

Hubungan Obat Anti Tuberkulosis Dengan Jumlah CD4 Pasien Koinfeksi Tb-HIV Di RSUD Jayapura Papua

Relation Between Anti-tuberculosis Drugs with CD4 Counts in Tb-HIV Coinfected Patients in General Hospital Jayapura City

Eva Fitriana¹, Yeremiah Rubin Camin², Retno Widowati²

¹Balai Penelitian dan Pengembangan Biomedis Papua

²Fakultas Biologi, Universitas Nasional

E-mail : vandrastea_20@yahoo.co.id

ABSTRAK **ABSTRACT**

Penelitian mengenai hubungan antara Obat Anti Tuberkulosis (OAT) dengan jumlah CD4 pada penderita koinfeksi Tuberkulosis-HIV (Tb-HIV) telah dilakukan di RSUD Jayapura. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara OAT dengan jumlah CD4 penderita koinfeksi Tb-HIV di RSUD Jayapura. Subyek penelitian adalah semua penderita koinfeksi Tb-HIV yang menerima pengobatan OAT-ARV (Anti Retroviral) selama 6 bulan sebanyak 40 orang dan penderita HIV tanpa koinfeksi tuberkulosis yang telah menerima pengobatan ARV selama 6 bulan sebanyak 40 orang. Rancangan penelitian ini adalah kajian analitik dengan menganalisis rerata skor CD4 penderita koinfeksi Tb-HIV dan penderita HIV tanpa koinfeksi tuberkulosis dengan menggunakan Uji *Student-t* untuk mengetahui hubungan OAT dengan jumlah CD4. Sebanyak 40 penderita koinfeksi Tb-HIV dan 40 penderita HIV tanpa koinfeksi tuberkulosis menunjukkan peningkatan CD4 > 200 sel/mm³ setelah 6 bulan pengobatan, dengan rerata CD4 sebelum pengobatan terbanyak pada 0-50 sel/mm³. Uji *Student-t* memberikan hasil tidak bermakna, yang berarti tidak ada perbedaan rerata skor CD4 yang bermakna antara penderita koinfeksi Tb-HIV yang telah menerima pengobatan OAT-ARV dan penderita HIV tanpa koinfeksi tuberkulosis yang telah menerima pengobatan ARV tanpa OAT.

Kata kunci : Tb-HIV, CD4, OAT

Research on Anti-Tuberculosis Drug relationship between CD4 cell counts in Tb - HIV co-infected patients have been conducted in Jayapura hospital. The aims of the study to determine the relationship between CD4 counts of Tb - HIV co-infected patients in Jayapura General Hospital. Subjects were all Tb - HIV co-infected patients who received antiretroviral therapy - OAT for 6 months 40 people and no HIV co-infected tuberculosis patients who had received antiretroviral therapy for 6 months 40 people. This study is using Student's t- test to determine the relationship of OAT with CD4 cell counts. The result showed no increase in CD4 > 200 cells/mm³ after 6 months of therapy, with a mean pre- therapy CD4 cells/mm³ largest at 0-50. Student's t- test results are not significant ($p > 0.05$), which means there is no difference in mean scores between the significant CD4 Tb - HIV co-infected patients who had received antiretroviral therapy and OAT - coinfecting HIV patients without tuberculosis who had received antiretroviral therapy without OAT.

Keywords : Tb-HIV, CD4, OAT

Naskah masuk : 13-03-2014 Review I : 06-05-2014; Review II : 15-08-2014

Layak terbit : 16-10-2014

PENDAHULUAN

Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) adalah suatu kumpulan gejala penyakit kerusakan sistem kekebalan tubuh yang disebabkan oleh *Human Immunodeficiency Virus* (HIV).¹ HIV termasuk dalam famili *Retroviridae* yang bersifat limfopatik dan mempunyai kemampuan untuk merusak sel darah putih yang spesifik yaitu sel limfosit T-*helper* atau *Cluster of Differentiation* (CD4). CD4 adalah reseptor pada permukaan sel limfosit T, salah satu sel yang terlibat dalam sistem kekebalan tubuh yang telah mengalami proses pembelahan dan perkembangan di kelenjar timus. Proses penuaan pada manusia menyebabkan terjadinya pengecilan kelenjar timus, sehingga akan berpengaruh pada proses pembelahan dan perkembangan sel-sel yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh, khususnya sistem kekebalan selular. Beberapa penelitian melaporkan bahwa reaksi imun selular lebih tinggi pada perempuan daripada pada laki-laki.²

