

Efek Proteksi Profilaksis Isoniazid terhadap Infeksi Tuberkulosis pada Pasien HIV di Rumah Sakit Pengayoman Cipinang

Nurfitri Bustamam¹, Indra Setiawan²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran, Jakarta Selatan, Indonesia

²Rumah Sakit Pengayoman, Cipinang, Jakarta Timur, Indonesia

Abstrak

Tuberkulosis (TB) merupakan infeksi oportunistik yang menjadi penyebab utama kematian pada pasien *human immunodeficiency virus* (HIV). Oleh karenanya, perlu upaya pencegahan infeksi TB melalui pemberian profilaksis isoniazid (INH) kepada pasien HIV. Penelitian ini bertujuan untuk memberikan gambaran karakteristik pasien yang mendapat profilaksis INH dan hasil pemberian profilaksis tersebut di RS Pengayoman Cipinang. Metode penelitian yang digunakan adalah desain kohort retrospektif pada pasien HIV yang mulai mendapat profilaksis INH pada tahun 2018–2019. Data diambil dari Ikhtisar Perawatan HIV. Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 46 dari 57 (80,7%) subjek mendapat profilaksis INH lengkap, sementara subjek lainnya ada yang mengalami alergi, *loss of follow up*, pindah, atau meninggal. Subjek mulai mendapat profilaksis INH setelah 3 (0–13) tahun dikonfirmasi terinfeksi HIV. Berdasarkan karakteristiknya, subjek yang mendapat profilaksis INH lengkap sebagian besar adalah laki-laki, berusia 36 (24–54) tahun, berpendidikan Sekolah Menengah Atas (SMA), dan belum menikah. Status kesehatan dan riwayat pengobatan subjek beragam. Sebanyak 71,1% subjek mendapat regimen antiretroviral *fixed-dosed combination*, 87% dengan *adherence* $\geq 95\%$, 39% stadium klinis III, 52,2% dengan *viral load detected*, 15,2% mempunyai riwayat infeksi TB, dan 93,5% tidak mendapat profilaksis kotrimoksasol. Hasil observasi selama setahun menunjukkan tidak ada subjek dengan profilaksis INH lengkap yang terinfeksi TB. Dapat disimpulkan profilaksis INH efektif melindungi subjek dari infeksi TB.

Kata kunci: Pasien *human immunodeficiency virus*, profilaksis isoniazid, tuberkulosis

The Protective Effect of Isoniazid Prophylactic Therapy against Tuberculosis Infection in HIV Patients at Pengayoman Cipinang Hospital

Abstract

Tuberculosis (TB) is the most opportunistic infection and the leading cause of death in human immunodeficiency virus (HIV) patients. Consequently, TB infection must be prevented by providing these patients with isoniazid prophylactic therapy (IPT). This study, therefore, aimed to describe the characteristics of patients administered IPT and the results of this therapy at Pengayoman Cipinang Hospital, using a retrospective cohort design in HIV patients first administered IPT between 2018 and 2019. Data was collected through a review of medical records and a total of 57 participants were selected for the study. According to the results, 46 subjects (80.7%) received complete IPT, while others either experienced allergies, failed to follow-up, moved, or died. The subjects all began IPT after 3 (0 to 13) years of confirmed HIV infection, and based on the respondent characteristics, the majority of subjects administered complete IPT were unmarried men, aged 36 (24–54) years, and with high school education. However, the health status and treatment history of the subjects varied. A total of 71.1% of the subjects received a fixed-dose combination antiretroviral regimen, 87% received with adherence $\geq 95\%$, 39% with clinical stage III, 52.2% with viral load detected, 15.2% had a history of TB infection, while 93.5% did not receive cotrimoxazole prophylaxis. Observations for a year showed none of the subjects with complete IPT were infected with TB. Therefore, IPT was concluded to be effective in protecting HIV patients from TB infection.

Keywords: Isoniazid prophylactic therapy, human immunodeficiency virus patients, tuberculosis

Korespondensi: Nurfitri Bustamam, S.Si., M.Kes., M.Pd.Ked., Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran, Jakarta Selatan, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 12450, Indonesia, *email*: nurfitri.bustamam@upnvj.ac.id

Naskah diterima: 3 November 2020, Diterima untuk diterbitkan: 30 Mei 2021, Diterbitkan: 30 Juni 2021

