

## Peningkatan Risiko infeksi Multi Drugs Resistant Tuberculosis (MDR-TB) pada Penderita Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Dwiki Wijaya Rahman<sup>1</sup>, Ety Apriliana<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Infeksi HIV merupakan tantangan terbesar terhadap upaya pengendalian *Tuberkulosis*. Penderita HIV akan berpotensi lebih besar terinfeksi *tuberkulosis* sebagai penyakit oportunistik atau memperparah *tuberkulosis* yang sudah ada menjadi *tuberkulosis* yang aktif. MDR-TB merupakan *tuberkulosis* yang resisten terhadap minimal 2 macam Obat Anti *Tuberkulosis* (OAT). Penderita HIV akan lebih berisiko mengalami koinfeksi MDR-TB karena beberapa hal, salah satunya seperti infeksi HIV yang dapat menyebabkan malabsorpsi OAT, seperti *rifampisin dan etambutol*, pengobatan yang terlalu banyak menyebabkan ketidakpatuhan pasien terhadap pengobatan, dan kemungkinan penderita HIV dan MDR-TB yang berada di wilayah prevalensi yang sama, seperti di rumah sakit dan lingkungan padat penduduk menyebabkan transmisi MDR-TB lebih mudah terkena pada penderita HIV akibat sistem imun yang melemah.

**Kata Kunci:** HIV, MDR-TB, Tuberkulosis.

## Increased risk of Infection Multi Drugs Resistant Tuberculosis (MDR-TB) in people with Human Immunodeficiency Virus (HIV)

### Abstract

HIV infection is the biggest challenge for tuberculosis control efforts. People with HIV will have a greater potential to be infected with tuberculosis as an opportunistic disease or to aggravate existing tuberculosis into active tuberculosis. MDR-TB is tuberculosis that is resistant to at least 2 types of anti-tuberculosis drugs (OAT). HIV sufferers will be more at risk of experiencing MDR-TB coinfection due to several reasons, one of which is HIV infection which can cause OAT malabsorption, such as rifampin and ethambutol, too much treatment causes patient non-compliance with treatment, and the possibility of HIV and MDR-TB sufferers who are in areas of the same prevalence, such as in hospitals and densely populated environments, cause the transmission of MDR-TB is more susceptible to HIV sufferers due to a weakened immune system.

**Keywords:** HIV, MDR-TB, Tuberculosis

Korespondensi: Dwiki Wijaya Rahman, alamat Jl. Raya Seputih Jaya No. 1 Gunung Sugih, HP 082281411134, e-mail dwikiwijaya2601@gmail.com

### Pendahuluan

*Tuberkulosis* adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk basil dan memiliki sifat tahan asam, sehingga dikenal juga sebagai Basil Tahan Asam (BTA). Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* ditularkan melalui batuk atau bersin penderita (*droplet infecion*). Di seluruh dunia *tuberkulosis* merupakan salah satu dari 10 penyebab kematian teratas dan penyebab utama dari satu agen infeksi. Sebanyak 1,5 juta orang meninggal akibat *tuberkulosis* pada tahun 2018 termasuk diantaranya terdiri dari 251.000 penderita *tuberkulosis* dengan koinfeksi HIV. Pada tahun 2018 diperkirakan 10 juta orang terserang *tuberkulosis* di seluruh dunia. 5,7 juta laki-laki, 3,2 juta perempuan dan 1,1 juta anak-anak. Semua kasus tersebut hampir ditemukan di setiap negara. Pada

tahun 2018, 30 negara dengan beban *tuberkulosis* tinggi menyumbang 87% kasus *tuberkulosis* baru. Delapan negara menyumbang dua pertiga dari total, dengan India berada di peringkat pertama, diikuti oleh, Cina, Indonesia, Filipina, Pakistan, Nigeria, Bangladesh, dan Afrika Selatan. Diantara kasus tersebut WHO memperkirakan ada 484.000 kasus baru dengan resistansi terhadap *rifampisin*. *Rifampisin* merupakan OAT lini pertama yang paling efektif dengan 78% diantaranya memiliki MDR-TB.<sup>1</sup>