HIV dapat menimbulkan penurunan jumlah limfosit T-*helper* secara berkelanjutan. Perkembangan infeksi HIV dalam tubuh dapat diketahui dari kecepatan penurunan jumlah CD4 dalam tubuh penderita dan kecepatan peningkatan jumlah virus (*viral load*). Molekul-molekul CD4 sangat banyak terdapat pada permukaan sel T-*helper*. Kerusakan sel oleh HIV tergantung pada molekul CD4 yang ada pada permukaan sel tersebut.² Jumlah CD4 pada orang sehat berkisar antara 500 - 1500 sel/mm³ setelah terinfeksi HIV jumlah ini akan terus menurun.³ Penurunan jumlah dan fungsi sel limfosit T-*helper* akan menyebabkan seseorang mengalami kelainan sistem kekebalan atau yang disebut *Immunodeficiency*.⁴ Penderita immunodefisiensi menjadi lebih rentan terhadap berbagai ragam infeksi, yang sebagian besar jarang menjangkiti orang yang tidak mengalami kekurangan

kekebalan. Penyakit-penyakit yang berkaitan dengan kekurangan kekebalan yang parah dikenal sebagai Infeksi Oportunistik (IO).⁵

Tuberkulosis (Tb) biasanya dianggap sebagai IO, namun berbeda dengan kebanyakan IO lain Tb paru dapat dialami dengan jumlah CD4 yang masih tinggi, risiko pengembangan Tb aktif semakin tinggi pada saat kerusakan sistem kekebalan tubuh semakin parah. Tb adalah IO urutan kedua dalam daftar frekuensi IO di Indonesia, dan juga penyebab kematian tertinggi untuk Orang Dengan HIV/AIDS (ODHA).³ Sepertiga dari 34 juta orang ODHA di seluruh dunia terinfeksi Tb. Hampir satu dari empat kematian di antara ODHA karena Tb. Pada tahun 2010, sebanyak 350.000 orang meninggal terkait dengan Tb-HIV.⁶ Menurut data Kementerian Kesehatan hingga akhir Desember 2010, secara kumulatif jumlah kasus AIDS di Indonesia yang dilaporkan 24.131 kasus dengan infeksi penyerta terbanyak adalah Tb sebesar 11.835 kasus (49%). Pasien koinfeksi Tb-HIV di Indonesia diperkirakan sekitar 3% di tanah Papua.⁷ Papua adalah daerah dengan keadaan epidemi yang meluas, yang memiliki prevalensi HIV tertinggi di Indonesia, masalah koinfeksi Tb-HIV telah berkembang sangat cepat. Kajian awal HIV terhadap penderita Tb yang dilakukan di Papua pada tahun 2008 – 2009 menunjukkan peningkatan seroprevalensi HIV hampir 5 kali lipat dibanding penelitian serupa yang dilakukan pada tahun 2003 – 2004. Komunitas yang HIV positif di luar Papua hanya terdapat 5,6%, dibanding 21% di wilayah Papua. Dengan demikian Papua merupakan wilayah dengan angka kejadian Tb-HIV tertinggi di Asia.⁸

Tuberkulosis adalah penyakit berat dan membunuh lebih banyak ODHA dibandingkan dengan semua penyakit lain. Untuk itu, penting bagi ODHA untuk mencegah dan mengobati Tb. Obat Tb

dikenal dengan Obat Anti Tuberkulosis (OAT). Obat Anti Tuberkulosis (OAT) yang diberikan bukanlah obat tunggal, tetapi merupakan gabungan dari beberapa jenis obat yaitu di antaranya: Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid dan Etambutol pada tahap intensif. Pada tahap lanjutan OAT merupakan gabungan dari Isoniazid dan Rifampisin. Tujuan utama pengobatan Tb adalah memusnahkan basil tuberkulosis dengan cepat dan mencegah kambuh.⁹