Pendahuluan

Di Indonesia, jumlah kasus baru terinfeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) terus meningkat. Dilaporkan sebanyak 640.000 orang terinfeksi HIV pada tahun 2018.¹ HIV adalah retrovirus yang menginfeksi sel T CD4 dan makrofag yang merupakan komponen vital sistem imun. Hal tersebut membuat orang dengan HIV/AIDS (ODHA) memiliki sistem imun tubuh yang lemah sehingga mudah terkena infeksi oportunistik. Tuberkulosis (TB) merupakan infeksi oportunistik terbanyak dan menjadi penyebab utama kematian pada ODHA. Diketahui ODHA memiliki risiko 30 kali lebih tinggi untuk terinfeksi TB jika dibandingkan dengan orang tanpa HIV. Ko-infeksi TB sering terjadi pada ODHA dan lebih dari 25% kematian pada ODHA disebabkan oleh TB.² Data tahun 2019 menunjukkan 19.000 ODHA terinfeksi TB dan 4700 kematian ODHA terjadi akibat TB di Indonesia.³

Indonesia merupakan negara nomor dua dengan jumlah kasus TB tertinggi di dunia setelah India, yaitu sebanyak 1.020.000 dengan *incidence rate* 391/100.000 orang.⁴ Infeksi TB menyebar melalui udara ketika orang dengan TB aktif bersin atau batuk. Sebagian besar orang yang terinfeksi basil TB tidak menjadi sakit karena mempunyai sistem imun yang baik. Infeksi TB tanpa menjadi sakit tersebut dikenal sebagai infeksi TB laten. Namun, pada orang yang sistem imunnya menurun misalnya ODHA, infeksi TB laten dengan mudah berkembang menjadi TB aktif. Pada ODHA risiko berkembangnya TB laten menjadi TB aktif adalah 21 kali lebih tinggi dibandingkan orang tanpa HIV.³

Mycobacterium tuberculosis yang masuk ke alveolus akan difagosit oleh makrofag alveolus. Respons imun bawaan dan adaptif bekerjasama dalam membentuk granuloma. Granuloma adalah struktur yang terdiri dari makrofag, limfosit, sel dendritik, neutrofil, dan sering disertai nekrosis di tengahnya.

Struktur ini berfungsi untuk menahan *M. tuberculosis* dan menghambat replikasinya. HIV bereplikasi di dalam CD4 dan makrofag yang telah teraktivasi. Sel-sel tersebut merupakan komponen utama granuloma yang juga merupakan situasi yang ideal bagi HIV untuk bereplikasi. Meningkatnya *viral load* (VL) HIV pada jaringan yang terlibat dapat menyebabkan gangguan keseimbangan antara fungsi granuloma dan pertumbuhan bakteri. Terganggunya struktur atau fungsi granuloma akan menyebabkan menurunnya kemampuan granuloma dalam menahan *M. tuberculosis*, sehingga meningkatkan replikasi dan pertumbuhan bakteri. Terganggunya fungsi granuloma pada ODHA disebabkan oleh beberapa proses yang tumpang tindih, di antaranya meningkatnya VL pada jaringan yang terlibat, dan penurunan jumlah CD4 disertai dengan gangguan fungsi makrofag.⁵

HIV menyebabkan deplesi sel T CD4 yang berkontribusi terhadap kerentanan seseorang terhadap infeksi TB, karena sel limfosit T sangat penting dalam mengontrol TB. Rendahnya nilai CD4 akan meningkatkan risiko terjadinya infeksi akut dan reaktivasi TB pada pasien HIV. Selain jumlahnya menurun, infeksi HIV juga membuat sel CD4 dan CD8 menjadi abnormal. Kerentanan ODHA terhadap infeksi HIV bahkan terjadi sebelum kadar CD4 <500 sel/ μ L. Beberapa mekanisme yang memfasilitasi terjadinya infeksi TB pada ODHA adalah: 1) HIV menyebabkan peningkatan jumlah reseptör (*up-regulation*) *M. tuberculosis* pada makrofag, 2) HIV memanipulasi kemampuan bakterisidal makrofag, dan 3) HIV menurunkan kemampuan apoptosis makrofag yang dimediasi oleh TNF sehingga memfasilitasi *survival* *M. tuberculosis*.^{6,7}

Ko-infeksi TB-HIV juga mempercepat progresivitas HIV yang awalnya asimptomatis menjadi stadium AIDS hingga kematian. Hasil penelitian menunjukkan VL pada pasien HIV koinfeksi TB meningkat enam hingga tujuh

kali dibandingkan HIV tanpa TB. Hal ini mengakibatkan perkembangan HIV menjadi AIDS lebih cepat. *M. tuberculosis* terbukti meningkatkan replikasi HIV-1 di dalam sel T, makrofag dan sel dendritik yang terinfeksi serta di dalam makrofag alveolar dan limfosit dari pasien HIV pada penelitian *ex vivo*. Dapat disimpulkan bahwa peningkatan kejadian TB pada ODHA disebabkan oleh dua hal, yaitu reaktivasi TB laten dan peningkatan kerentanan terhadap infeksi *M. tuberculosis*.⁷