Pada akhir tahun 2019, WHO memperkirakan terdapat 38 juta orang hidup dengan infeksi HIV diseluruh dunia. Dua per tiga dari semua kasus HIV di dunia berasal dari regio Afrika. Di Indonesia sendiri penderita HIV diperkirakan berjumlah 630.000 penderita.<sup>2</sup> HIV merupakan virus yang dapat menyebabkan penyakit *Acquired*

*Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) yang menyebabkan timbulnya sekumpulan gejala akibat melemahnya imun penderitanya karena virus ini menyerang sistem kekebalan tubuh manusia, termasuk diantaranya menjadi rentannya penderita terkena penyakit oportunistik, seperti *tuberkulosis*, *kandidiasis*, *hepatitis*, dan *pneumonia*. Penyakit oportunistik adalah infeksi yang terjadi lebih sering atau lebih parah pada orang yang memiliki tingkat kekebalan imun rendah dibandingkan orang dengan kekebalan imun yang sehat. Orang yang terkena HIV akan kali lebih rentan terkena *tuberkulosis* laten dan dapat dengan cepat berubah menjadi *tuberkulosis* aktif karena lemahnya sistem kekebalan tubuh mereka.<sup>3,4</sup>

Sejak infeksi *tuberkulosis* dan HIV berinteraksi secara sinergis, upaya pengentasan morbiditas dan mortalitas karena *tuberkulosis* menghadapi tantangan yang besar. Adanya infeksi HIV pada penderita *tuberkulosis* dapat mempercepat perkembangan penyakit *tuberkulosis* dan begitu pula sebaliknya. Pada beberapa penelitian ditemukan hubungan yang signifikan antara penderita HIV dengan koinfeksi MDR TB. MDR-TB merupakan kasus *tuberkulosis* dengan resistensi terhadap minimal 2 (dua) macam OAT yang paling poten yaitu *rifampisin* dan *isoniazid* atau disertai resisten OAT lini pertama lainnya seperti *pyrazinamid*, *ethambutol* dan *streptomisin* yang biasanya hal ini dapat terjadi karena ketidakpatuhan pasien dalam meminum OAT.<sup>5</sup> Pada tahun 2010 didapatkan 8,8 juta kasus penderita *tuberkulosis* dengan 13% diantaranya mendirita koinfeksi HIV dan 3,4% diantaranya berkembang menjadi MDR-TB. *Tuberkulosis* yang rentan terhadap OAT dapat diobati dengan *isoniazid*, *rifampisin*, *pyrazinamid* dan *ethambutol* selama dua bulan, diikuti oleh *isoniazid* dan *rifampisin* selama empat bulan, sementara pengobatan MDR-TB dapat memerlukan kemoterapi hingga dua tahun dengan kemungkinan efek samping obat yang besar akibat penggunaan dalam jangka panjang. Hal ini yang menjadi tantangan besar terhadap pengobatan pasien penderita HIV dengan koinfeksi MDR-TB.<sup>6</sup>

## Isi

Virus HIV merupakan virus yang ditransmisikan melalui hubungan seksual

tanpa pelindung, penggunaan jarum suntik bersama dan transfusi darah yang sudah terkontaminasi HIV. Infeksi HIV pada awalnya mungkin tanpa gejala (asimtomatik) atau hanya berupa lemah, letih, lesu yang biasanya gejala ini bertahan hingga 3 bulan sampai terjadi serokonversi dimana antibodi HIV sudah dapat terdeteksi pada penderita. Durasi perkembangan gejala klinis penderita HIV umumnya berbeda-beda setiap orang. Namun, cenderung lambat hingga bertahun-tahun. Selama infeksi primer meskipun individu tampak sehat, virus secara aktif bereplikasi di kelenjar getah bening dan aliran darah individu yang terinfeksi. Akibatnya, sistem kekebalan tubuh akan rusak secara perlahan oleh ledakan *viral load* di dalam tubuh penderita. *Viral load* adalah perkiraan jumlah copy RNA per mililiter serum atau plasma penderita. Fase akhir penyakit disebut dengan AIDS, di mana individu sangat rentan terhadap infeksi oportunistik seperti *tuberkulosis*, *kandidiasis*, *hepatitis*, dan *pneumonia*. Disepakati bahwa orang yang terinfeksi HIV mengembangkan status AIDS ketika beban HIV dalam plasma mereka tinggi dan jumlah CD4<sup>+</sup> T kurang dari 200 mm<sup>3</sup>.<sup>7</sup>