Antiretroviral (ARV) mencegah infeksi oleh HIV berkembang menjadi AIDS. ARV bekerja dengan menjaga agar jumlah HIV tetap rendah dalam tubuh, sehingga menghentikan proses pelemahan sistem kekebalan dan memberi waktu agar sistem kekebalan dapat memulihkan diri setelah dirusak oleh HIV, ditandai dengan peningkatan jumlah CD4. Pengobatan ARV terbukti mempunyai peran yang bermakna dalam pencegahan penularan HIV, karena ARV mempunyai mekanisme kerja mencegah perbanyakan virus yang secara bertahap menurunkan jumlah virus dalam darah. Jumlah CD4 umumnya meningkat $\geq 50-100 \text{ sel/mm}^3$ setelah penekanan virus dengan ARV. Menurut Badan Kesehatan Dunia (WHO), ARV dianjurkan untuk semua ODHA dengan $\text{CD4} < 200 \text{ sel/mm}^3$ dengan atau tanpa gejala klinis atau bila secara klinis sudah memasuki stadium 4. Pasien dengan HIV atau AIDS sering mengalami keadaan atau infeksi lain yang memerlukan terapi dengan obat-obatan atau zat lain bersamaan dengan obat ARV. Hal yang sering terjadi dan terlupakan adalah bahwa ada kemungkinan terjadinya interaksi antara obat atau zat yang digunakan yang bisa memberikan efek berupa perubahan kadar masing-masing obat atau zat dalam darah.⁷

Banyak ARV berinteraksi dengan obat yang dipakai untuk memerangi Tb, contohnya Rifampisin yang umumnya dipakai pada kedua fase terapi anti-Tb, dengan Nevirapin (NVP), salah satu ARV yang sering dipakai sebagai unsur ARV di

Indonesia. Rifampisin dapat mengurangi kadar ARV dalam darah di bawah kadar yang diperlukan untuk mengendalikan HIV. Sebaliknya ARV dapat meningkatkan kadar obat Tb ini sehingga mengakibatkan efek samping yang berat. Pasien koinfeksi Tb-HIV yang belum pernah menerima pengobatan, akan mendapatkan terapi OAT kategori pertama yang dalam kombinasi obatnya terdapat Rifampisin dan Anti Retroviral Terapi (ART) lini pertama yang dalam kombinasi obatnya terdapat Efavirens (EFV). Efavirens (EFV) merupakan antiretroviral pilihan utama untuk pasien koinfeksi Tb-HIV. Kadar EFV dalam darah akan menurun hingga 25% bila digunakan bersamaan dengan Rifampisin, lebih kecil bila dibandingkan dengan pemakaian NVP, yang bisa menurunkan kadar NVP hingga 20 -58%.¹⁰ Berdasarkan latar belakang di atas, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui apakah ada hubungan antara Obat Anti Tuberkulosis (OAT) dengan jumlah CD4 pada pasien koinfeksi Tb-HIV yang mendapat terapi kombinasi EFV dan Rifampisin.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Oktober hingga November 2012 di RSUD Jayapura, Papua. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah data pengobatan pada rekam medik, semua penderita koinfeksi Tb-HIV dan penderita HIV tanpa koinfeksi Tb yang mendapatkan pengobatan OAT dan ARV di RSUD Jayapura, dari bulan Januari 2010 hingga Desember 2012. Rancangan penelitian yang dipakai adalah Kajian Analitik dengan variabel penderita koinfeksi Tb-HIV dan penderita HIV tanpa koinfeksi Tb. Analisis data pada penelitian ini menggunakan Uji *Student-t* dua sampel tidak berpasangan untuk mengetahui hubungan OAT dengan jumlah CD4 penderita koinfeksi Tb-HIV.