Sejak tahun 1998, *World Health Organization* (WHO) dan *The Joint United Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) telah merekomendasikan pemberian *Isoniazid (INH) Preventive Therapy* atau profilaksis INH sebagai tindakan preventif untuk mencegah infeksi TB pada ODHA. Tindakan preventif tersebut merupakan intervensi penting bagi kesehatan masyarakat, terutama di negara dengan kasus TB dan HIV yang tinggi.⁸ Isoniazid (INH) digunakan sebagai profilaksis infeksi TB pada pasien HIV karena INH relatif murah dan bersifat bakterisid terhadap bakteri ekstraseluler dan intraseluler. Pada infeksi TB laten, beban kuman yang kecil memungkinkan cukup dengan pemberian monoterapi INH saja.⁹ INH merupakan *prodrug* dan akan diaktivasi oleh katalase bakterial. Setelah diaktivasi, INH akan menghambat sintesis asam mikolik yang merupakan komponen esensial dinding sel *Mycobacterium*.¹⁰

Hasil penelitian kohort retrospektif di Kenya menunjukkan hanya 0,6% dari 3712 pasien HIV yang mendapat profilaksis INH lengkap mengalami infeksi TB.¹¹ Penelitian serupa di Tanzania menunjukkan *incidence rate* infeksi TB pada pasien yang mendapat profilaksis INH 48% lebih rendah apabila dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapat profilaksis INH.¹² Hasil ini diperkuat dengan penelitian lain yang menunjukkan *incidence rate* infeksi TB pada pasien yang mendapat profilaksis INH sebesar 0,21/100 orang/tahun, sedangkan pada pasien yang tidak

mendapat profilaksis INH sebesar 7,18/100 orang/tahun. Disimpulkan profilaksis INH secara signifikan mengurangi insiden infeksi TB sebesar 96,3% dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapat profilaksis INH.¹³

Rumah Sakit (RS) Pengayoman Cipinang merupakan rumah sakit rujukan di Jakarta Timur khususnya di lingkungan Kementerian Hukum dan Hak Asasi Manusia dalam kasus HIV/AIDS. Pemberian profilaksis INH pada pasien HIV di RS Pengayoman Cipinang mulai dilakukan pada bulan Mei 2018. Oleh karenanya, peneliti tertarik untuk mengevaluasi pemberian profilaksis INH pada pasien HIV di RS Pengayoman, Cipinang. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan karakteristik pasien HIV yang mendapat profilaksis INH dan gambaran hasil akhir pemberian profilaksis INH tersebut serta efektivitasnya dalam melindungi pasien HIV dari infeksi TB selama satu tahun setelah mendapat profilaksis INH lengkap.

Metode

Penelitian dilakukan di RS Pengayoman Cipinang, Jakarta Timur pada bulan Oktober 2020. Penelitian menggunakan desain kohort retrospektif. Setelah mendapat persetujuan etik (*ethical approval*) dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta (Surat Nomor: 2784/IX/2020/KEPK), data pasien diambil dari ikhtisar keperawatan HIV.

Populasi penelitian ini adalah pasien HIV yang tercatat di rekam medis RS Pengayoman Cipinang antara tahun 2018–2020. Kriteria inklusi subjek penelitian adalah pasien HIV berusia lebih dari 18 tahun yang mulai mendapat profilaksis INH pada tahun 2018–2019. Pasien dengan riwayat ketergantungan alkohol dan alergi terhadap obat antiretroviral (ARV) dieksklusi dari penelitian.

Selain profilaksis INH, risiko terinfeksi TB diketahui semakin meningkat pada pasien

HIV dengan stadium WHO III/IV, kadar CD4 kurang dari 350 cells/ μ L dan mengalami infeksi oportunistik lain.¹⁴ Oleh karena jumlah pasien yang mengikuti program profilaksis INH di RS Pengayoman sedikit, pada penelitian ini subjek tidak ditentukan dengan mempertimbangkan variabel perancu tersebut.

Besar sampel penelitian ini adalah semua data pasien yang memenuhi kriteria penelitian. Analisis univariat dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 17.0 untuk menggambarkan distribusi data dari subjek yang mendapat profilaksis INH, berupa: 1) Karakteristik subjek mencakup jenis kelamin, usia, pendidikan, status pekerjaan, status pernikahan, faktor risiko, pengawas minum obat, regimen ARV dan tingkat kepatuhannya, stadium klinis HIV, CD4 dan VL, 2) Hasil pemberian profilaksis INH: lengkap, gagal selama pemberian profilaksis INH, gagal setelah pemberian profilaksis INH, pindah, meninggal, atau mengalami alergi/efek samping berat, dan 3) Deskripsi data/kejadian TB setelah subjek mendapat profilaksis INH lengkap.

