BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus yang menyerang sistem imun manusia, terutama sel yang memiliki *Cluster of Differentiation 4* (CD4) dipermukaannya seperti makrofag dan limfosit T. *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) merupakan suatu kondisi immunosupresif yang berkaitan erat dengan berbagai infeksi oportunistik, neoplasma sekunder, serta manifestasi neurologi tertentu akibat infeksi HIV. *Human Immunodeficiency Virus* adalah suatu retrovirus yang berarti terdiri atas untai tunggal RNA virus yang masuk ke dalam inti sel dan ditranskripsikan kedalam DNA ketika menginfeksi. Infeksi oportunistik (IO) sering menyertai penderita HIV.^{1,2}

Semakin rendah kadar CD4, semakin banyak IO yang muncul. *World Health Organization* (WHO) menyebutkan Tuberkulosis (TB) paru (43,71%) merupakan salah satu IO yang terbanyak ditemukan di dunia setelah kandidiasis oral (50,5%), ketiga diare (33,3%). Data pola IO di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo tahun 2020, persentase IO terbanyak adalah kandidiasis oral (50%) berikutnya TB paru (37%), dan pneumonia (16,5%). Pada Rumah Sakit Penyakit Infeksi Sulianti Saroso, TB paru (67,4%) merupakan infeksi oportunistik yang paling banyak dijumpai, diikuti oleh kandidiasis (25,4%) dan toxoplasmosis (22,8%). Infeksi HIV dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi TB Paru 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.^{1,2,3,4}

Tuberkulosis umumnya menyerang paru-paru, tetapi dapat menyerang organ di luar paru. Tuberkulosis sering muncul bersamaan dengan infeksi HIV. *Human Immunodeficiency Virus* merupakan penyakit infeksi yang menjadi masalah kesehatan di dunia saat ini. Semakin meningkatnya angka HIV akan mempengaruhi tingginya jumlah kasus TB yang merupakan infeksi oportunistik terbanyak yang dijumpai pada penderita HIV. Koinfeksi TB-HIV dapat terjadi pada stadium berapa pun. Risiko berkembangnya TB pada penderita HIV dua puluh kali lebih besar dibanding penderita yang tidak terinfeksi HIV, meningkatnya koinfeksi ini sejalan dengan semakin memburuknya sistem kekebalan tubuh. Semakin rendah kadar CD4, risiko untuk tertular TB menjadi semakin besar, semakin meningkat angka kematian yang terjadi.^{2,3}

Menurut data *Global TB Health* dan Kemenkes RI Dirjen PP 2023, Indonesia berada pada peringkat kedua dengan beban TB tertinggi di dunia dengan angka 1.060.000 kasus dan kematian 134.000 per tahun, serta percepatan peningkatan epidemi HIV yang tertinggi di antara negara di Asia. Estimasi Nasional prevalensi TB paru pada HIV adalah 40-51%. Menurut WHO pada tahun 2023 TB merupakan penyebab kematian utama HIV, setiap 1 dari 5 kematian terkait AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*), sedangkan 1 dari 4 kematian TB terkait HIV. Faktor utama di balik kematian TB di antara orang dengan HIV adalah tatalaksana yang terlambat. Sementara studi otopsi di antara orang yang meninggal karena AIDS melaporkan bahwa hampir setengah (46%) dari mereka memiliki TB yang tidak terdeteksi sebelum kematian.^{2,3,4}