Data yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah dengan mengumpulkan dan mengutip dari rekam medik penderita

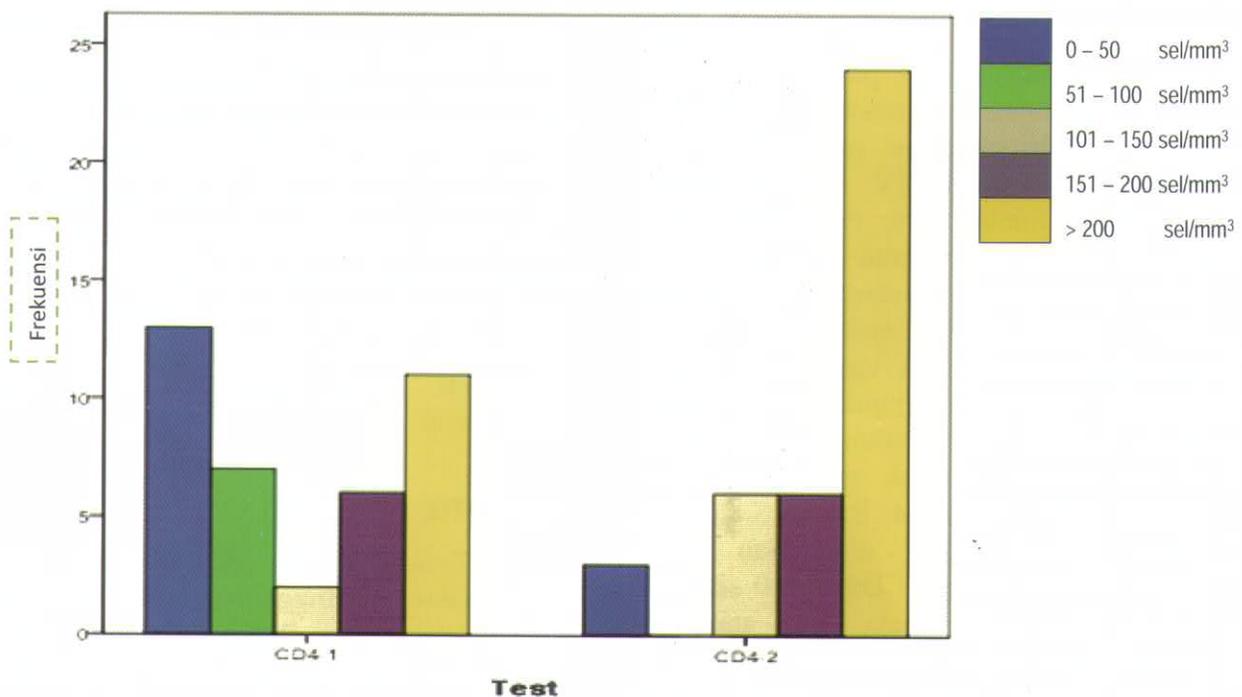
koinfeksi Tb-HIV dan penderita HIV tanpa koinfeksi Tb, di antaranya jenis kelamin, umur penderita, pendidikan terakhir, pekerjaan, jenis ARV dan OAT yang didapat, hasil pemeriksaan CD4-1 (CD4 sebelum pengobatan ARV) dan CD4-2 (CD4 6 bulan setelah pengobatan).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hubungan OAT Dengan Jumlah CD4

Hasil hitung CD4 penderita HIV tanpa koinfeksi Tb sebelum dan 6 bulan

setelah pengobatan ARV disajikan pada Gambar 1. Jumlah CD4-1 (jumlah CD4 sebelum pengobatan) 40 penderita HIV tanpa koinfeksi Tb diperoleh terbanyak pada 0-50 sel/mm³ sejumlah 13 orang (32,5%), dan CD4-2 (jumlah CD4 6 bulan setelah pengobatan) terbanyak pada >200 sel/mm³ sejumlah 25 orang (62,5%). Pada dan Gambar 2, diperoleh jumlah CD4-1 dari 40 penderita koinfeksi Tb-HIV, terbanyak pada 0-50 sel/mm³ sejumlah 18 orang (45,0%), dan CD4-2 terbanyak pada >200 sel/mm³ sejumlah 25 orang (62,5%).