Riwayat kesehatan subjek dicatat sejak mulai mendapatkan profilaksis INH hingga setahun setelah subjek mendapat profilaksis INH lengkap. Riwayat kesehatan subjek diambil dari ikhtisar keperawatan HIV yang berisi data tatalaksana dan hasil pemeriksaan pada saat subjek datang untuk kontrol.

Hasil

Kunjungan pasien HIV ke RS Pengayoman rata-rata per-bulan pada tahun 2018 sebanyak 121 orang. Jumlah kunjungan meningkat menjadi 146 orang/bulan pada tahun 2019. Di RS Pengayoman, program pemberian profilaksis INH diberikan kepada pasien HIV dengan kriteria sebagai berikut: *adherence antiretroviral* (ARV) minimal 80%, tidak sakit TB berdasarkan skrining gejala, hasil pemeriksaan sputum dan rontgen, serta

tanpa kontraindikasi profilaksis INH, yaitu gangguan fungsi hati (SGOT/SGPT $>3x$ batas normal/ikterus), memiliki gejala neuropati perifer berat, ketergantungan terhadap alkohol, ada riwayat alergi INH, dan riwayat monoresisten/poliresisten/TB *Multi Drug Resistant* (MDR). Terdapat 67 pasien yang sesuai dengan kriteria, tetapi hanya 57 pasien yang mengikuti program pemberian profilaksis INH.

Di RS Pengayoman, profilaksis INH diberikan dengan dosis 300 mg ditambah vitamin B6 25 mg setiap hari selama 6 bulan. Pemantauan pemberian profilaksis INH dilakukan setiap bulan selama 6 bulan. Tujuan pemantauan selama pemberian profilaksis INH adalah untuk memastikan agar pasien minum obat secara teratur dan mengetahui efek samping secara dini. Hal yang dipantau selama pemberian profilaksis INH adalah 1) gejala/keluhan yang mengarah kepada sakit TB, antara lain demam, keringat malam dan berat badan menurun, 2) efek samping INH berupa gatal, ruam kulit, gejala neuropati perifer, misalnya baal dan kesemutan, serta 3) gejala hepatotoksik.

Hasil akhir pemberian profilaksis INH adalah sebanyak 46 dari 57 (80,7%) pasien mendapat profilaksis INH lengkap. Pasien lainnya ada yang mengalami alergi, *loss of follow up*, pindah, atau meninggal (Tabel 1).

Sebanyak 21 subjek mulai mendapatkan profilaksis INH pada tahun 2018 dan 25 subjek pada tahun 2019. Subjek mulai mendapatkan profilaksis INH setelah 3 (0–13) tahun dikonfirmasi terinfeksi HIV. Berdasarkan karakteristiknya, pasien yang mendapat profilaksis INH lengkap sebagian besar laki-laki, berusia 36 (24–54) tahun dengan pendidikan SMU, 52,2% belum menikah, 69,6% bekerja, 47,8% faktor risiko NAPZA suntik, dan 52,2% tidak mempunyai pengawas minum obat (PMO) (Tabel 2).

Berdasarkan riwayat pengobatan dan status kesehatan didapatkan sebanyak 71,1%

Tabel 1 Hasil Akhir Pemberian Profilaksis INH

Hasil	Jumlah (N)	Percentase (%)
Lengkap	46	80,7
Alergi	3	5,3
<i>Loss of follow up</i>	6	10,5
Pindah	1	1,75
Meninggal	1	1,75
Total	57	100

subjek mendapatkan regimen antiretroviral *fixed-dosed combination* (FDC) yang terdiri dari Tenofovir, Lamivudin, dan Efavirenz (TDF+3TC+EFV), 87% dengan *adherence* $\geq 95\%$, 39% stadium klinis III, 52,2% dengan VL *detected*, 15,2% ada riwayat infeksi TB selama terapi ARV sebelumnya, dan 93,5% tidak mendapatkan profilaksis kotrimoksasol (Tabel 3). Data Ikhtisar Keperawatan HIV menunjukkan tidak ada pasien yang terinfeksi TB setelah satu tahun mendapat profilaksis INH lengkap.

Tabel 2 Karakteristik Subjek yang Mendapat Profilaksis INH Lengkap di RS Pengayoman Tahun 2018-2019

Karakteristik	Jumlah (N)	Percentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	41	89,1
Perempuan	5	10,9
Usia	36 (24–54) tahun	
Pendidikan		
Sekolah Dasar	4	8,7
Sekolah Menengah Pertama	6	13,0
Sekolah Menengah Atas	26	56,5
Perguruan Tinggi	10	21,7
Status Pernikahan		
Menikah	18	39,1
Belum menikah	24	52,2
Janda/duda	4	8,7
Status Pekerjaan		
Tidak bekerja	14	30,4
Bekerja	32	69,6
Faktor Risiko		
Heteroseksual	10	21,7
Homoseksual	9	19,6
Biseksual	1	2,2
NAPZA suntik	22	47,8
Lain-lain	4	8,7
Pengawas Minum Obat		
Tidak ada	24	52,2
Istri/suami	7	15,2
Ibu/ayah	6	13,0
Adik/kakak	5	10,9
Teman	4	8,7

