

## HUBUNGAN PENURUNAN KADAR CD4 DENGAN POLA KEPEKAAN *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* TERHADAP RIFAMPISIN PADA PASIEN KO-INFEKSI TB-HIV DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA

<sup>1</sup>Firsta Wahono Febrianto, <sup>2</sup>Deby Kusumaningrum, <sup>3</sup>Arifa Mustika

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

<sup>2</sup>Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

<sup>3</sup>Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

**Abstrak.** Latar belakang *Mycobacterium tuberculosis* banyak menimbulkan masalah kesehatan yang kompleks. Salah satu penyakit yang ditimbulkan adalah Tuberkulosis (TB). Obat untuk mengatasi Tuberkulosis disebut Obat Anti Tuberkulosis (OAT). Namun, sudah banyak *Mycobacterium tuberculosis* yang mengalami resistensi ganda terhadap obat lini pertama tersebut yang disebut *MDR-TB* (*Multi-drug Resistant TB*). Peningkatan kasus *MDR-TB* kemungkinan disebabkan oleh salah satu faktor risiko TB yaitu infeksi HIV (ko-infeksi TB-HIV). Sayangnya, ada tidaknya hubungan dari infeksi HIV, yang menurunkan kadar CD4, dengan pola kepekaan dari *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Rifampisin di Indonesia belum diketahui secara pasti.

**Tujuan:** Mengetahui hubungan penurunan kadar CD4 dengan pola kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Rifampisin pada pasien ko-infeksi TB-HIV di RSUD Dr. Soetomo Surabaya

**Metode Penelitian:** Penelitian ini menggunakan desain penelitian analitik observasional menggunakan studi analitik dengan rancangan *cross-sectional*. Diperoleh 32 sampel dari rekam medis pasien ko-infeksi TB-HIV di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 1 Januari - 31 Desember 2016. Data dianalisis dengan uji *Chi Square* menggunakan aplikasi SPSS.

**Hasil Penelitian dan Pembahasan:** Hasil uji *Chi Square* antara penurunan kadar CD4 dan pola kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Rifampisin menunjukkan tidak adanya hubungan yang signifikan ( $p=0,544$ ).

**Kesimpulan:** Diperoleh hubungan yang tidak signifikan antara penurunan kadar CD4 ( $<200$  sel/mm<sup>3</sup>) dengan resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Rifampisin pada pasien koinfeksi TB-HIV di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Januari-Desember 2016.

**Kata Kunci:** ko-infeksi TB-HIV, *Mycobacterium tuberculosis*, resisten Rifampisin, CD4.

**Abstract. Background:** Rifampicin-resistance Tuberculosis (TB) case rate is increasing every year, particularly in Indonesia. It is probably caused by the infection of Human Immunodeficiency Virus (HIV) on Tuberculosis patient, called TB-HIV co-infection. However, the association between HIV infection, which can cause decreasing of CD4, and Rifampicin-resistance *Mycobacterium tuberculosis* in TB-HIV co-infection patients is still not clearly yet.

**Objective:** This study was undertaken to analyze the association between CD4 decreasing and Rifampicin resistance in TB-HIV co-infection patients of Dr. Soetomo General Hospital Surabaya.

**Methods:** A retrospective research with cross-sectional method of TB-HIV co-infection patients' medical record at Medical Record Center of Dr. Soetomo General Hospital Surabaya from 1 January to 31 December 2016 with 32 samples.

**Result:** Chi Square test shows that there is no association ( $p=0,544$ ) between CD4 decreasing and Rifampicin-resistance *Mycobacterium tuberculosis* in TB-HIV co-infection patients of Dr. Soetomo General Hospital Surabaya.

**Conclusion:** There is no association between CD4 decreasing and Rifampicin-resistance *Mycobacterium tuberculosis* in TB-HIV co-infection patients.