Salah satu mekanisme virus HIV dalam melemahkan sistem kekebalan tubuh penderitanya, yaitu dengan menginfeksi CD4<sup>+</sup> T yang nantinya akan berlanjut ke stadium HIV dengan gejala (AIDS). HIV menempel pada protein CD4<sup>+</sup> T di permukaan sel dan sel lain misalnya seperti sel *dendritik* dan *monosit*, tetapi HIV perlu sebuah koreseptor untuk menginfeksi sel tersebut. Ada berbagai jenis koreseptor untuk jenis sel berbeda yang digunakan HIV untuk menginfeksi sel inangnya. Salah satu peranan koreseptor yang paling penting dalam masuknya HIV ialah CCR5 dan CXCR4. Koreseptor CCR5 terdapat pada berbagai sel yang dapat terinfeksi HIV, termasuk sel T, *monosit*, dan *makrofag*, sedangkan CXCR4 digunakan untuk menginfeksi sel T tetapi tidak pada *makrofag*. Infeksi ini akan menyebabkan penurunan jumlah sel CD4<sup>+</sup> T yang disebabkan oleh infeksi virus dan kematian sel. Jumlah sel T yang mengalami penurunan akibat kematian sel lebih besar dibanding yang diakibatkan oleh infeksi virus HIV. Hal ini terjadi karena adanya respon infeksi kronik yang menyebabkan sel mengalami *apoptosis*. Infeksi virus ini berjalan secara progresif yang pada akhirnya masuk ke

dalam fase kronik yang disebut dengan AIDS, dimana penderita hanya memiliki CD4<sup>+</sup> T kurang dari 200 mm<sup>3</sup>.<sup>8</sup>

Beberapa penelitian menyatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara *tuberculosis* yang merupakan salah satu infeksi oportunistik yang dapat dengan mudah menginfeksi penderita HIV, Penyebaran infeksi *tuberculosis* disebarkan melalui batuk atau bersin penderita (*droplet infecion*) yang terhirup oleh individu yang rentan. Saat bakteri *Mycobacterium tuberculosis* telah berhasil masuk ke dalam paru-paru, bakteri ini akan segera berkembang membentuk koloni yang berbentuk *globular*. Biasanya melalui serangkaian reaksi imunologis pertumbuhan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dapat dihambat melalui pembentukan dinding di sekeliling bakteri itu oleh sel-sel paru. Mekanisme pembentukan dinding itu membuat jaringan di sekitarnya menjadi jaringan parut sehingga bakteri *Mycobacterium tuberculosis* menjadi tidak aktif dan berbentuk *dormant* (istirahat). Daya tahan tubuh penderita menentukan apakah infeksi *tuberculosis* akan tetap berada di fase ini atau berlanjut ke tahap berikutnya. Infeksi *tuberculosis* yang hanya mencapai tahap *dormant* disebut dengan *tuberculosis* laten yang mana pada infeksi ini bersifat asimtomatik dan tidak dapat ditularkan. Pada orang dengan imunitas seluler yang sehat dapat mencegah infeksi *tuberculosis* mencapai tahap selanjutnya. Granuloma kemudian sembuh dan meninggalkan lesi kecil berserat terkalsifikasi.<sup>10</sup>

