urin dari sirkulasi sistemik tidak jelas. LAM memiliki ukuran molekul yang mirip dengan mioglobin, yang siap masuk ke dalam urin dari aliran darah setelah dilepaskan dari otot yang rusak pada orang normal, atau juga dapat disebabkan oleh karena disfungsi podosit ginjal terkait HIV.