Laporan Program 2019 Sumatra Barat dengan prevalensi pasien TB sebanyak 148.542 dengan angka screening HIV pada pasien tersebut didapatkan 6.716 terdiagnosis positif TB-HIV. Kasus di kota Padang untuk HIV dan AIDS mengalami angka peningkatan setiap tahunnya. Data mortalitas pada pasien dengan TB-HIV sangatlah tinggi hal tersebut makin memperburuk prognosis pasien HIV dengan komorbid TB dan sebaliknya. Modalitas yang dimiliki fasilitas kesehatan umumnya untuk menegakkan TB paru adalah melalui pemeriksaan foto thoraks dan sputum basil tahan asam (BTA). Semakin rendahnya kadar CD4 penderita koinfeksi TB-HIV, biasanya gambaran radiologis dan hasil pemeriksaan sputum sulit untuk mendiagnosis TB karena gambaran radiologis TB pada penderita koinfeksi TB-HIV tidak khas seperti pada penderita TB tanpa infeksi HIV. Begitu pula dengan pemeriksaan sputum, sangat dipengaruhi oleh derajat imunodefisiensi. Bakteri TB yang masuk ke paru membentuk granuloma sehingga pada pemeriksaan BTA memberikan hasil positif. Semakin rendah sistem imun pembentukan granuloma semakin minimal atau bahkan tidak terbentuk sama sekali sehingga pada pemeriksaan sputum BTA akan memberikan hasil negatif.^{4,5}

Pemeriksaan standar baku untuk menegakkan diagnosis TB pada pasien HIV adalah dengan pemeriksaan kultur yang tidak hanya dapat menentukan *Mycobacterium* tetapi dapat mengidentifikasi dan menentukan resistensi obat. Hasil pemeriksaan kultur sputum membutuhkan waktu hingga 28-42 hari karena *Mycobacterium* merupakan organisme yang tumbuhnya lambat. Menurut WHO menyarankan pemeriksaan sputum TCM *Mycobacterium tuberculosis/Rifampicin* (Xpert MTb/Rif) untuk mendiagnosis *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB), tes ini direkomendasikan sebagai pemeriksaan koinfeksi TB-HIV.

Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang sama tingginya bila dibandingkan dengan pemeriksaan kultur sputum. Keunggulan lain dari pemeriksaan TCM adalah kecepatannya dalam mendiagnosis TB dan dapat mendeteksi TB pada penderita HIV lebih baik dibandingkan dengan pemeriksaan sputum BTA. Kekurangan dari pemeriksaan ini adalah membutuhkan biaya yang cukup besar dan sampel sputum yang sulit didapatkan. Beberapa negara dengan angka TB yang tinggi masih mendapatkan donasi, tetapi tidak untuk negara-negara atau daerah yang angka TB tidak terlalu tinggi. Masalah yang banyak dihadapi pada penderita ko-infeksi TB-HIV adalah tidak semua penderita dapat mengeluarkan sputum dengan adekuat walaupun dengan menggunakan induksi sputum. Oleh karena itu dibutuhkan modalitas lain untuk menguatkan diagnosis TB paru pada penderita koinfeksi TB-HIV dengan pemeriksaan lain dikarenakan pemeriksaan standar menunjukkan hasil negatif walau klinis mengarah TB Paru, seperti contohnya dengan menggunakan cairan tubuh. Cairan tubuh yang dapat dilakukan pemeriksaan seperti cairan pleura, cairan serebrospinal, urin dan juga darah.^{2,4,6}

Diagnosis pada pasien dengan kecurigaan 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. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Blumberg, ditemukan bahwa hampir 55% pasien TB pada penderita HIV kemungkinan tidak terdiagnosis jika hanya menggunakan TCM sebagai dasar diagnosis. Manifestasi paru sering tidak ditemukan pada pasien dengan penekanan imunitas, sementara risiko TB ekstraparu dan TB diseminata meningkat seiring semakin beratnya penekanan imunitas. Gejala TB pada pasien HIV berupa batuk 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).^{7,8}

Kasus TB pada pasien HIV yang tidak terdiagnosis atau tidak dilaporkan masih tinggi, meskipun telah banyak kemajuan terbaru dalam diagnosis TB saat ini. Gupta *et al* 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.^{8,9}