Apabila orang yang terinfeksi tidak memiliki daya tahan tubuh yang sehat yang mungkin dapat diakibatkan oleh karena beberapa hal, seperti obat-obatan *imunosupresif*, infeksi HIV, malnutrisi, penuaan, atau faktor lainnya, pusat *granuloma* dapat menjadi cair oleh proses yang tidak diketahui dan kemudian berfungsi sebagai media berkembang biak bakteri *tuberculosis* dengan jumlah yang tidak terkontrol. Pada titik ini bakteri *tuberculosis* yang dapat bertahan hidup dapat keluar dari *granuloma* dan menyebar ke dalam paru-paru (*tuberculosis* paru aktif) dan bahkan ke jaringan lain melalui sistem limfatik dan darah (*tuberculosis miliaris* atau *ekstrapulmoner*).<sup>9</sup> Ketika hal ini terjadi penderita menjadi infeksius dan akan mengalami manifestasi klinik

penderita *tuberculosis* yang meliputi gejala respiratorik dan sistemik. Gejala respiratorik meliputi batuk, sesak napas, dan nyeri dada. Gejala sistemik meliputi demam, berat badan menurun drastis dalam waktu singkat, keringat malam, *anoreksia*, dan *malaise*. Pada fase ini penderita memerlukan pengobatan antibiotik kombinasi untuk bertahan hidup.<sup>11</sup>

Selain terdapat hubungan antara infeksi HIV dengan *tuberculosis*, ternyata diduga terdapat pula hubungan antara infeksi HIV dengan kejadian koinfeksi MDR-TB, hal ini diketahui karena adanya kecenderungan peningkatan risiko infeksi MDR-TB pada pasien-pasien penderita HIV. HIV selain melemahkan sistem kekebalan tubuh yang membuat penderitanya rentan terkena penyakit oportunistik, diketahui juga bahwa OAT juga dapat secara langsung mengganggu pengobatan antiretroviral. *Rifampisin* telah terbukti secara signifikan menurunkan konsentrasi serum *protease* dan *reverse transcriptase inhibitor* yang terdapat pada obat antiretroviral. Infeksi HIV juga terbukti menyebabkan terjadinya *malabsorpsi* sebagian besar OAT terutama *rifampisin* dan *etambutol* yang menyebabkan kegagalan pengobatan dan resistensi pada kasus MDR-TB. Adapun kemungkinan bahwa obat antiretroviral dapat menyebabkan mutasi genetik pada bakteri *tuberculosis* yang menyebabkan bakteri tersebut berevolusi menjadi MDR-TB belum sepenuhnya diketahui.<sup>12</sup>

Studi epidemiologi di 11 negara, dimana 7 diantaranya berada di Eropa Timur dan Asia Tengah, seperti Estonia, Kazakhstan, Latvia, Republik Moldova, Federasi Rusia, Ukraina dan Uzbekistan menyatakan bahwa pasien HIV akan lebih beresiko terkena MDR-TB dibanding bukan penderita HIV pada umumnya. Hal ini diduga akibat tempat tinggal yang padat di daerah dengan prevalensi MDR-TB sehingga transmisi penularan strain MDR-TB menjadi lebih cepat terutama pada penderita HIV akibat sistem imun yang melemah. Dugaan lain mengacu kepada penderita HIV dengan *tuberculosis* akan lebih cepat berkembang menjadi *tuberculosis* aktif dibanding dengan orang dengan kesehatan imun yang normal, sehingga memerlukan pengobatan regimen OAT sesegera mungkin yang mana dalam pengobatan HIV dengan *tuberculosis* memerlukan enam hingga

sepuluh obat berbeda yang perlu di konsumsi secara teratur dalam waktu yang cukup lama kurang lebih 1 tahun, menyebabkan seringnya terjadi interaksi obat yang merugikan dan ketidakpatuhan pasien akan pengobatan yang menginisiasi terjadinya kegagalan pengobatan dan infeksi MDR-TB pada pasien HIV.<sup>13,14</sup>