**Keywords:** TB-HIV co-infection, *Mycobacterium tuberculosis*, Rifampicin resistance, CD4.

### Pendahuluan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan penurunan kadar CD4 dengan pola kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Rifampisin pada pasien ko-infeksi TB-HIV di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Adapun tujuan khususnya adalah

*Mycobacterium tuberculosis* banyak menimbulkan masalah kesehatan yang kompleks. Salah satu penyakit yang ditimbulkan adalah Tuberkulosis (TB). Obat untuk mengatasi Tuberkulosis disebut Obat Anti Tuberkulosis (OAT). Meskipun telah digunakan obat anti-

Tuberkulosis (OAT) yang terbukti efektif sejak beberapa dekade, namun penyakit yang ditimbulkan belum dituntaskan sampai saat ini. Pada tahun 2013, angka kejadian dan prevalensi TB di Indonesia sekitar 460.000 dan 680.000 dari 249 juta penduduk. Pada tahun yang sama, jumlah kematian pasien TB (termasuk ko-infeksi TB-HIV) di Indonesia sebanyak 25 orang di setiap 100.000 penduduk.<sup>[1]</sup>

Salah satu faktor risiko yang berperan dalam timbulnya penyakit TB adalah lemahnya sistem kekebalan tubuh (CD4 menurun) atau kondisi yang melemahkan sistem imun, seperti pada orang yang terinfeksi HIV (Human Immunodeficiency Virus).<sup>[2]</sup> Sistem imun yang melemah menyebabkan *Mycobacterium tuberculosis* lebih mudah menginfeksi dan menimbulkan penyakit TB sehingga seseorang dapat menderita ko-infeksi TB-HIV. Pada tahun 2013, prevalensi ko-infeksi TB di Indonesia sekitar 3,1% dengan jumlah yang lebih tinggi di beberapa provinsi, seperti Papua (14%) dan Bali (3,9%).<sup>[1]</sup>

Pengobatan lini pertama untuk penyakit TB sudah dikenal banyak orang, yaitu Rifampisin, Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomisin. Namun, sudah banyak *Mycobacterium tuberculosis* yang mengalami resistensi ganda terhadap obat lini pertama tersebut yang disebut *MDR-TB (Multi-drug Resistant TB)*. Resistensi ganda tersebut terjadi pada Rifampisin dan Isoniazid.

Peningkatan kasus MDR-TB kemungkinan disebabkan oleh salah satu faktor risiko TB yaitu infeksi HIV (ko-infeksi TB-HIV). Beberapa kasus MDR-TB pada TB-HIV telah ditemukan seperti pada tahun 2005, sekelompok besar MDR-TB telah teridentifikasi di antara orang yang terinfeksi HIV di daerah pedesaan terpencil di provinsi KwaZulu Natal, Afrika Selatan.<sup>[3]</sup>

Ada tidaknya hubungan dari infeksi HIV, yang menurunkan kadar CD4, dengan pola kepekaan dari *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Rifampisin di Indonesia belum diketahui secara pasti, terutama di daerah Jawa Timur. Hal tersebut membuat peneliti tertarik untuk menelitinya. Peneliti akan mencari adanya hubungan penurunan kadar CD4 dengan pola kepekaan *Mycobacterium Tuberculosis* terhadap

Rifampisin pada pasien TB-HIV di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

## Metode

Penelitian ini menggunakan desain penelitian analitik observasional menggunakan studi analitik dengan rancangan *cross-sectional*. Populasi pada penelitian ini adalah pasien ko-infeksi TB-HIV yang dirawat di RSUD Dr. Soetomo Surabaya mulai 1 Januari 2016 dan yang terakhir keluar 31 Desember 2016. Besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini merupakan total sampling seluruh pasien ko-infeksi TB-HIV yang dirawat di RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama 1 tahun (Januari 2016 sampai dengan Desember 2016). Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian ini menggunakan data sekunder yang diperoleh dari catatan medis pasien ko-infeksi TB-HIV periode Januari-Desember 2016 di pusat catatan medis RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan diperoleh total 32 sampel. Data dianalisis dengan uji *Chi Square* menggunakan aplikasi SPSS.