Pemeriksaan diagnostik berbasis sputum yang saat ini digunakan adalah pemeriksaan mikroskopis langsung dan Tes Cepat Molekuler (TCM) dengan metode *GeneXpert*. Sensitivitas pemeriksaan mikroskopis langsung dan TCM untuk diagnosis TB pada pasien HIV lebih rendah. Penelitian oleh Saeed *et al* membandingkan pemeriksaan mikroskopis langsung dan TCM pada pasien dengan kecurigaan TB. Mereka menemukan bahwa sensitivitas dan spesifitas 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 *GeneXpert* juga terbilang mahal. Alternatif lain yang dapat digunakan adalah pemeriksaan biakan. Pemeriksaan biakan sputum masih dianggap sebagai pemeriksaan *gold standard*, 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.^{8,9,10}

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 TB yang tinggi. Pemberian inisiasi terapi ARV pada pasien TB yang belum terdiagnosis dapat menyebabkan munculnya gejala TB Paru dengan manifestasi klinis yang berat, Pencarian marker terbaru banyak dilakukan dalam beberapa penelitian untuk menemukan angka spesifitas dan sensitifitas TB pada HIV.^{7,9,10}

Interferon- γ induced protein 10 (IP-10) adalah protein yang diproduksi oleh monosit dan makrofag serta dalam jumlah kecil oleh sel endotel setelah kontak maupun terinduksi dengan IFN- γ . IP-10 diinduksi oleh interferon dan bersirkulasi dalam konsentrasi yang jauh lebih tinggi dalam darah daripada interferon, kemokin ini merupakan penanda yang ideal untuk menentukan aktivitas biologis IFN- γ dan dengan demikian aktivasi kekebalan yang diinduksi sel T. Kemudian untuk dilakukannya pemeriksaan IP-10 sebagai deteksi aktivasi imun TH1 yang diinduksi sel-T.¹¹

Interferon- γ induced protein 10 dihasilkan dari monosit dan sel NK dan menginduksi sel T untuk bermigrasi ke jaringan, memiliki efek pengaturan pada pematangan sel T yang diinduksi oleh IFN- γ . Meningkatkan ekspresi berbagai molekul adhesi pada endotel dan menghambat angiogenesis. Sebagai kemokin yang diinduksi, pelepasannya tidak bergelombang dan bertahap, tidak seperti IFN- γ . Telah dilaporkan bahwa plasma IP-10 dikaitkan dengan perkembangan penyakit yang cepat pada awal infeksi HIV. Selain itu, tingkat IP-10 yang tinggi dalam plasma dikaitkan dengan onsets penyakit HIV yang lebih cepat setelah infeksi. Selain itu, IP-10 juga ditemukan mempercepat hancurnya sel T pada orang yang terinfeksi HIV karena sifatnya kemotaktik; selama infeksi HIV yang tidak diobati, kapasitas replikasi virus berkorelasi positif dengan IP-10. Puncak tingkat IP-10 plasma mendahului viremia HIV, dan merupakan prediktor kuat. Spesifisitas dari IP-10 cukup tinggi sekitar 86% dengan sensitivitas 78% .^{11,12}

Kemokin lain yang telah dipelajari sebagai penanda alternatif respons terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* infeksi, seperti ligan kemokin motif C-X-C 10 (CXCL10) atau protein yang diinduksi interferon- γ 10 (IP-10). IP-10