Sejalan dengan penelitian di Amerika Utara yang berkesimpulan bahwa pasien terinfeksi HIV dan pasien MDR-TB lebih mungkin dirawat di rumah sakit dibandingkan dengan mereka yang bukan penderita HIV atau menderita *tuberkulosis* yang peka obat. Oleh karena itu, pasien yang terinfeksi HIV lebih mungkin terpajan pada pasien dengan isolat yang resistan terhadap obat, dan dengan demikian menjadi terinfeksi atau terinfeksi ulang dengan isolat yang resisten.<sup>14</sup>

Hal ini didukung pula oleh peristiwa wabah MDR-TB yang pernah terjadi di 2 rumah sakit yang berada di Milan, Italy. Statistik menunjukkan 97,6% pasien merupakan pasien HIV yang tertular pada saat berada di rumah sakit (Infeksi *nosokomial*). Hal ini dimungkinkan terjadi karena periode dari pajanan hingga berkembangnya MDR-TB berjalan sangat singkat pada pasien *immunocompromised*. Selain itu, banyak faktor yang berkontribusi pada penyebaran MDR-TB di kedua rumah sakit tersebut. Pertama, fasilitas isolasi pernafasan dan tindakan pengendalian infeksi yang belum memadai. Kedua, kemungkinan penularan yang tinggi akibat kondisi yang terlalu padat di bangsal penyakit menular (kamar dengan tiga tempat tidur), rendahnya kepatuhan baik pasien HIV dan *tuberkulosis* terhadap prosedur isolasi. Ketiga, keterlambatan petugas medis dalam mengenali fenomena yang terjadi secara cepat dan tes resistensi obat yang memerlukan waktu lama sekitar 5 bulan lamanya.<sup>15</sup>

### Ringkasan

Infeksi oportunistik adalah infeksi yang terjadi lebih sering atau lebih parah pada orang yang memiliki tingkat kekebalan imun rendah dibandingkan orang dengan kekebalan imun yang sehat. Pada penyakit HIV terjadi penurunan kekebalan tubuh yang mengakibatkan rentannya penderita terhadap infeksi oportunistik., terutama penyakit *tuberkulosis*.

Para peneliti menyepakati bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara *tuberkulosis* yang merupakan salah satu infeksi oportunistik yang dapat dengan mudah menginfeksi penderita HIV. Penyebaran infeksi *tuberkulosis* disebarkan melalui batuk atau bersin penderita (*droplet infecion*) yang terhirup oleh individu yang rentan.

OAT telah terbukti dapat secara langsung mengganggu pengobatan antiretroviral. *Rifampisin* telah terbukti secara signifikan menurunkan konsentrasi serum *protease* dan *reverse transcriptase inhibitor* yang terdapat pada obat antiretroviral. Koinfeksi *tuberkulosis* juga terbukti menyebabkan terjadinya *malabsorpsi* sebagian besar OAT terutama *rifampisin* dan *etambutol* yang menyebabkan kegagalan pengobatan dan resistensi pada kasus MDR-TB.

Pasien yang terinfeksi HIV dengan penderita MDR-TB juga memerlukan pengobatan dengan enam hingga sepuluh obat yang berbeda dalam waktu yang cukup lama kurang lebih selama 1 tahun menyebabkan rentan terjadinya interaksi obat yang merugikan dan ketidakpatuhan pasien akan pengobatan. Selain itu, pasien HIV dan MDR-TB yang lebih mungkin berada di tempat komunitas yang sama, misalnya seperti di negara berkembang dan rumah sakit membuat penderita HIV lebih rentan terkena transmisi penularan MDR-TB.

### Simpulan

Terdapat peningkatan risiko infeksi MDR-TB pada pasien-pasien penderita HIV diakibatkan oleh beberapa hal seperti infeksi HIV yang menyebabkan malabsorpsi OAT seperti *rifampisin* dan *etambutol*, pengobatan yang terlalu banyak menyebabkan ketidakpatuhan pasien terhadap pengobatan, dan kemungkinan penderita HIV dan MDR-TB yang berada di wilayah prevalensi yang sama, seperti di rumah sakit dan lingkungan padat penduduk menyebabkan transmisi MDR-TB lebih mudah terkena pada penderita HIV akibat sistem imun yang melemah.

## Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Tuberculosis. Jenewa: World Health Organization; 2019.
2. World Health Organization. HIV/AIDS. Jenewa: World Health Organization; 2018.
3. Zanoni BC, Gandhi R, Update on Opportunistic Infections in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. Infectious Disease Clinics of North America [internet]. 2014 [disitasi tanggal 11 November 2020]; 28(3): 501-518. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4143780/>
4. World Health Organization. Kajian nasional respon HIV dibidang kesehatan republik Indonesia. Jenewa: World Health Organization; 2017.
5. Nugrahaeni DK, Zaqiya S. The relationship between previous tuberculosis treatment and HIV status with multidrug-resistant tuberculosis. Jurnal Kesehatan Masyarakat [internet]. 2019 [disitasi tanggal 11 November 2020]; 14(3) 347-352. Tersedia dari: <https://journal.unnes.ac.id/nju/index.php/kemas/article/view/14087>
6. Reviono, Kusnanto P, Eko V, Pakiding H, Nurwidasih D. Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB): tinjauan epidemiologi dan faktor risiko efek samping obat anti tuberkulosis. Majalah Kedokteran Bandung [internet]. 2016 [disitasi tanggal 11 November 2020]. 46(4): 189-196. Tersedia dari: [http://journal.fk.unpad.ac.id/index.php/mkb/article/view/336/pdf\\_152](http://journal.fk.unpad.ac.id/index.php/mkb/article/view/336/pdf_152)
7. Naif HM. Pathogenesis of HIV Infection. Infectious Disease Report [internet]. 2016 [disitasi tanggal 10 November 2020]; 6(5):26-30. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3892619/#!po=13.1579>
8. Gory, et.al. HIV-1 envelope–receptor interactions required for macrophage infection and implications for current HIV-1 cure strategies. Journal of Leucocyte Biology [internet]. 2015 [disitasi tanggal 11 November 2020]. 95(1): 71-81. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3868190/>
9. Hunter RL. The pathogenesis of tuberculosis: the early infiltrate of post-primary (adult pulmonary) tuberculosis: a distinct disease entity. Front Immunol [internet]. 2018 [disitasi tanggal 10 November 2020]; 9(1): 1-9. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6156532/>
10. Sharma D, Sarkar D. Pathophysiology of Tuberculosis: an Update Review. Pharma Tutor [internet]. 2018. [disitasi tanggal 21 November 2020]; 6(2): 15-21. Tersedia dari: [https://www.researchgate.net/publication/322835066\\_Pathophysiology\\_of\\_Tuberculosis\\_An\\_Update\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/322835066_Pathophysiology_of_Tuberculosis_An_Update_Review)
11. Mulyadi, Fitrika Y. Hubungan tuberkulosis dengan HIV/AIDS. Jurnal PSIK- FK Unsyiah [internet]. 2011 [disitasi tanggal 10 November 2020]; 2(2):162-166. Tersedia dari: <http://jurnal.unsyiah.ac.id/INJ/article/view/6376>
12. Mesfin, et.al. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Plos One [internet]. 2014 [disitasi tanggal 10 November 2020]; 9(2):1-24. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3885391/>
13. Berhan A, Berhan B, Yizengaw D. A meta-analysis of drug resistant tuberculosis in sub-saharan africa: how strongly associated with previous treatment and HIV co-infection. Ethiopian Journal of Health Sciences [internet]. 2013 [disitasi tanggal 10 November 2020]; 23(3): 271-282. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3847537/>
14. Eldholm, et.al. Impact of HIV co-infection on the evolution and transmission of multidrug-resistant tuberculosis. Elife [internet]. 2016 [disitasi tanggal 11 November 2020] 5(1): 1-19. Tersedia dari: <https://elifesciences.org/articles/16644>
15. Suchindran S, Brouwer ES, Rie AV. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? a systematic review. Plos One [internet]. 2009 [disitasi tanggal 11 november2020]; 4(5):e5561.

Tersedia dari:  
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0005561#s3>