## Hasil Penelitian

### Hasil Umum

Terdapat 32 pasien ko-infeksi TB-HIV di RSUD Dr. Soetomo periode Januari-Desember 2016 yang menjalani pemeriksaan BTA (Basil Tahan Asam) dan *GeneXpert MTB/RIF*. Hasil pemeriksaan BTA dapat dilihat di tabel berikut. Tabel 5.3 Hasil Pemeriksaan BTA pada Pasien Ko-infeksi TB-HIV di RSUD Dr. Soetomo Periode Januari-Desember 2016

| Hasil Pemeriksaan BTA | Jumlah (orang) |
|-----------------------|----------------|
| BTA Positif           | 21             |
| BTA Negatif           | 11             |
| Jumlah (orang)        | 32             |

Tabel 5.2.1 tersebut menunjukkan bahwa hasil pemeriksaan BTA pasien ko-infeksi TB-HIV di RSUD Dr. Soetomo periode Januari-Desember 2016 yang terbanyak adalah BTA positif, yaitu sebanyak 21 pasien, sedangkan pemeriksaan BTA yang negatif berjumlah 11 pasien.

Hasil pemeriksaan BTA positif yang berjumlah 21 pasien tersebut dikategorikan lebih lanjut sesuai dengan kepekaannya terhadap Rifampisin. Berikut ini adalah hasil pemeriksaan kepekaan pasien BTA positif yang diperoleh dari data *GeneXpert MTB/RIF* pasien ko-infeksi TB-HIV di RSUD Dr. Soetomo periode Januari-Desember 2016

Tabel 5.4 Pola Kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Rifampisin pada Pasien Ko-infeksi TB-HIV di RSUD Dr. Soetomo Periode Januari-Desember 2016

| Kepekaan terhadap Rifampisin | Jumlah (orang) |
|------------------------------|----------------|
| Sensitif                     | 18             |
| Resisten                     | 3              |
| Jumlah (orang)               | 21             |

Tabel 5.2.2 tersebut menunjukkan bahwa pola kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* pada pasien ko-infeksi TB-HIV terhadap Rifampisin di RSUD Dr. Soetomo periode Januari-Desember 2016 yang terbanyak adalah sensitif terhadap Rifampisin, yaitu sebanyak 18 pasien, sedangkan hasil yang resisten terhadap Rifampisin berjumlah 3 pasien.

Hasil pemeriksaan BTA positif yang dikelompokkan menjadi sensitif dan resisten berdasarkan data *GeneXpert MTB/RIF* tersebut selanjutnya dikelompokkan sesuai dengan kadar CD4 pasien ko-infeksi TB-HIV di RSUD Dr. Soetomo Periode Januari-Desember 2016.

Berikut ini adalah pola kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Rifampisin yang diperoleh dari data *GeneXpert MTB/RIF* beserta kadar CD4 pasien ko-infeksi TB-HIV di RSUD Dr. Soetomo periode Januari-Desember 2016.

Tabel 5.6 Pola Kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Rifampisin Beserta Kadar CD4 Pasien Ko-infeksi TB-HIV di RSUD Dr. Soetomo Periode Januari-Desember 2016

| Kadar CD4 | Sensitif Rifampisin | Resisten Rifampisin | Jumlah (orang) |
|-----------|---------------------|---------------------|----------------|
|-----------|---------------------|---------------------|----------------|

| (sel/mm <sup>3</sup> ) | (orang) | (orang) |    |
|------------------------|---------|---------|----|
| <200                   | 16      | 3       | 19 |
| >200                   | 2       | 0       | 2  |
| Jumlah (orang)         | 18      | 3       | 21 |

Tabel 5.3 tersebut menunjukkan bahwa kadar CD4 pasien ko-infeksi TB-HIV di RSUD Dr. Soetomo periode Januari-Desember 2016 didominasi oleh pasien dengan kadar CD4 <200 sel/mm<sup>3</sup>. Jika dihubungkan dengan pola kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Rifampisin, maka yang terbanyak dalam kelompok pasien sensitif Rifampisin adalah pasien dengan kadar CD4 <200 sel/mm<sup>3</sup>, yaitu sebanyak 16 pasien. Kelompok pasien yang resisten terhadap Rifampisin ketiganya juga memiliki kadar CD4 <200 sel/mm<sup>3</sup>.

### Analisis Data

Hasil tersebut kemudian dianalisis menggunakan uji *Chi-Square*. Analisis data tersebut bertujuan untuk mengetahui hubungan antara variabel penurunan kadar CD4 terhadap variabel pola kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* pada pasien ko-infeksi TB-HIV di RSUD Dr. Soetomo Periode Januari-Desember 2016.