Pembahasan

WHO merekomendasikan profilaksis INH selama 6 bulan untuk ODHA.¹ Pada daerah dengan insidens TB yang tinggi, ODHA dengan tes tuberkulin positif atau tidak diketahui, direkomendasikan untuk mendapatkan profilaksis INH lebih lama, yaitu 36 bulan.² Hasil penelitian menunjukkan bahwa profilaksis INH lebih bermanfaat mencegah sakit TB bagi pasien HIV dengan tuberkulin positif dibandingkan pasien HIV

dengan tuberkulin negatif.¹⁵

Hasil sebuah penelitian di Bostwana yang membandingkan pemberian profilaksis INH selama 6 dan 36 bulan menunjukkan perpanjangan durasi pemberian profilaksis INH sekunder lebih efektif untuk mencegah TB, terutama bagi pasien yang tuberkulinnya positif.¹⁶ Hasil serupa menunjukkan bahwa pemberian profilaksis INH selama 12 bulan dapat menurunkan insidens TB sebesar 91% (RR 0,09; 95%CI 0,04–0,21), sedangkan pemberian selama 6 bulan hanya menurunkan insidens sebesar 63% (RR 0,37; 95%CI 0,26–0,52).¹⁷ Di RS Pengayoman, tidak dilakukan tes tuberkulin sebelum pasien HIV mendapatkan profilaksis INH. Pasien HIV yang memenuhi kriteria mendapat profilaksis INH selama 6 bulan.

Hasil akhir pemberian profilaksis INH pada penelitian ini adalah sebanyak 46 dari 57 pasien (80,7%) mendapatkan profilaksis INH lengkap, meskipun sebagian besar pasien (52,2%) tidak mempunyai PMO. Hal tersebut menunjukkan keberhasilan tenaga medis RS Pengayoman dalam menjalankan program, memberi edukasi, dan memantau, sehingga sebagian besar pasien mendapatkan profilaksis INH lengkap. Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian di Kamboja, sebanyak 348 dari 445 pasien (78%) mendapat profilaksis INH lengkap.¹⁸

Pada penelitian ini, didapatkan sebanyak 3 pasien (5,35%) mengalami alergi berupa ruam kulit (Tabel 1). Hasil penelitian ini membuktikan bahwa *adverse event* pada pemberian profilaksis INH relatif kecil.

Tabel 3 Riwayat Pengobatan dan Status Kesehatan Pasien dengan Profilaksis INH Lengkap

Riwayat/Status	N (%)
Regimen Antiretroviral¹⁾	
FDC (TDF+3TC+EFV)	33 (71,7)
Bukan FDC	13 (28,3)
Adherence terhadap Antiretroviral	
>95%	40 (87,0)
80–95%	6 (13,0)
Stadium Klinis WHO	
I	12 (26,1)
II	11 (23,9)
III	18 (39,1)
IV	5 (10,9)
Viral Load (VL)²⁾	
Undetected (<40 copies/µL)	12 (26,1)
Detected	24 (52,2)
Belum diperiksa	10 (21,7)
CD4	
Tidak diperiksa	26 (56,5%)
≥200 sel/µL	18 (39,1%)
<200 sel/µL	2 (4,4%)
Riwayat Terinfeksi TB saat Mendapat Antiretroviral	
Pernah	7 (15,2)
Tidak Pernah	39 (84,8)
Mendapat Profilaksis Kotrimoxazol³⁾	
Ya	3 (6,5)
Tidak	43 (93,5)

Keterangan: 1) *Fixed-dose combination* yang diberikan berupa Tenofovir+Lamivudin+Efavirenz (TDF+3TC+EFV); 2) Pemeriksaan VL dilakukan pada bulan ke-6 dan 12 sejak memulai antiretroviral, dan selanjutnya setiap 12 bulan untuk memantau keberhasilan terapi. Namun, karena keterbatasan dilakukan berdasarkan skala prioritas; 3) Profilaksis kotrimoksasol merupakan pencegahan primer terhadap infeksi toksoplasmosis dan pneumonia pneumocystis jirovecii dan hanya diberikan pada pasien dengan CD4 <200 sel/µL, pasien HIV stadium klinis III atau IV, terinfeksi TB baru atau berulang pada saat mendapat antiretroviral.

Penelitian di Afrika Selatan pada 24.221 pasien menunjukkan hanya 130 pasien (0,54%) yang mengalami *adverse event* pada pemberian profilaksis INH. Pada penelitian tersebut, diperoleh 61 pasien (0,25%) ruam kulit, 50 pasien (0,21%) neuropati perifer, 17 pasien (0,07%) hepatotoksik, dan 4 pasien (0,02%) kejang.¹⁹ Sebaliknya, pada penelitian di Kamboja didapatkan 48 dari 214 pasien (22%) mengalami hepatotoksitas/ruam kulit. Diduga tingginya kasus toksitas pada penelitian tersebut berkaitan dengan rendahnya kadar CD4 pada pasien. Perlu penelitian lanjutan apakah penundaan waktu pemberian profilaksis INH hingga kadar CD4 meningkat dapat menurunkan kejadian toksitas profilaksis INH.¹⁸

Pada penelitian ini, terdapat 7 dari 46 pasien (15,2%) dengan riwayat infeksi TB pada terapi ARV sebelumnya. Pasien tersebut tidak mengalami rekurensi TB setelah setahun mendapatkan profilaksis INH. Berdasarkan penelitian sebelumnya, diketahui bahwa setelah sembuh dari TB, ODHA tetap berisiko mengalami rekurensi sakit TB, terutama di area dengan prevalensi TB tinggi. Rekurensi TB didapatkan pada 24,4 kasus per-100 orang dengan HIV positif per-tahun (95% CI, 17,2–34,8) dan 4,3 kasus per-100 orang dengan HIV negatif per-tahun.²⁰ Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa pemberian profilaksis INH efektif menurunkan insidens rekurensi TB pada ODHA.²¹

Hasil meta-analisis sejumlah penelitian kohort di Ethiopia menunjukkan insidens TB sebesar 3,79% (95%CI; 2,03–5,55%) pada pasien HIV yang mendapatkan profilaksis INH, sedangkan pasien yang tidak mendapat profilaksis INH sebesar 16,32% (95%CI; 11,57–21,06%). Profilaksis INH dapat menurunkan insidens TB sebesar 74%, dengan *risk ratio* (RR) 0,26 (95%CI; 0,16–0,43%) dibandingkan dengan yang tidak mendapat profilaksis INH.¹⁷ Penelitian pada 68.378 pasien HIV positif di Sub Sahara Afrika

menunjukkan *incidence rate* TB pasien yang mendapat profilaksis INH 48% lebih rendah dibandingkan *incidence rate* pasien yang tidak mendapatkan profilaksis INH.¹² Hasil penelitian kohort di Brazil selama 7 tahun pada 1954 pasien HIV dengan tuberkulin positif menunjukkan insidens TB sebesar 0,53 per 100 orang per tahun pada pasien yang mendapat profilaksis isoniazid lengkap dan 6,52 per 100 orang per tahun pada yang tidak mendapat profilaksis isoniazid lengkap (*adjusted hazard ratio* 0,17; 95%CI 0,11–0,25). Insidens TB yang digambarkan dalam bentuk Nelson–Aalen plots menunjukkan risiko yang konstan selama 7 tahun. Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian profilaksis INH dapat melindungi pasien HIV terhadap infeksi TB dalam jangka panjang.²²

Berdasarkan panduan di Indonesia, pemberian profilaksis INH akan diulang kembali pada pasien HIV setelah tiga tahun.²³ Pada penelitian ini, terdapat 24 pasien (52,2%) dengan VL *detected* (>40 copies/µL) (Tabel 3). Hal ini perlu menjadi perhatian karena HIV akan menyebabkan deplesi sel CD4 sehingga meningkatkan kerentanan pasien terhadap infeksi TB. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa HIV meningkatkan jumlah reseptor *M. tuberculosis* pada makrofag, memanipulasi kemampuan bakterisidal makrofag, dan menurunkan kemampuan apoptosis makrofag.^{6,7} Oleh karenanya, VL pasien perlu diusahakan menjadi *undetected* dengan cara meningkatkan *adherence* dan menggunakan regimen ARV yang tepat. Hasil penelitian di RS Pengayoman Cipinang menunjukkan *virologic failure* (VL>400 copies/µL) terjadi pada 1,8% pasien dengan *adherence* baik ($\geq 95\%$), 75% pasien dengan *adherence* cukup (80–95%) dan 100% pasien dengan *adherence* kurang (<80%).²⁴ Diharapkan risiko sakit TB tahun ke-2 dan ke-3 pada pasien HIV dengan *adherence* ARV yang baik dapat ditekan.

Hasil penelitian menunjukkan faktor yang

berhubungan dengan insidens TB adalah laki-laki, stadium klinis WHO III dan IV, berat badan *underweight*, *overweight*, dan *obese*. Sebaliknya pasien dengan CD4 lebih dari 200 sel/ μ L memiliki risiko rendah sakit TB.¹² Pada penelitian ini, diketahui sejumlah pasien berisiko tinggi sakit TB, yaitu 11 pasien (23,9%) stadium III, 18 pasien (39,1%) stadium IV, dan 2 pasien (4,4%) dengan CD4 < 200 sel/ μ L (Tabel 3). Namun, pasien tersebut tidak ada yang sakit TB setelah setahun mendapat profilaksis INH lengkap. Hal ini membuktikan bahwa profilaksis INH efektif melindungi pasien, bahkan pada pasien yang berisiko tinggi.

Pada penelitian ini, didapatkan hanya 57 pasien HIV yang mendapat profilaksis INH. Jumlah tersebut relatif kecil dibandingkan dengan jumlah pasien HIV yang diketahui berdasarkan rata-rata kunjungan pasien per-bulannya ke RS Pengayoman, yaitu 121 orang pada tahun 2018 dan 146 orang pada tahun 2019. Di Indonesia, didapatkan pula data hanya 12% ODHA yang mendapat profilaksis INH pada tahun 2019.³ Hal yang sama juga dilaporkan pada penelitian di Ethiopia yang menunjukkan cakupan pemberian profilaksis INH pada ODHA hanya 20%. Terdapat sejumlah rintangan yang dihadapi untuk memberikan profilaksis INH pada ODHA, antara lain: ketersediaan INH, penerimaan oleh ODHA, ketakutan akan efek samping obat, dan kurangnya edukasi pada tenaga kesehatan tentang pemberian INH pada ODHA.²⁵ Tantangan lain adalah persepsi tenaga kesehatan yang salah bahwa INH akan menimbulkan resistensi karena skrining TB aktif hanya berdasarkan gejala, efek proteksi profilaksis INH rendah di daerah dengan insidens TB tinggi, dan pemberian INH akan meningkatkan efek samping pada ODHA.²⁶ Dengan demikian, perlu dilakukan sejumlah upaya di Indonesia khususnya di RS Pengayoman agar pemberian profilaksis INH dapat menjaring lebih banyak pasien HIV.

Pada penelitian ini, terdapat beberapa keterbatasan, yaitu: 1) tidak ada kelompok kontrol karena hanya ada sedikit (10 orang) pasien HIV dengan kriteria sebanding dengan pasien yang mulai mendapat profilaksis INH pada tahun 2018–2019, 2) jumlah subjek dalam penelitian ini relatif sedikit (57 orang) dan tidak ada data pemeriksaan kadar CD4 dari 26 subjek (56,5%) tersebut, sehingga tidak dapat dianalisis lebih lanjut kaitannya dengan terapi ARV (FDC atau non-FDC) dengan risiko terinfeksi TB.

Simpulan

RS Pengayoman Cipinang berhasil merawat 57 pasien HIV untuk mendapat profilaksis INH pada tahun 2018–2019. Sebanyak 46 pasien (80%) mendapatkan profilaksis INH lengkap dan tidak ada pasien tersebut yang sakit TB setahun setelahnya. Dapat disimpulkan bahwa profilaksis INH efektif melindungi subjek dari infeksi TB. Perlu dilakukan sejumlah upaya agar pemberian profilaksis INH dapat merawat lebih banyak pasien disertai upaya untuk memperkecil pasien yang *loss follow up*.

Pendanaan

Artikel penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. UNAIDS. UNAIDS country Indonesia: Overview. [diunduh 31 Oktober 2020]. Tersedia dari: <https://www.unaids.org/en/>

- regionscountries/countries/indonesia
- 2. World Health Organization. Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB- and HIV-prevalence settings—Update 2015 [diunduh 31 Oktober 2020]. Tersedia dari: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/174052/9789241508872_eng.pdf?sequence=1
 - 3. World Health Organization. Global TB report 2020 [diunduh 31 Oktober 2020]. Tersedia dari: [https://www.who.int/tb/features_archive/indonesia_11apr18.pdf?ua=1](https://www.who.int/docs/default-source/hq-tuberculosis/global-tuberculosis-report-2020/country-profile-2020-final-web-min.pdf?sfvrsn=b4137a1c_0)
 - 4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Current status of integrated community based TB service delivery and the Global Fund work plan to find missing TB cases [diunduh 31 Oktober 2020]. Tersedia dari: https://www.who.int/tb/features_archive/indonesia_11apr18.pdf?ua=1
 - 5. Diedrich CR, Flynn JL. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: How does HIV-1 exacerbate tuberculosis? *Infect Immun.* 2011;79(4):1407–17. doi: 10.1128/IAI.01126-10
 - 6. Pawlowski A, Jansson M, Sköld M, Rottenberg ME, Källenius G. Tuberculosis and HIV co-infection. *PLoS Pathog.* 2012;8(2):e1002464. doi: 10.1371/journal.ppat.1002464
 - 7. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Kallenius G. Tuberculosis and HIV coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(7):a017871. doi: 10.1101/cshperspect.a017871
 - 8. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings [diunduh 31 Oktober 2020]. Tersedia dari: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789241500708_eng.pdf?jsessionid=A11768E665C825EBAFEF5D7CD7C8D0BF?sequence=1
 - 9. Sharma SK, Mohan A, Kadhiravan T. HIV-TB co-infection: Epidemiology, diagnosis & management. *Indian J Med Res.* 2005;121(4):550–67.
 - 10. Vilchèze C, Jacobs Jr. WR. The isoniazid paradigm of killing, resistance, and persistence in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Mol Biol.* 2019;431(18):3450–61. doi: 10.1016/j.jmb.2019.02.016
 - 11. Karanja M, Kingwara L, Owiti P, Kirui E, Ngari F, Kiplimo R, et al. Outcomes of isoniazid preventive therapy among people living with HIV in Kenya: A retrospective study of routine health care data. *PLoS One.* 2020;15(12):e0234588. doi: 10.1371/journal.pone.0234588
 - 12. Sabasaba A, Mwambi H, Somi G, Ramadhani A, Mahande MJ. Effect of isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence and associated risk factors among HIV infected adults in Tanzania: A retrospective cohort study. *Medical and Health Sciences* 1117 Public Health and Health Services. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):62. doi: 10.1186/s12879-019-3696-x
 - 13. Semu M, Fenta TG, Medhin G, Assefa D. Effectiveness of isoniazid preventative therapy in reducing incidence of active tuberculosis among people living with HIV/AIDS in public health facilities of Addis Ababa, Ethiopia: A historical cohort study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):1–9. doi: 10.1186/s12879-016-2109-7
 - 14. Assebe LF, Reda HL, Wubeneh AD, Lerebo WT, Lambert SM. The effect of isoniazid preventive therapy on incidence of tuberculosis among HIV-infected clients under pre-ART care, Jimma, Ethiopia: A

- retrospective cohort study. *BMC Public Health.* 2015;15(1):346. doi: 10.1186/s12889-015-1719-0
15. Ayele HT, van Mourik MSM, Debray TPA, Bonten MJM. Isoniazid prophylactic therapy for the prevention of tuberculosis in HIV infected adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142290. doi: 10.1371/journal.pone.0142290
 16. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377(9777): 1588-98. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60204-3
 17. Geremew D, Endalamaw A, Negash M, Eshetie S, Tessema B. The protective effect of isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV positive patients receiving ART in Ethiopian settings: A meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):405. doi: 10.1186/s12879-019-4031-2
 18. van Griensven J, Choun K, Chim B, Thai S, Lorent N, Lynen L. Implementation of isoniazid preventive therapy in an HIV clinic in Cambodia: High rates of discontinuation when combined with antiretroviral therapy. *Trop Med Int Heal.* 2015;20(12):1823–31. doi: 10.1111/tmi.12609
 19. Grant AD, Mngadi KT, Van Halsema CL, Luttig MM, Fielding KL, Churchyard GJ. Adverse events with isoniazid preventive therapy: Experience from a large trial. *AIDS.* 2010;24(5):S29–36. doi: 10.1097/01.aids.0000391019.10661.66
 20. Glynn JR, Murray J, Bester A, Nelson G, Shearer S, Sonnenberg P. High rates of recurrence in HIV-infected and HIV-uninfected patients with tuberculosis. *J Infect Dis.* 2010;201(5):704–11. doi: 10.1086/650529
 21. Bruins WSC, van Leth F. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: A systematic review. *Infect Dis.* 2017;49(3):161–9. doi: 10.1080/23744235.2016.1262059
 22. Golub JE, Cohn S, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, et al. Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: The TB/HIV in Rio (THRio) study. *Clin Infect Dis.* 2015;60(4):639–45. doi: 10.1093/cid/ciu849
 23. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Subdirektorat TB dan subdirektorat AIDS. Petunjuk teknis pengobatan pencegahan dengan isoniazid untuk ODHA. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
 24. Auliannissa S, Bustamam N, Ningsih SR. The adherence to fixed-dose combination antiretroviral therapy and viral load in HIV patients. *Mutiara Med J Kedokt dan Kesehat.* 2020;20(1):21–6. doi: 10.18196/mm.200137
 25. Teklay G, Teklu T, Legesse B, Tedla K, Klinkenberg E. Barriers in the implementation of isoniazid preventive therapy for people living with HIV in Northern Ethiopia: A mixed quantitative and qualitative study. *BMC Public Health.* 2016;16(1):840. doi: 10.1186/s12889-016-3525-8
 26. Kagujje M, Mubiana ML, Mwamba E, Muyoyeta M. Implementation of isoniazid preventive therapy in people living with HIV in Zambia: Challenges and lessons. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1329. doi: 10.1186/s12889-019-7652-x