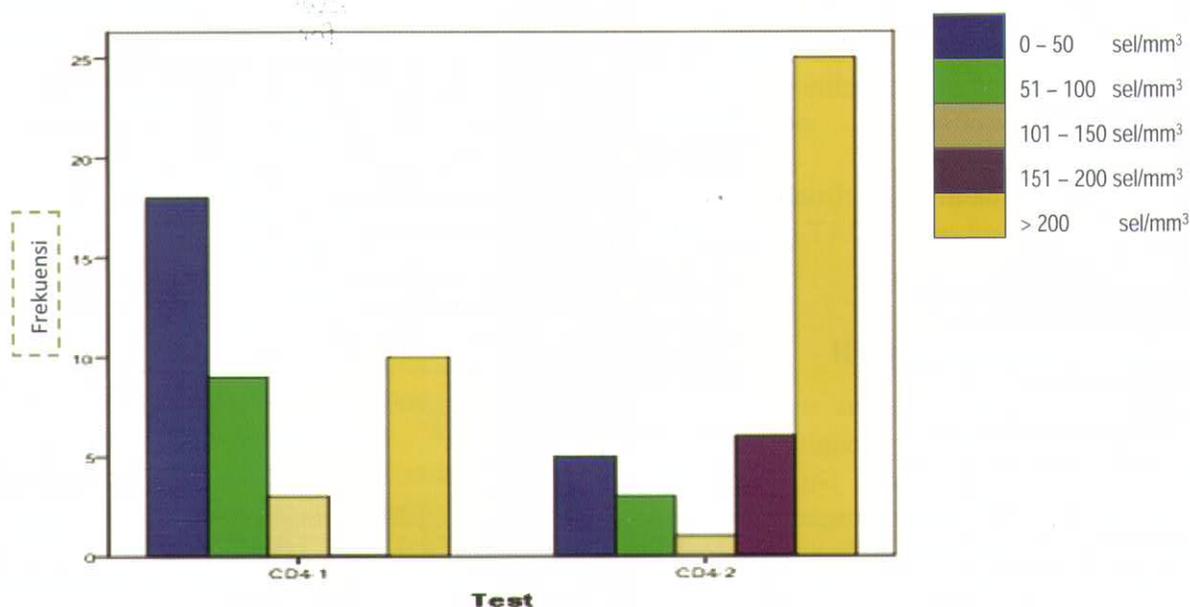


Gambar 1. Hitung CD4 sebelum dan setelah 6 bulan penderita mendapat pengobatan ARV

Jumlah CD4 pada 40 penderita HIV tanpa koinfeksi Tb maupun penderita koinfeksi Tb-HIV sebelum memulai pengobatan, tertinggi pada 0 - 50 sel/mm³, dan setelah 6 bulan pengobatan banyak terjadi peningkatan jumlah CD4 > 200 sel/mm³. Uji *Student-t* memberikan hasil $p > 0,05$, yang berarti bahwa tidak ada perbedaan rerata skor CD4 yang bermakna antara kelompok penderita koinfeksi Tb-

HIV dengan penderita hiv tanpa koinfeksi Tb.

Uji statistik membuktikan bahwa pemberian pengobatan gabungan OAT (Rifampisin) dan ARV (Efavirenz/EFV) tidak berpengaruh terhadap hitung jumlah CD4 penderita koinfeksi Tb-HIV setelah 6 bulan pengobatan, meskipun diketahui Rifampisin dapat menurunkan kadar EFV dalam darah.⁷



Gambar 2. Hitung CD4 sebelum dan setelah 6 bulan Penderita mendapat pengobatan OAT-ARV

Gambaran karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel.1

Tabel.1 Karakteristik subyek penelitian

Katrakteristik	N (80)
- Umur (mean)	24
- Jenis kelamin (%)	
Laki-laki	63,7 %
Perempuan	36,3 %
- Pekerjaan (%)	
Tidak bekerja	51,3 %
Swasta	31,2 %
PNS	17,5 %
- Pendidikan (%)	
Tidak sekolah	7,5 %
Dasar	12,5 %
Menengah	61,3 %
Tinggi	18,7 %

Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian pada penderita koinfeksi Tb-HIV di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo yang memberikan hasil yang sama, yaitu mengalami peningkatan jumlah CD4 rata-rata sebesar 200,44 sel/mm³ dan penelitian dari *Centres for Disease Control* (CDC) juga menunjukkan bahwa tidak terjadi

penurunan kadar Efavirens yang signifikan secara statistik ketika digabungkan pemakaian Efavirens dengan Rifampisin.^{11,12} Hal ini dimungkinkan karena hubungan yang terjadi antara EFV yang merupakan *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NNRTI) pilihan pada keadaan koinfeksi Tb-HIV dengan Rifampisin menyebabkan penurunan kadar EFV dalam darah lebih kecil dan efek hepatotoksik yang lebih ringan, apabila dibandingkan hubungan Rifampisin dengan (NVP), kecuali pada penderita polimorfisme genetik tertentu yang menyebabkan metabolisme lambat terhadap Efavirens dalam tubuh, juga dipengaruhi dari pemberian dosis Efavirens yang berbeda pada penderita dengan berat badan lebih dari 50 kg.^{7,12}

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna secara statistik antara Obat Anti Tuberkulosis (OAT) dengan jumlah CD4 penderita Koinfeksi Tb-HIV di RSUD Jayapura.

SARAN

1. Perlu ditambahkan pengukuran berat badan dari kedua subyek penelitian.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan terhadap penderita polimorfisme genetik tertentu.
3. Perlu dilakukan penelitian lanjutan terhadap kombinasi OAT-ARV yang lain

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis dengan tulus mengucapkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Direktur Balai Penelitian dan Pengembangan Biomedik Jayapura, Direktur RSUD Jayapura, Dekan Fakultas Biologi Universitas Nasional Jakarta, dan semua pihak yang telah membantu dalam proses penelitian maupun penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Widoyono. HIV-AIDS. Dalam Penyakit Tropis Epidemiologi, Penularan, Pencegahan dan Pemberantasan Edisi kedua; editor: rina astikawati. Erlangga. Jakarta. 2011.
2. Subowo. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Dalam Immunologi Klinik Edisi kedua. Sagung Seto. Jakarta. 2010.
3. Yayasan Spirita. HIV dan TB. Spirita.or.id/Dok/HIV-TB.pdf. 2006 : Maret.
4. Radji M. Immunologi dan Virologi Edisi pertama. IFSI Penerbitan. Jakarta. 2010.
5. Komisi Penanggulangan AIDS Indonesia. Info HIV dan AIDS. www.aidsindonesia.or.id/dasar-hiv-aids . Maret, 20.2012.
6. WHO. TB/HIV Facts 2011–2012. http://www.who.int/tb/publications/TB_HIV_Facts_for_2011.pdf. Maret, 20.2012.
7. Ditjen PP dan PL Kemenkes RI. Pedoman Nasional Tata Laksana Klinis Infeksi HIV dan Terapi Antiretroviral Pada Orang Dewasa. Departemen Kesehatan RI. Jakarta. 2011. November (a).
8. Ditjen PP dan PL Kemenkes RI. Rencana Aksi Nasional Tb-HIV Pengendalian Tuberkulosis 2011 – 2014. Departemen Kesehatan RI. Jakarta. http://pppl.depkes.go.id/asset/regulasi/STRANAS_TB.pdf. April, 12.2012.
9. Anggraeni DS. Stop Tuberkulosis Edisi Pertama. Bogor Publishing House. Bogor. 2011.
10. Ditjen PP dan PL Kemenkes RI. Pedoman Nasional Terapi Antiretroviral Panduan Tatalaksana Klinis Infeksi HIV Pada Orang Dewasa dan Remaja Edisi Kedua. Departemen Kesehatan RI. <http://spiritia.or.id/Dok/pedomanart2.pdf>. April, 12.2012.
11. Fajrin PN. Evaluasi Terapi ARV Terhadap Perubahan Jumlah CD4 dan Berat Badan dan Terapi OAT Terhadap Perubahan Berat Badan Pada Pasien Koinfeksi Tb/HIV Di Unit Pelayanan Terpadu HIV RSUPN DR. Cipto Mangunkusumo Tahun 2009.
12. Centres for Disease Control and Prevention. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/tb_hiv_drugs/recommendation_s02.htm. October, 21.2014.