Setelah dilakukan uji *Chi-Square* untuk mengetahui hubungan antara penurunan kadar CD4 (<200 sel/mm<sup>3</sup>) dengan resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Rifampisin, hasil yang diperoleh adalah tidak ada hubungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut. Hasil tersebut ditunjukkan oleh nilai *p* sebesar 0,544 yang berarti tidak terdapat hubungan yang signifikan (signifikan jika nilai *p* < 0,05).

### Pembahasan

Kasus ko-infeksi TB-HIV RSUD Dr. Soetomo periode Januari-Desember 2016 didominasi oleh pasien dengan kadar CD4 <200 sel/mm<sup>3</sup>. Pada pasien HIV, kadar CD4 adalah pemeriksaan laboratorium yang paling penting untuk mengetahui fungsi imun dan indikator yang paling baik untuk yang berpengaruh terhadap penentuan kapan dimulainya pemberian ART (*Antiretroviral Therapy*) sekaligus digunakan untuk memonitor respon terhadap ART. Pasien dengan kadar CD4 <200 sel/mm<sup>3</sup> 8 kali lebih

mudah terserang penyakit tuberkulosis, kandidiasis oral, infeksi jamur pada kulit, dan pneumonia daripada pasien dengan hasil hitung  $CD4 > 350 \text{ sel/mm}^3$ .<sup>[4]</sup>

Sebuah penelitian menyatakan bahwa adanya respon imun yang adekuat dapat mengurangi pengaruh negatif dari ketidakpatuhan minum obat dan mengoptimalkan dosis obat. Jika konsentrasi obat dapat dipertahankan pada level yang tinggi, maka sinergisme antara respon imun dan obat dalam mengurangi resistensi kuman semakin baik. Namun, saat respon imun tidak adekuat, obat hanya mampu mengeliminasi bakteri yang sensitif. Hilangnya bakteri yang sensitif tadi menurunkan konsentrasi bakteri dalam tubuh sehingga bakteri yang sebelumnya sudah bermutasi menjadi resisten mengalami peningkatan dalam replikasinya sampai kembali ke konsentrasi awalnya.<sup>[5]</sup>

Pada *Mycobacterium tuberculosis*, resistensi dipicu oleh adanya mutasi yang terjadi secara spontan pada gen kromosomal. Resistensi hanya akan menguntungkan bakteri pada saat terpapar dengan obat target. Pada paparan OAT yang tidak adekuat, bakteri yang sensitif akan mati dan mutan akan berkembang biak dengan pesat tanpa adanya persaingan yang berarti dalam hal nutrisi.<sup>[6]</sup>

Pada pasien ko-infeksi TB-HIV yang terjadi adalah malabsorpsi obat. Infeksi HIV menyebabkan penurunan absorpsi OAT, terutama Rifampisin dan Etambutol. Hal itu mengakibatkan kadar OAT, terutama Rifampisin, dalam tubuh tidak mencapai konsentrasi yang adekuat. Hal itu menyebabkan *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten Rifampisin tetap hidup karena OAT yang tidak adekuat tersebut hanya membunuh bakteri sensitif Rifampisin.<sup>[3]</sup>

OAT dapat mengganggu terapi *antiretroviral*. Rifampisin, salah terapi OAT yang utama, telah terbukti secara signifikan menurunkan konsentrasi serum HIV protease dan *Reverse Transcriptase Inhibitor*. Seperti yang telah disebutkan sebelumnya bahwa ko-infeksi HIV juga berhubungan dengan malabsorpsi OAT.<sup>[7]</sup>

Ko-infeksi HIV juga kemungkinan berkontribusi terhadap akumulasi *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten. Terdapat dua alasan yang mendukung hal tersebut. Pertama, beberapa *strain* yang resisten lebih berhasil untuk bertahan hidup pada pasien HIV positif yang mengalami kelemahan imun. Itu disebabkan oleh menurunnya serangan terhadap bakteri oleh sistem imun yang melemah tadi. Kedua, beberapa obat *antiretroviral* yang digunakan untuk terapi HIV kemungkinan memiliki efek mutagenic pada genom *Mycobacterium*, namun hal ini masih belum diteliti lebih lanjut.<sup>[8]</sup>

Seperti yang telah dijelaskan di bab sebelumnya bahwa hasil pemeriksaan BTA positif yang dikelompokkan menjadi sensitif dan resisten berdasarkan data *GeneXpert MTB/RIF* tersebut selanjutnya dianalisis dengan data CD4 pasien yang tersedia di rekam medis. Metode analisis yang digunakan adalah uji *Chi-Square*. Uji *Chi-Square* bertujuan untuk mengetahui hubungan antara variabel dan data yang digunakan berbentuk data frekuensi.

Setelah dilakukan uji *Chi-Square* untuk mengetahui hubungan antara penurunan kadar CD4 ( $< 200 \text{ sel/mm}^3$ ) dengan resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Rifampisin, hasil yang diperoleh adalah tidak ada hubungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut. Hasil tersebut ditunjukkan oleh nilai *p* sebesar 0,544 yang berarti tidak terdapat hubungan yang signifikan (signifikan jika nilai *p*  $< 0,05$ ).

Hasil tersebut sesuai dengan penelitian lain yang menyatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara hasil hitung CD4 ( $< 200 \text{ sel/mm}^3$ ) dengan sensitivitas *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>[9]</sup> Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian lain yang menyatakan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara jumlah CD4 dengan resistensi *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>[10]</sup>

Hubungan yang tidak signifikan kemungkinan disebabkan oleh sedikitnya jumlah pasien ko-infeksi TB-HIV yang resisten terhadap Rifampisin. Hal ini diperkirakan terjadi akibat tingkat kesadaran pengobatan yang sudah lebih baik pada pasien TB-HIV, baik pengobatan

untuk TB maupun pengobatan untuk HIV. Selain itu, perubahan alur diagnosa TB sesuai *International Standar for Tuberculosis Care* (ISTC) pada pasien HIV juga mengurangi keterlambatan dalam diagnosis tuberkulosis. Kedua hal tersebut mengurangi kejadian resistensi rifampisin pada pasien TB-HIV. <sup>[10]</sup>

## Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara penurunan kadar CD4 ( $<200$  sel/mm<sup>3</sup>) dengan pola kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Rifampisin pada pasien ko-infeksi TB-HIV di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Januari-Desember 2016.

## Daftar Pustaka

1. WHO Indonesia. *Indonesia TB Situation Update*. 2014. 28 Mei 2016  
<<http://www.searo.who.int/indonesia/topics/indonesiatbsituation2014/en/>>
2. U.S. Department of Health & Human Services (HHS). *Tuberculosis (TB)*. 2016. 26 Juni 2016.  
<<http://www.cdc.gov/tb/>>
3. Wells, C. *et al. HIV Infection and Multidrug-Resistant Tuberculosis—The Perfect Storm*. The Journal of Infectious Diseases. 2007. 196(s1), pp. S86-S107.
4. Damtie D *et al. Common opportunistic infections and their CD4 cell correlates among HIV-infected patients attending at antiretroviral therapy clinic of Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia*. BMC Research Notes. 2013. 6. 534. 12.
5. Handel, A *et al. Exploring the role of the immune response in preventing antibiotic resistance*. Journal of Theoretical Biology 256. 2009. 655–662.
6. Rinanda, T. *Kajian Molekuler Mekanisme Resistensi Mycobacterium tuberculosis*. Jurnal Kedokteran Syiah Kuala. 2015. Vol. 15. No. 3. p. 162-167.
7. Eldholm, V *et al. Impact of HIV co-infection on the evolution and transmission of multidrug-resistant tuberculosis*. Jit M, ed. eLife. 2016;5:e16644.
8. McGrath, M *et al. Mutation rate and the emergence of drug resistance in mycobacterium tuberculosis*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2014;69:292–302.
9. Lawn, SD *et al. Screening for HIV-Associated Tuberculosis and Rifampicin Resistance before Antiretroviral Therapy Using the Xpert MTB/RIF Assay: A Prospective Study*. PLoS Med8(7). 2011: e1001067.
10. Nasarudin, J *et al. Prevalensi Kejadian Resistensi Rifampisin pada Pasien TB-HIV dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhi*. Indonesian Journal of CHEST Critical and Emergency Medicine. 2016. Vol. 3, No. 1 Jan - Mar 2016