bersifat pro-inflamasi kemokin yang distimulasi oleh IFN- γ di lokasi peradangan sebagai respons terhadap MTb. Kemokin ini berperan dalam menginduksi pergerakan inflamasi kemotaktik sel menuju tempat peradangan. IP-10 diproduksi terutama oleh *antigen presenting cell* (APC) dan levelnya 100 kali lipat lebih tinggi dari IFN- γ . Tingkat IP-10 yang tinggi ditemukan pada pasien TB paru aktif dan menurun secara signifikan setelah selesai dari pengobatan anti-TB. Beberapa penelitian di dunia mengembangkan IP-10 dalam membantu menegakkan TB paru pada HIV, dan Indonesia di Bandung salah satunya, namun penelitian masih terbatas pada pantauan terapeutik terapi pada anak dengan didapatkan hasil kadar IP-10 lebih tinggi pada anak yang terinfeksi TB pada anak dengan HIV sebelum pengobatan, namun penelitian ini masih harus banyak dikembangkan sebab pada anak sendiri imunitas masih berkembang dan gejala TB paru pada anak kurang spesifik jadi masih bisa menjadi perancu antara hasil yang didapatkan sangatlah tinggi terkait imunitas anak yang masih rendah dan berkembang berkaitan dengan TB paru aktif atau TB laten. Diagnostik TB paru pada anak dengan menggunakan IP-10 beririsan dengan TB laten sebab gejala TB pada anak masih tidak spesifik seperti pasien dewasa, maka dari itu masih di kembangkan *cut off* untuk membedakannya pada pasien TB anak. Penelitian Jiao menjelaskan kadar IP-10 meningkat pada TB-HIV, terdapat penelitian yang sama pada Santos di Italia mengenai IP-10 dalam uji diagnostik TB pada HIV dengan peningkatan IP10 pada TB-HIV dengan sensitivitas dan spesifitas cukup tinggi 80% dan 92% .^{11,12}

Pemeriksaan ini lebih murah jika dibandingkan dengan pemeriksaan TCM dan lebih cepat jika dibandingkan pemeriksaan kultur Lowenstein Jensen. Biaya pemeriksaan IP-10 dengan metode ELISA lebih murah dibandingkan pemeriksaan

TCM dengan metode *GeneXpert* 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. Peningkatan kumulatif kadar IP-10 pada koinfeksi TB-HIV, sehingga pemeriksaan kadar IP-10 dapat menjadi biomarker yang dapat membantu untuk mendiagnosis TB paru pada pasien HIV.¹²

Berdasarkan latar belakang di atas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang nilai diagnostik kadar *interferon- γ inducible protein 10* (IP-10) plasma untuk mendiagnosis TB paru pada pasien HIV.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana nilai diagnostik *Interferon- γ induced protein 10* untuk mendiagnosis TB Paru pada pasien HIV di RSUP Dr.M.Djamil Padang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui nilai diagnostik kadar *Interferon- γ induced protein 10* plasma untuk mendiagnosis TB paru pada pasien HIV di RSUP Dr.M.Djamil Padang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui sensitivitas pemeriksaan kadar *Interferon- γ induced protein 10* plasma untuk mendiagnosis TB paru pada pasien HIV di RSUP Dr.M.Djamil Padang.
2. Mengetahui spesifisitas pemeriksaan kadar *Interferon- γ induced protein 10* plasma untuk mendiagnosis TB paru pada pasien HIV di RSUP Dr.M.Djamil Padang.

3. Mengetahui nilai duga positif pemeriksaan kadar *Interferon- γ induced protein 10* plasma untuk mendiagnosis TB paru pada pasien HIV di RSUP Dr.M.Djamil Padang.
4. Mengetahui nilai duga negatif pemeriksaan kadar *Interferon- γ induced protein 10* plasma untuk mendiagnosis TB paru pada pasien HIV di RSUP Dr.M.Djamil Padang.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tambahan mengenai penggunaan pemeriksaan kadar *Interferon- γ induced protein 10* plasma untuk mendiagnosis TB paru pada pasien HIV.
2. Pemeriksaan *Interferon- γ induced protein 10* plasma dapat digunakan sebagai alternatif untuk membantu mendiagnosis TB paru pada pasien HIV secara cepat, murah, sensitif, dan spesifik.
3. Pemeriksaan *Interferon- γ induced protein 10* plasma untuk menguatkan diagnosis TB paru pada pasien HIV yang akan meningkatkan pelayanan pasien sehingga dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian.