

**FAKTOR RISIKO TERJADINYA KOINFEKSI TUBERKULOSIS PARU
PADA PASIEN HIV/AIDS DI RSUD KRMT WONGSONEGORO
SEMARANG**

**Studi pada Penderita Koinfeksi Tuberkulosis Paru-HIV di Rumah Sakit
KRMT Wongsonegoro Semarang**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Immanuel Lilik Mulyanto

30101507469

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG

SKRIPSI
FAKTOR RISIKO TERJADINYA KOINFEKSI TUBERKULOSIS PARU
PADA PASIEN HIV/AIDS DI RSUD KRMT WONGSONEGORO SEMARANG
Studi Terhadap Pasien HIV/AIDS Koinfeksi TB Paru di RSUD KRMT
Wongsonegoro

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Immanuel Lilik Mulyanto

30101507469

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji pada
 tanggal 21 Maret 2022
 dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



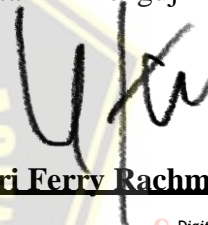
dr. Lusito, Sp.PD-KGH

Pembimbing II



dr. Mochammad Soffan, MH.Kes

Anggota Tim Penguji



dr. Tri Ferry Rachmatullah, Sp.PD



Putri Rokhima A. S.Psi, MHPSY

Digitally signed by Putri R Ayuningtyas
 DN: cn=Putri R Ayuningtyas, o=Universitas
 Islam Sultan Agung, ou=Faculty of Medicine,
 email=putrir.ayuningtyas@unissula.
 ac.id, c=ID
 Adobe Acrobat Reader version:

Semarang,

Fakultas Kedokteran Universitas Islam
 Sultan Agung Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp. KE

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **Immanuel Lilik Mulyanto**

NIM : **30101507469**

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul :

**FAKTOR RISIKO TERJADINYA KOINFEKSI TUBERKULOSIS PARU
PADA PASIEN HIV/AIDS DI RSUD KRMT WONGSONEGORO
SEMARANG**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang 21 Maret 2022

A handwritten signature in black ink is written over a 20,000 Indonesian postage stamp. The stamp features a portrait of a man and the text '20 METERAI TEMPEL' and 'FA545AJX017204510'.

Immanuel Lilik Mulyanto

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Segala puji syukur kepada Allah SWT. yang telah melimpahkan rahmat, karunia, dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul “FAKTOR RISIKO TERJADINYA KOINFEKSI TUBERKULOSIS PARU PADA PASIEN HIV/AIDS DI RSUD KRMT WONGSONEGORO SEMARANG” dalam rangka memenuhi sebagian persyaratan mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Shalawat dan salam tetap tercurahkan kepada junjungan Nabi Muhammad SAW. beserta keluarga, sahabat, dan para pengikutnya yang senantiasa menegakkan sunahnya.

Dengan terselesaikannya skripsi ini, terbuka kesempatan bagi penulis untuk menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada mereka yang telah membantu tersusunnya skripsi ini. Ucapan terima kasih penulis haturkan kepada :

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF. S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Lusito, Sp.PD. dan dr. Mochammad Soffan, MH.Kes. selaku dosen pembimbing yang telah sabar memberikan bimbingan dan pengarahan dalam menyelesaikan skripsi ini
3. dr. Tri Ferry Rachmatullah, Sp.PD. dan Putri Rokhima Ayuningtyas, S.Psi . MHSPY selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan dan pengarahan dalam menyelesaikan skripsi ini.
4. Kedua orang tua saya bapak, ibu dan kakak serta keluarga besar yang senantiasa telah memberikan doa, semangat, dan dukungan baik secara moral, material maupun spiritual dengan penuh kasih sayang dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. RSUD KRMT Wongsonegoro kota Semarang dan staff bagian rekam medis yang telah membantu serta mendukung dalam menyelesaikan penelitian ini.

6. Teman-teman sejawat FK UNISSULA angkatan 2015, serta pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang senantiasa mendukung dan memotivasi dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Karena itu penulis sangat berterima kasih atas kritik dan saran yang bersifat membangun. Besar harapan skripsi ini dapat bermanfaat bagi masyarakat dan menjadi salah satu sumbangan bagi dunia ilmiah dan kedokteran.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, 11 Juni 2022

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GRAFIK.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	6
1.4.2 Manfaat Praktis.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 HIV/AIDS	7
2.1.1. Patofisiologi.....	7
2.1.2. Penegakan Diagnosis HIV/AIDS.....	10
2.2. Tuberkulosis	11
2.2.1. Patofisiologi.....	11
2.2.2. Penegakan Diagnosis Tuberkulosis paru.....	13

2.3. Faktor Risiko Terjadinya Koinfeksi Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV/AIDS.....	15
2.4. Kerangka Teori.....	19
2.5. Kerangka Konsep.....	19
2.6. Hipotesis.....	20
2.6.1. Hipotesis Umum	20
2.6.2. Hipotesis Khusus	20
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	21
3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	21
3.2. Variabel dan Definisi Operasional.....	21
3.2.1. Variabel dalam Penelitian.....	21
3.2.2. Definisi Operasional dalam Penelitian.....	22
3.3. Populasi dan Sampel.....	25
3.3.1. Populasi Target	26
3.3.2. Populasi Terjangkau.....	26
3.3.3. Sampel.....	27
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian	28
3.4.1. Rekam Medis	28
3.5. Cara Penelitian.....	28
3.5.1. Perencanaan.....	28
3.5.2. Pengambilan Sampel.....	29
3.5.3. Pengumpulan Data	29
3.5.4. Pengolahan Data	29
3.5.5. Pelaporan	29
3.6. Alur Penelitian.....	30
3.7. Tempat dan Waktu.....	31

3.7.1. Tempat Penelitian	31
3.7.2. Waktu Penelitian.....	31
3.8. Analisis Data	31
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	32
4.1. Hasil Penelitian.....	32
4.2. Data Deskriptif	32
4.3. Data Analisis	38
4.4. Pembahasan.....	40
4.4.1. Jenis Kelamin.....	40
4.4.2. Usia	41
4.4.3. Status Pernikahan.....	42
4.4.4. Status Pekerjaan.....	43
4.4.5. Riwayat Merokok.....	44
4.4.6. Jumlah CD4+	45
4.4.7. Kadar hb	46
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	47
5.1. Kesimpulan	47
5.2. Saran	49
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN	52



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Gejala Mayor dan Minor Infeksi HIV/AIDS.....	10
Tabel 2.2. Tabel 2. Faktor-Faktor yang Berpengaruh Terhadap Infeksi <i>M. tuberculosis</i>	12
Tabel 3.1. Kadar Haemoglobin untuk Mendiagnosis Anemia	18
Tabel 4.1. Analisis faktor risiko yang memungkinkan terjadinya tuberkulosis paru.....	37



DAFTAR GRAFIK

Gambar 4.1. Distribusi Jenis Kelamin Pada Pasien HIV/AIDS Dengan Koinfeksi Tuberkulosis Paru.	32
Gambar 4.2. Distribusi Usia Pada Pasien HIV/AIDS Dengan Koinfeksi Tuberkulosis Paru.....	33
Gambar 4.3. Distribusi Status Pekerjaan Pada Pasien HIV/AIDS Dengan Koinfeksi Tuberkulosis Paru.	34
Gambar 4.4. Distribusi Status Pernikahan Pada Pasien HIV/AIDS Dengan Koinfeksi Tuberkulosis Paru.	34
Gambar 4.5. Distribusi Kadar Hb Pada Pasien HIV/AIDS Dengan Koinfeksi Tuberkulosis Paru.....	35
Gambar 4.6. Distribusi Jumlah CD4+ Pada Pasien HIV/AIDS Dengan Koinfeksi Tuberkulosis Paru.....	35
Gambar 4.7. Distribusi Status Perokok Pada Pasien HIV/AIDS Dengan Koinfeksi Tuberkulosis Paru.....	36



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Ethical Clearance
- Lampiran 2. Surat Pengantar Penelitian
- Lampiran 3. Format Kegiatan dan Monitoring
- Lampiran 4. Surat Selesai Penelitian
- Lampiran 5. Hasil analisis SPSS
- Lampiran 6. Surat Undangan Ujian Hasil



DAFTAR SINGKATAN

TB	: Tuberkulosis
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
AIDS	: Acquired Immunodeficiency Syndrome
ARV	: Anti Retro Viral
RNA	: Ribonucleic Acid
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
RT	: Reverse Transcriptase
PCR	: Polymerase Chain Reaction
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
WB	: Western Blot
IFA	: Indirect Immunofluorescence
RIPA	: Radio Immuno Precipitation Assay
DOTS	: Directly Observed Treatment Short Course
BTA	: Basil Tahan Asam
ZN	: <i>Ziehl Neelsen</i>
TLR4	: <i>Toll Like Receptor 4</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin e2</i>
IFN γ	: <i>Interferon gamma</i>
Hb	: Haemoglobin
IL-12	: <i>Interleukin - 12</i>
IL-17	: <i>Interleukin - 17</i>
TNF-A	: <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
ISTC	: International Standart for Tuberculosis Care
Depkes	: Departemen Kesehatan
ODHA	: Orang Dengan HIV AIDS

INTISARI

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi kronik yang menyerang berbagai macam organ tubuh di manusia, terutama di paru-paru. Penyakit ini disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang dibatukkan dan keluar dalam media droplet nuclei dalam udara yang berada di sekitar kita. Masuknya kuman *M. tuberculosis* dapat segera diatasi oleh mekanisme imunologi non spesifik, meskipun demikian sebagian besar penderita TB akan mengalami TB primer yang bermanifestasi di limfonodi regional dan jaringan paru terbatas. Tujuan penelitian untuk mengetahui faktor risiko koinfeksi Tuberkulosis paru dan HIV.

Jenis penelitian yang digunakan adalah observasional analitik dengan rancangan *case control*. Penelitian dibagi dalam 2 kelompok yaitu K yang merupakan kelompok kontrol, diambil data jenis kelamin, usia, status pernikahan, status pekerjaan, jumlah CD4+, kadar hb, dan riwayat merokok pada pasien HIV/AIDS tanpa koinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*. P yang merupakan kelompok perlakuan, diambil data jenis kelamin, usia, status pernikahan, status pekerjaan, jumlah CD4+, kadar hb, dan riwayat merokok pada pasien HIV/AIDS dengan koinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Dilakukan uji *fisher exact* dan *odd ratio* menggunakan confidence interval 95% dilanjutkan dengan uji regresi logistik.

Uji *fisher exact* menunjukkan data yang bermakna pada faktor risiko jumlah CD4+ ($P \leq 0,05$). Pada faktor risiko usia, jenis kelamin, kadar hb, riwayat merokok, riwayat pernikahan, riwayat pekerjaan tidak ditemui hasil bermakna signifikan secara statistik ($P > 0,05$).

Faktor risiko jumlah CD4+ pada pasien yang terkena HIV/AIDS, akan mempengaruhi koinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* bila terjadi paparan.

Kata kunci: HIV, AIDS, tuberkulosis paru, jumlah CD4+, kadar hb.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi kronik yang menyerang berbagai macam organ tubuh di manusia, terutama di paru-paru. Penyakit ini disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang dibatukkan dan keluar dalam media droplet nuclei dalam udara yang berada di sekitar kita. Setelah partikel terinfeksi ini terhisap, partikel akan bertahan di saluran nafas atas / di jaringan paru. Masuknya kuman *M. tuberculosis* dapat segera diatasi oleh mekanisme imunologi non spesifik, meskipun demikian sebagian besar penderita akan mengalami sakit primer dengan manifestasi pada jaringan paru terbatas hingga limfonodi regional (Asril & Zulkifli, 2015).

Penegakan diagnosis penyakit ini biasanya dapat menggunakan berbagai macam metode seperti pemeriksaan sputum, uji tuberkulin maupun pengambilan spesimen mikroskopik pada jaringan yang dicurigai terdapat kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Di Indonesia sendiri telah diterapkan strategi DOTS (*Directly Observed Treatment Short Course*) dalam penanggulangan masalah ini, contoh program lain yang telah dilakukan adalah ISTC (*International Standart for Tuberculosis Care*) yang ditujukan kepada tenaga-tenaga kesehatan (Asril & Zulkifli, 2015).

Penyakit TB masih merupakan masalah yang harus diwaspadai. Jumlah kasus yang terdapat di Indonesia mengalami peningkatan melonjak pada tahun 1999 hingga 2003 dari 7% ke 13%. Meskipun angka ini sempat mengalami penurunan periode 2003-2014, hal ini kembali meningkat di tahun 2015 menjadi 14% dan terus meningkat hingga sekarang. Masalah lain yang harus dicermati ialah perbedaan standar layanan TB, dari 100% kasus TB 30% diantaranya belum terdeteksi dan 44% diantaranya belum dilaporkan (Depkes, 2016).

HIV/AIDS merupakan penyakit yang didefinisikan sebagai sindrom (kumpulan gejala) atau penyakit yang diakibatkan oleh penurunan imunitas tubuh akibat infeksi oleh virus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*). Hingga saat ini virus HIV dapat dikenal dalam 2 bentuk tipe yaitu HIV-1 dan HIV-2. Penyakit HIV mampu menular melalui kontak cairan tubuh yang terinfeksi terhadap luka kulit yang terbentuk akibat hubungan seksual (heteroseksual maupun homoseksual), penggunaan jarum suntik bekas penderita HIV, penularan kongenital (dari ibu ke anak kandung), dan transfusi darah dari penderita HIV. Maka dapat disimpulkan bahwa kelompok masyarakat dengan risiko tinggi pada penyakit ini contohnya pekerja seks, kelompok pengguna narkoba (dengan jarum suntik), dan narapidana (Zubairi & Samsuridjal, 2014).

HIV memiliki ciri khas didalam perjalanan penyakitnya, virus ini memiliki afinitas tinggi terhadap sel limfosit CD4+ dan bereplikasi di dalam sel tersebut, sehingga mengganggu siklus sel ataupun melalui mekanisme

penurunan regulasi. Virus HIV yang masuk ke dalam tubuh bereplikasi di jaringan limfoid seperti pembuluh limfe dan kelenjar limfonodi. Tahap infeksi akan dilanjutkan dengan viremia sehingga terdapat banyak virus HIV ditemukan di dalam darah penderita. Seiring dengan perjalanan memburuknya imunitas, penderita HIV mulai menampakkan gejala yang diakibatkan infeksi sekunder oportunistik. Gejala dapat dialami seperti menurunnya berat badan, letargi, demam berkepanjangan, limfadenopati, koinfeksi TB paru, dan lain sebagainya. Dalam penanganannya penyakit ini masih belum dapat disembuhkan, namun dalam 8 tahun terakhir, data menunjukkan bukti bahwa kombinasi obat anti HIV (obat anti retroviral, disingkat obat ARV) mampu menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien (Erni & Rudi 2015).

Penyakit HIV ini jumlahnya terus meningkat dari tahun 2015-2016 sebanyak 30,935 menjadi 41,250 di Indonesia. Meskipun penderita HIV pada tahun 2017 turun drastis menjadi 10.376 akan tetapi jumlah tersebut masih sangatlah banyak dibandingkan dengan jumlah yang didapat pada tahun 2007 sebanyak 6,048. Persentase dalam infeksi virus ini, laki-laki mencapai jumlah 66,2% sedangkan perempuan mencapai jumlah 33,8%. Berdasarkan provinsi, Jawa Tengah mencapai posisi no 4 dengan jumlah HIV 1,171 sedangkan Jawa Timur mencapai posisi no 1 dengan jumlah 1,614 (Kemenkes, 2017).

Tuberkulosis paru merupakan bentuk infeksi sekunder oportunistik yang sering ditemukan pada penderita HIV. Jumlah antara koinfeksi HIV

dan Tuberkulosis paru sangatlah tinggi, dengan total kasus sebanyak 1.2 juta dari seluruh negara pada tahun 2015. Banyak diantaranya yang tidak mendapatkan terapi, yang menyebabkan jumlah kematian sebanyak 390.000 akibat koinfeksi HIV dan Tuberkulosis paru tersebut. Di Indonesia jumlah kasus koinfeksi antara HIV dan Tuberkulosis paru memiliki jumlah sebanyak 2.393 di tahun 2009 dan terus meningkat hingga 2014 dengan jumlah 16.133 (Kemenkes, 2014).

Menurut penelitian yang dilakukan Zhezhe *et al.* (2016), menunjukkan bahwa prevalensi koinfeksi Tuberkulosis paru dan HIV yang bermakna terdapat pada perokok, hitung jumlah CD4⁺ T yang rendah dan penggunaan ARV yang rendah.

Menurut Depkes (2016), belum banyak didapatkan data mengenai jumlah maupun faktor risiko dari pasien koinfeksi Tuberkulosis paru HIV di RSUD KRMT Wongsonegoro Semarang. Berdasarkan data tersebut, penulis berniat melakukan studi mengenai faktor risiko yang berpengaruh terhadap koinfeksi Tuberkulosis paru dan HIV di rumah sakit KRMT Wongsonegoro Semarang.

1.2 Rumusan Masalah

Apa faktor risiko dari koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien yang menderita HIV ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui faktor risiko koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengetahui jumlah pasien yang menderita HIV disertai Tuberkulosis paru.

1.3.2.2 Mengetahui keterkaitan jenis kelamin terhadap koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV.

1.3.2.3 Mengetahui keterkaitan usia terhadap koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV.

1.3.2.4 Mengetahui keterkaitan status pekerjaan terhadap koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV.

1.3.2.5 Mengetahui keterkaitan status pernikahan terhadap koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV.

1.3.2.6 Mengetahui keterkaitan jumlah hitung CD4⁺ T Limfosit terhadap koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV.

1.3.2.7 Mengetahui keterkaitan riwayat merokok terhadap koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV.

1.3.2.8 Mengetahui keterkaitan kadar Hb terhadap koinfeksi

Tuberkulosis paru pada pasien HIV.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.2 Manfaat Teoritis

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan referensi untuk penelitian selanjutnya.

1.4.3 Manfaat Praktis

Memberikan informasi kepada tenaga kerja medis dan non medis mengenai faktor risiko yang berperan terhadap koinfeksi Tuberkulosis paru/HIV.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 HIV/AIDS

2.1.1 Patofisiologi

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) merupakan sekumpulan gejala dari tahap akhir HIV yang disebabkan karena menurunnya sistem imun seseorang ditandai dengan pemeriksaan $CD4 < 200 \text{ sel/mm}^3$. Penyakit ini pada umumnya ditularkan melalui kontak darah penderita ke luka terbuka yang dimiliki penerima, hubungan seksual antara penderita dan penerima, dari ibu ke janin sewaktu melahirkan ataupun saat menyusui janin (Hassan, 2015).

Infeksi HIV dimulai tanpa gejala yang terlihat dan disertai dengan sedikit perubahan dalam sistem imun. Tahap ini berjalan sampai dengan 3 bulan setelah infeksi, lalu terjadilah serokonversi virus, dimana Ab spesifik HIV dapat dideteksi pada orang yang terinfeksi. Gejala yang tampak pada individu bervariasi bergantung dari durasi infeksi dan kekebalan sistem imun seseorang, paling tidak dibutuhkan waktu sekitar 2 tahun dari awal infeksi sampai ditemukannya gejala dari HIV tingkat akhir dan immunosupresi yang diakibatkan oleh virus HIV tersebut (Hassan, 2015).

HIV merupakan famili dari Retrovirus dengan subfamili Lentivirus. Golongan Retrovirus tersebut memiliki genom RNA

yang mentranskripsi DNA ke sel melalui enzim *reverse transcriptase* (RT), sehingga virus tersebut dapat mengubah RNA menjadi bentuk DNA. Hasil transkripsi DNA intermedit atau provirus akan masuk ke inti sel dengan bantuan integrase (enzim) sehingga dapat bergabung (proses integrasi) dalam kromosom (Hassan, 2015).

Mekanisme HIV yang menyebabkan turunnya sistem imun kita adalah dengan cara menginfeksi dan menghancurkan sel T CD4+, yang mengakibatkan terjadinya immunodefisiensi pada tahap akhir penyakit (AIDS). HIV melekat pada protein yang berada di permukaan CD4+ dan sel lain untuk bisa masuk ke dalam sel. CCR5 (R5) dapat ditemukan dari berbagai macam sel, termasuk sel T, monosit, makrofag. Jenis HIV berbeda yang ditemukan di tubuh pasien dapat dibagi menjadi 3 varian: M-, T-, dan dual tropic. HIV jenis M- tropic dapat menginfeksi monosit, makrofag dan sel T limfosit melalui CCR5 (R5) dan CXCR4 (X4), HIV jenis T- tropic dapat menginfeksi monosit, makrofag melalui reseptor CXCR4 (X4) dan CCR5 (R5), selain itu juga dapat menginfeksi sel T line melalui reseptor CXCR4 (X4), sedangkan HIV jenis dual tropic dapat menginfeksi sel T limfosit, makrofag dan monosit melalui reseptor CXCR4 (X4) dan CCR5 (R5), juga dapat menginfeksi sel T line melalui reseptor CXCR4 (X4) (Hassan, 2015).

Gejala dari infeksi HIV terbagi menjadi 4 tahapan.

1. Tahap infeksi akut : Tidak ada gejala spesifik, setelah 6 minggu mulai muncul gejala berupa demam, myalgia (nyeri otot), arthralgia (nyeri sendi), disfagia (sulit dan nyeri menelan) dan limfadenopati (pembesaran kelenjar limfe). Gejala juga dapat disertai meningitis (radang selaput otak).
2. Tahap asimtomatik : Biasanya pada pasien tidak ditemukan gejala apapun, tahap ini dapat berlangsung dari 6 minggu hingga bertahun-tahun pasca infeksi.
3. Tahap simptomatik ringan : Berat badan akan berkurang tidak lebih dari 10%, dapat ditemui pula sariawan yang muncul di mulut, adanya reaksi radang di mulut. Dapat disertai infeksi bakteri pada saluran nafas atas, pasien masih dapat beraktivitas normal.
4. Tahap simptomatik berat : Apabila terdapat berat badan yang telah berkurang lebih dari 10%, diare berkepanjangan (>1 bulan), oral kandidiasis, TB paru, pneumonia bakterial, maka penderita cenderung tidak dapat melakukan aktifitas normalnya dan akan terbaring di atas kasur selama lebih dari 12 jam perharinya (Erni & Rudi, 2015).

2.1.2 Penegakan Diagnosis HIV/AIDS

Menurut Depkes tahun 2015, penegakan diagnosis HIV/AIDS di Indonesia dapat dibuat dengan menunjukkan hasil test yang positif beserta gejala yang didapatkan (2 gejala mayor, 1 gejala minor).

Tabel 2.1. Derajat Gejala Infeksi HIV/AIDS

Mayor	Minor
Berkurangnya berat badan > 10% dalam 1 bulan	Batuk > 1bulan
Diare kronis (1 bulan)	Dermatitis generalisata
Demam > 1 bulan	Herpes zoster
	Kandidiasis orofaring
Kesadaran menurun dan gangguan neurologis	Herpes simpleks kronis memburuk
Demensia atau penyakit lain (ensefalopati)	Limfadenopati tidak terlokalisir (generalisata)
	Infeksi jamur di genitalia wanita
	Rinitis akibat cytomegalovirus

Sumber : Depkes ., 2015

Selain dari gejala yang tampak, diperlukan pula pemeriksaan laboratorium untuk menegakkan diagnosis pasti HIV/AIDS. Pada umumnya diagnosis laboratorium tersebut bisa dilakukan secara langsung untuk mendapatkan virus HIV tersebut, maupun secara tidak langsung dengan cara mendeteksi antibodi yang terkait.

5. Pemeriksaan langsung : virus HIV dapat dideteksi di dalam tubuh menggunakan teknologi Polimerase Chain Reaction (PCR). Teknik ini dilakukan apabila pemeriksaan serologi yang dilakukan berulang

kali tidak membuahkan suatu kepastian, selain itu hal ini dilakukan untuk memastikan saat fase asimtomatik (window period).

6. Pemeriksaan tidak langsung : Pemeriksaan antibodi pertama terhadap virus HIV dapat digunakan rapid test untuk deteksi secara cepat, setelah hasil positif didapatkan maka dapat dilakukan pemeriksaan kembali menggunakan Enzym Linked Immunosorbent Assay (ELISA), selain itu juga dapat digunakan teknik pemeriksaan lain berupa Western Blot (WB), Indirect Immunofluorescence Assay (IFA), atau dengan Radio Immuno Precipitation Assay (RIPA).

2.2 Tuberkulosis

2.2.1 Patofisiologi

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit yang transmisi penularannya melalui udara, TB disebabkan oleh infeksi dari *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Bakteri ini terbawa oleh partikel droplet nuklei (diameter 1-5 mikron) di udara sebelum menginfeksi inang. Droplet terbentuk saat seseorang dengan infeksi TB pernapasan batuk, bersin, hingga berkata-kata cukup keras. Bergantung dari lingkungannya, droplet dapat berada di udara selama beberapa jam. Penularan bakteri ini umumnya terjadi melalui udara dan bukan melalui kontak fisik dengan seseorang. Penularan dapat terjadi ketika seseorang menghirup droplet yang mengandung kuman tersebut, droplet akan terbawa melewati mulut/hidung,

saluran pernafasan atas, bronki dan encapai alveoli di paru-paru (Robert, 2015).

Tabel 2.2. Faktor-Faktor yang Berpengaruh Terhadap Infeksi *M. tuberculosis*

Faktor	Penjelasan
Kerentanan	Status imunitas individu yang terpajan kuman <i>M. tuberculosis</i>
Jumlah	Jumlah kuman <i>M. tuberculosis</i> yang dikeluarkan ke udara saat bersin
Lingkungan	Ruangan yang sempit, Ventilasi yang sedikit, sirkulasi udara yang kurang tekanan udara akan meningkatkan risiko tertularnya <i>M. tuberculosis</i>
Pajanan	Durasi, Frekuensi dan Dekatnya dengan sumber infeksi akan meningkatkan risiko tertularnya <i>M. tuberculosis</i>

Sumber : Kevin *et al.*, 2015

Mekanisme imun non spesifiklah yang akan berperan dalam menangani kuman *M. tuberculosis* pertama kali. Makrofag alveolus (sel dust) pada umumnya akan membasmi kuman *M. tuberculosis* dengan cara fagositosis. Beberapa penderita TB akan mengalami sakit primer, ditandai dengan tidak nampaknya gejala meskipun kuman TB tersebut terlokalisir di paru-paru dan limfonodi regional sehingga pada tes tuberkulin didapatkan hasil yang positif (Robert, 2015).

Pada sebagian besar kasus, kuman penyebab TB yang tidak dapat difagositosis oleh makrofag yang berada di paru-paru akan menetap dan bereplikasi di dalam makrofag dan berkoloni di tempat itu. Bakteri bereplikasi setiap sekitar 28,5 jam di dalam makrofag dan

proses ini terjadi selama 2-12 minggu hingga jumlahnya cukup untuk menginduksi respon imunitas setempat. Dapat ditemukan pula fokus primer GOHN yang merupakan lokasi pertama kolonisasi kuman TB di paru-paru dengan pemeriksaan x-ray. Dari fokus tersebut, kuman TB terus menyebar melalui pembuluh limfe menuju limfonodi regional yaitu kelenjar limfe yang mempunyai vaskularisasi limfe ke lokasi fokus primer sehingga dapat berakibat limfanitis dan limfadenitis (Zulkifli & Asril 2014).

2.2.2 Penegakan Diagnosis Tuberkulosis paru

Diagnosis Tuberkulosis paru ditegakkan dari diagnosis klinis lalu ditambah dengan pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiologis (Depkes RI, 2006).

- A. Pemeriksaan fisik: Pada pemeriksaan fisik didapatkan batuk berkepanjangan > 3 minggu, disertai berat badan yang turun sehingga pasien terlihat kurus, demam subfebris, konjungtiva anemis. Hasil dari auskultasi didapatkan suara nafas bronkial dan perkusi yang redup, akan tetapi bila didapatkan penebalan pleura maka suara auskultasi menjadi vesikular yang lemah.
- B. Pemeriksaan radiologi: Pemeriksaan radiologis pada dada untuk menemukan lesi bekas kolonisasi kuman TB di paru, pada umumnya terlihat gambaran bercak bercak awan (area konsolidasi) dengan batas yang tidak tegas pada apex paru, kadang disertai gambaran bayangan yang bergaris-garis (bila disertai proses fibrosis paru).

C. Sputum: dilakukan untuk mengetahui apakah didapatkan kuman BTA (Basil Tahan Asam) yang nampak dengan pengecatan ZN (Ziehl-Neelsen), pembacaan hasil pemeriksaan dilakukan dengan skala International Union Against TB and Lung Diseases (IUALTD) yaitu:

- (-) Negatif, tidak didapatkan BTA / 100 lapang pandang.
- Sebutkan jumlahnya, didapatkan 1-9 BTA / 100 lapang pandang.
- (+1) Positif satu, didapatkan 10-99 BTA / 100 lapang pandang.
- (+2) Positif dua, didapatkan 1-10 BTA / lapang pandang.
- (+3) Positif tiga, didapatkan >10 BTA / lapang pandang.

D. Uji Tuberkulin: biasa dilakukan untuk menegakan diagnosis TB pada anak-anak, dengan Tes Mantoux menyuntikan 2 TU (Tuberculin Unit) dengan 0,1 mL PPD-RT23 (dilakukan secara intrakutan). Hasil ditentukan setelah 3 hari menunjukkan hasil positif jika terbentuk indurasi kulit di tempat suntikan dengan diameter minimal 10 mm. Untuk pasien dengan koinfeksi HIV, hasil >5 mm sudah dianggap positif.

2.3 Faktor Risiko Terjadinya Koinfeksi Tuberkulosis Paru pada Pasien HIV/AIDS

Koinfeksi Tuberkulosis paru merupakan salah satu penyakit yang memperburuk kondisi kesehatan orang dengan HIV/AIDS (ODHA). Interaksi kompleks antara host, agent dan environment merupakan dasar dari infeksi Tuberkulosis paru. Dibutuhkan langkah-langkah tepat yang tertuju pada faktor risiko Tuberkulosis paru tersebut guna mencegah penyakit Tuberkulosis paru pada ODHA.

Didapatkan berbagai macam faktor risiko yang patut diwaspadai terhadap koinfeksi Tuberkulosis paru/HIV dalam munculnya Tuberkulosis paru aktif, baik dari progresivitas infeksi baru maupun reaktivasi dari infeksi laten. Risiko koinfeksi tersebut terus meningkat sebanyak 5-15% setiap tahunnya. Penelitian terhadap penambang emas yang dilakukan di Afrika Selatan menunjukkan peningkatan faktor risiko Tuberkulosis paru menjadi 2 kali lebih banyak dalam satu tahun meskipun pada tahun berikutnya hanya meningkat sedikit.

Penyakit Tuberkulosis paru seringkali muncul dalam orang dengan infeksi HIV tanpa didahului gejala AIDS. Didapatkan serokonversi penyakit sehingga orang yang terinfeksi HIV lebih mudah terinfeksi Tuberkulosis paru, sehingga dapat disimpulkan bahwa HIV merupakan salah satu faktor risiko penting dalam terjadinya TB paru dengan sebab tidak jelas.

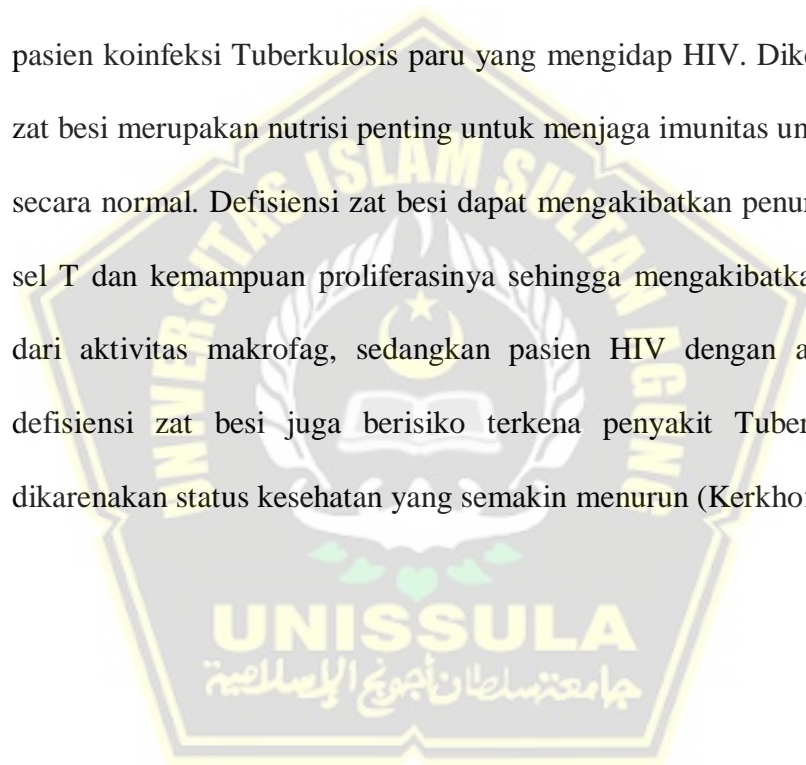
Faktor risiko infeksi TB paru/HIV dapat dibagi menjadi distal dan proksimal. Faktor risiko distal ialah hal-hal yang berhubungan dengan kondisi sosial ekonomi pasien seperti pekerjaan, pendidikan, status pernikahan dan kepemilikan rumah, sedangkan faktor risiko proksimal berhubungan dengan lingkungan pasien serta kondisi tubuh pasien seperti kondisi rumah, kontak dengan pasien TB, jenis kelamin, umur, riwayat merokok, riwayat anemia, indeks massa tubuh dan jumlah CD4.

Penelitian yang dilakukan oleh Nhamoyebonde dan Leslie (2014) menunjukkan bagaimana peranan regulasi hormon seks dalam penyakit Tuberkulosis paru tersebut. Makrofag merupakan sel imun yang dapat membunuh bakteri *M. tuberculosis* secara langsung, estradiol diperkirakan dapat meningkatkan aktivasi makrofag sementara testosteron menurunkan aktivasi makrofag dengan mengurangi ekspresi TLR4. Apoptosis pada makrofag yang terinfeksi oleh *M. tuberculosis* dipengaruhi oleh PGE2 (prostaglandin) yang meningkat berbanding lurus dengan peningkatan kadar progesteron dan penurunan kadar testosteron. Dari penelitian tersebut menunjukan hasil bahwa faktor risiko laki-laki cenderung mengidap penyakit Tuberkulosis paru 1.6x lebih banyak dibanding jenis kelamin wanita.

Usia termasuk salah satu hal yang wajib diperhatikan untuk menilai faktor risiko yang mempengaruhi koinfeksi TB paru pada pasien HIV. Seperti yang kita ketahui, penuaan memiliki efek yang signifikan terhadap sistem imun innate dan adaptive. Perlindungan sistem imun terhadap infeksi Tuberkulosis didapatkan melalui aktivitas fagositosis dari makrofag dan sel

T limfosit yang berperan dalam membunuh bakteri secara langsung. (IFN) γ dan CD8+ akan membunuh makrofag yang terinfeksi dengan memproduksi granzyme dan perforin. Jumlah sel T, kadar (IFN) γ dan kemampuan proliferasi yang menurun sering kali dilaporkan terjadi pada orang tua dibanding dengan usia muda. Usia ≥ 65 keatas didapatkan jumlah kasus Tuberkulosis paru yang memuncak dibandingkan dengan usia dibawahnya (Rachel, 2016).

Anemia adalah salah satu kondisi umum yang sering dijumpai pada pasien koinfeksi Tuberkulosis paru yang mengidap HIV. Diketahui bahwa zat besi merupakan nutrisi penting untuk menjaga imunitas untuk berfungsi secara normal. Defisiensi zat besi dapat mengakibatkan penurunan jumlah sel T dan kemampuan proliferasinya sehingga mengakibatkan penurunan dari aktivitas makrofag, sedangkan pasien HIV dengan anemia tanpa defisiensi zat besi juga berisiko terkena penyakit Tuberkulosis paru dikarenakan status kesehatan yang semakin menurun (Kerkhoff dll, 2016).

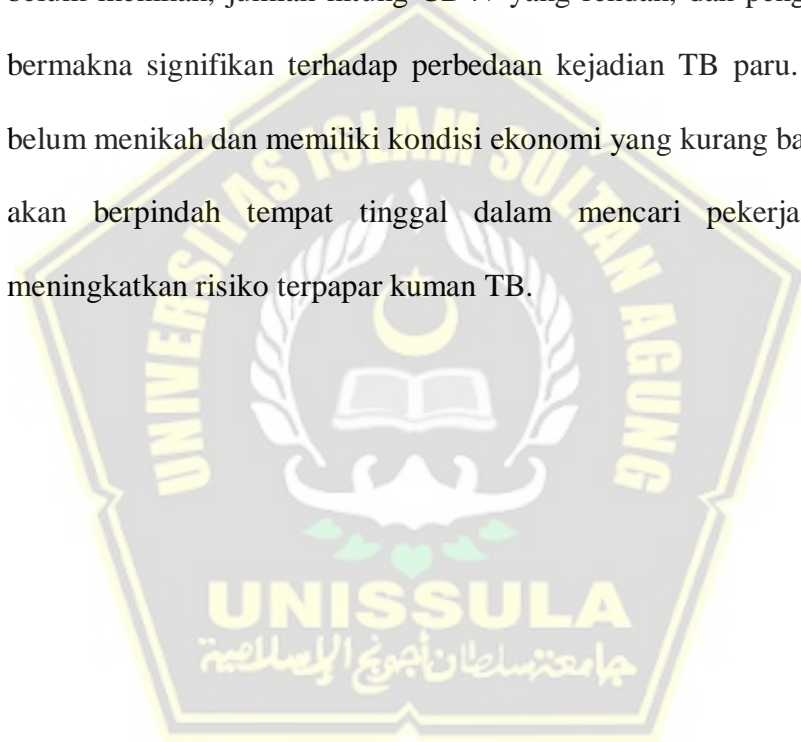


Tabel 3.1. Kadar Haemoglobin untuk Mendiagnosis Anemia

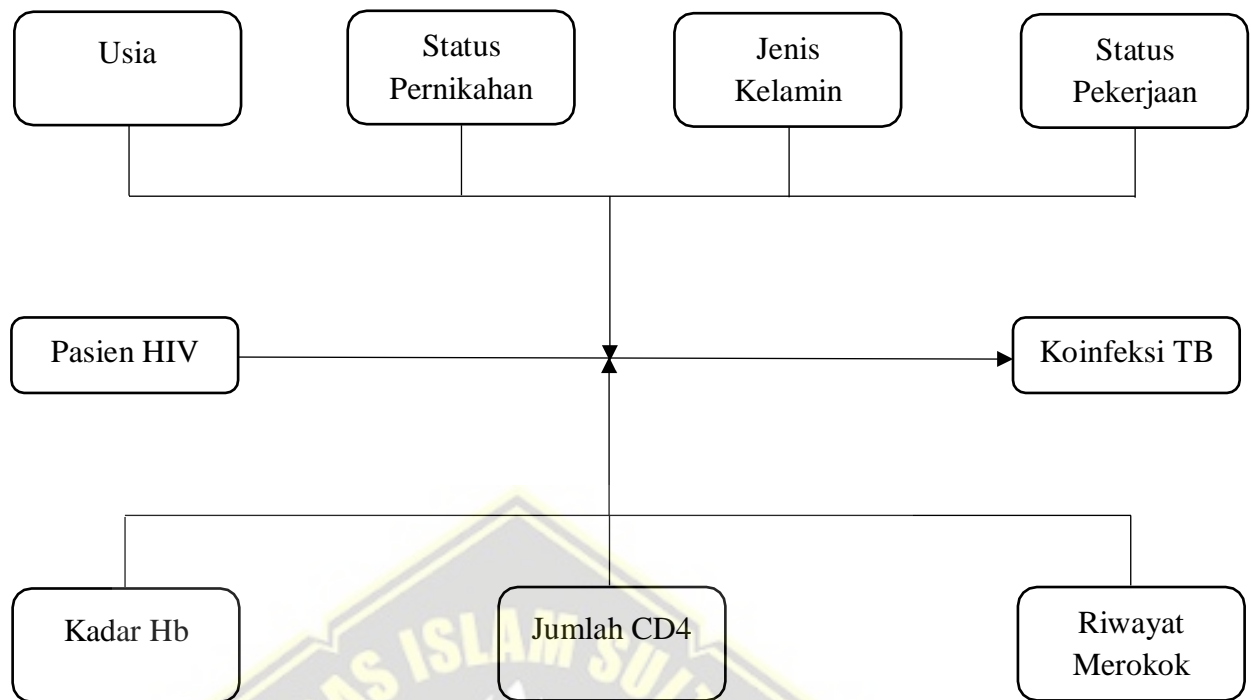
Populasi	Non Anemia	Anemia		
		Mild	Moderate	Severe
Anak 6 - 59 bulan	≥ 11	10-10,9	7-9,9	< 7
Anak 5 - 11 tahun	≥ 15	11-11,4	8-10,9	< 8
Anak 12 - 14 tahun	≥ 12	11-11,9	8-10,9	< 8
Perempuan ≥ 15 tahun	≥ 12	11-11,9	8-10,9	< 8
Perempuan hamil ≥ 15 tahun	≥ 11	10-10,9	7-9,9	< 8
Laki-laki ≥ 15 tahun	≥ 13	11-12,9	8-10,9	< 8

Sumber : WHO ., 2014

Penelitian yang dilakukan oleh Mitku *et al* (2016) didapatkan status belum menikah, jumlah hitung CD4+ yang rendah, dan pengobatan ARV bermakna signifikan terhadap perbedaan kejadian TB paru. Pasien yang belum menikah dan memiliki kondisi ekonomi yang kurang baik cenderung akan berpindah tempat tinggal dalam mencari pekerjaan sehingga meningkatkan risiko terpapar kuman TB.



2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep



2.6 Hipotesis

2.6.1 Hipotesis Umum

Terdapat faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien yang menderita HIV.

2.6.2 Hipotesis Khusus

2.6.2.1 Jenis kelamin merupakan faktor risiko koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV.

2.6.2.2 Usia merupakan faktor risiko koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV.

2.6.2.3 Status pekerjaan merupakan faktor risiko koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV.

2.6.2.4 Status pernikahan merupakan faktor risiko koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV.

2.6.2.5 Jumlah hitung CD4⁺ T Limfosit merupakan faktor risiko koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV.

2.6.2.6 Riwayat merokok merupakan faktor risiko koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV.

2.6.2.7 Kadar Hb merupakan faktor risiko koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah observasional analitik dengan rancangan *case control*.

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

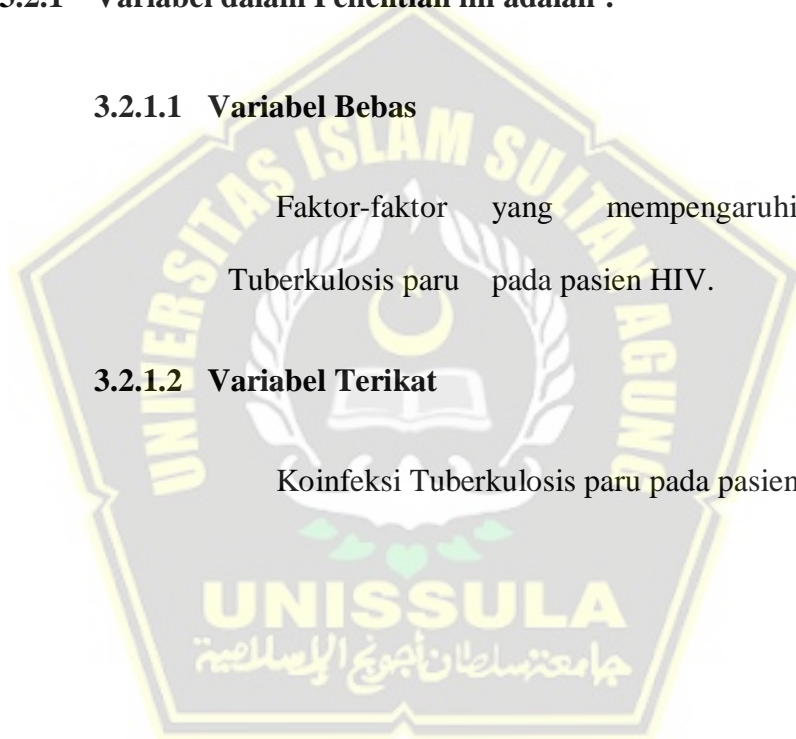
3.2.1 Variabel dalam Penelitian ini adalah :

3.2.1.1 Variabel Bebas

Faktor-faktor yang mempengaruhi koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV.

3.2.1.2 Variabel Terikat

Koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV.



3.2.2 Definisi Operasional dalam Penelitian ini adalah :

3.2.2.1 Jenis Kelamin

Jenis kelamin adalah sifat biologis dari pasien berdasarkan sistem reproduksi yang tercatat dalam rekam medis, dikategorikan menjadi :

1. Laki-laki
2. Perempuan

Skala : Nominal

3.2.2.2 Usia

Usia adalah waktu dalam tahun yang telah dilewati pasien semenjak lahir sampai tercatat dalam rekam medis pada penyakit yang diteliti ini, dikategorikan menjadi :

1. ≥ 65 tahun
2. < 65 tahun

Skala : Nominal

3.2.2.3 Status Pekerjaan

Status pekerjaan adalah kegiatan yang dilakukan pasien dalam rangka memenuhi kebutuhan sehari-hari yang tercatat dalam rekam medis, dikategorikan menjadi:

1. Tidak bekerja
2. Bekerja

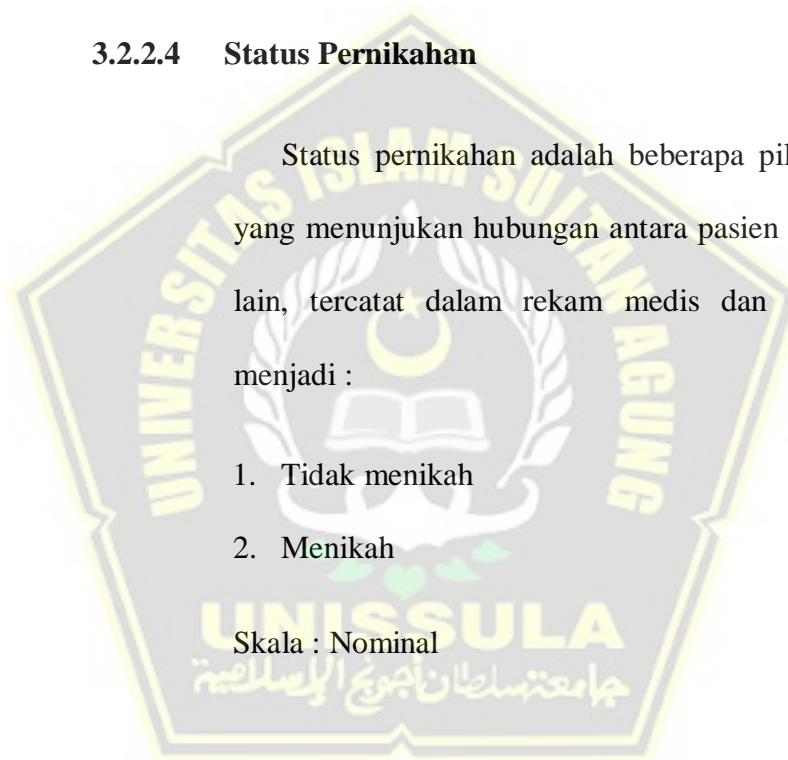
Skala : Nominal

3.2.2.4 Status Pernikahan

Status pernikahan adalah beberapa pilihan berbeda yang menunjukkan hubungan antara pasien dengan orang lain, tercatat dalam rekam medis dan dikategorikan menjadi :

1. Tidak menikah
2. Menikah

Skala : Nominal



3.2.2.5 Riwayat Merokok

Riwayat merokok adalah data mengenai status pasien dalam merokok yang tercatat rekam medis, dikategorikan menjadi :

1. Merokok
2. Tidak Merokok

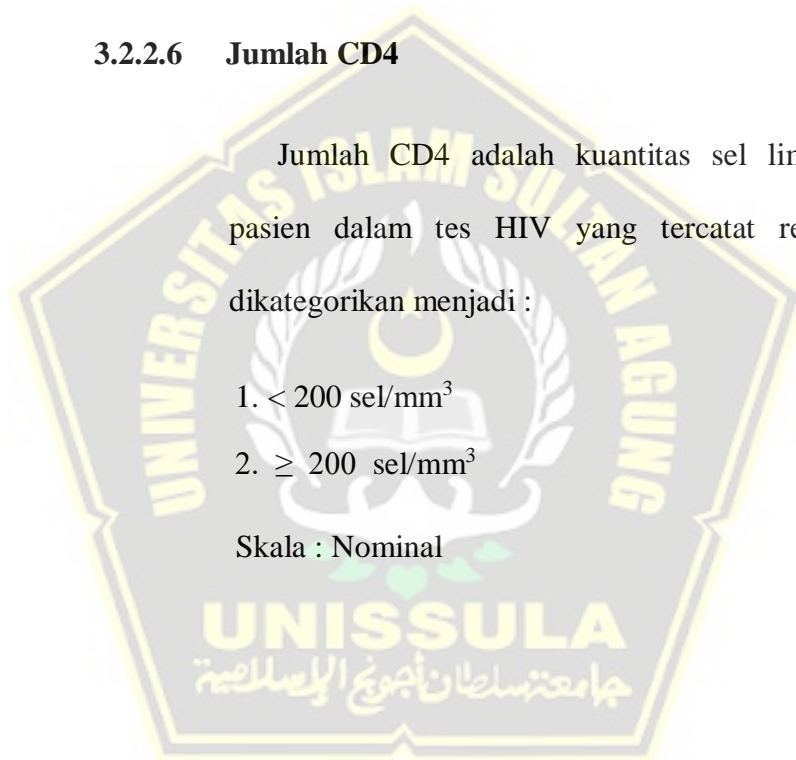
Skala : Nominal

3.2.2.6 Jumlah CD4

Jumlah CD4⁺ adalah kuantitas sel limfosit CD4⁺ pasien dalam tes HIV yang tercatat rekam medis, dikategorikan menjadi :

1. $< 200 \text{ sel/mm}^3$
2. $\geq 200 \text{ sel/mm}^3$

Skala : Nominal



3.2.2.7 Kadar Hb

Kadar Hb adalah kuantitas Hb pasien yang tercatat dalam rekam medis memiliki satuan g/dL, dikategorikan dalam tabel 3 menjadi :

1. Anemia
2. Tidak anemia

Skala : Nominal

3.2.2.8 Koinfeksi Tuberkulosis Paru

Koinfeksi Tuberkulosis paru adalah infeksi oportunistik yang dapat terjadi pada pasien yang terkena HIV/AIDS, data didapatkan dari rekam medis, dikategorikan menjadi :

1. Koinfeksi dengan Tuberkulosis paru
2. Tidak koinfeksi dengan Tuberkulosis paru

Skala : Nominal

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi Target

Pasien HIV/AIDS dengan koinfeksi Tuberkulosis paru.

3.3.2 Populasi Terjangkau

Populasi yang dimaksud dalam penelitian ini adalah semua pasien yang terdiagnosis HIV positif dengan adanya koinfeksi Tuberkulosis paru yang pernah dirawat di RSUD KRMT Wongsonegoro Semarang selama periode Januari 2012 – Oktober 2018.

3.3.2.1 Kriteria Inklusi

- Semua pasien HIV positif yang terdiagnosa dengan koinfeksi Tuberkulosis paru, baik dari tanda gejala dan dibuktikan dengan pemeriksaan lab, pasien dirawat di RSUD KRMT Wongsonegoro Semarang periode Januari 2012 – Oktober 2018 (kelompok kasus).
- Semua pasien HIV positif tanpa koinfeksi Tuberkulosis paru, pasien dirawat di RSUD KRMT Wongsonegoro Semarang periode Januari 2012 – Oktober 2018 (kelompok kontrol).

3.3.2.2 Kriteria Eksklusi

- Pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap.

3.3.3 Sampel

Cara pengambilan sampel yang digunakan adalah *non probability sampling* dengan metode *consecutive sampling* yaitu pengambilan sampel atas dasar kriteria inklusi dan eksklusi sampai jumlah subyek yang dibutuhkan terpenuhi. Perhitungan mengenai jumlah besar sampel yang dibutuhkan menggunakan rumus berikut:

$$n_1 = n_2 = \frac{Z_{\alpha} \sqrt{(2PQ + Z_{\beta} \sqrt{[(P_1Q_1 + P_2Q_2)^2]}}}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$n_1 = n_2 = \frac{1,96 \sqrt{(2Q + Z_{\beta} \sqrt{[(P_1Q_1 + P_2Q_2)^2]}}}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$n_1 = n_2 = \frac{1,96 \sqrt{(2 \times 0,3 + Z_{\beta} \sqrt{[(0,6 \times 0,4 + 0,8 \times 0,2)^2]}}}{(0,6 - 0,8)^2}$$

$$n_1 = n_2 = 80$$

$$P = \frac{P_1 + P_2}{2}$$

$$P = \frac{0,6 + 0,8}{2}$$

$$P = 0,7$$

$$Q = 1 - P; Q_1 = 1 - P_1; Q_2 = 1 - P_2$$

$$Q = 1 - 0,7; Q_1 = 1 - 0,6; Q_2 = 1 - 0,8$$

$$Q = 0,3; Q1 = 0,4; Q2 = 0,2$$

$Z\alpha = 1,96$ (ditetapkan); $Z\beta = 0,842$ (ditetapkan); $P1 = 0,6$ (dari pustaka); $P2 = 0,8$ (clinical judgement)

Berdasarkan rumus diatas maka didapatkan jumlah sampel sebanyak 80 orang, dengan ratio 1:1 maka besar sampel untuk kelompok kasus 40 dan besar sampel untuk kelompok kontrol 40.

3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1 Rekam Medis

Data yang diambil dari rekam medis pasien HIV positif, data yang diambil berupa : nama, jenis kelamin, usia, status pekerjaan, status pernikahan, riwayat merokok, jumlah CD4, jumlah Hb, dan koinfeksi Tuberkulosis paru.

3.5 Cara Penelitian

3.5.1 Perencanaan

Diawali dengan perumusan masalah, mencari studi pendahuluan, menentukan jumlah sampel dan populasi lalu menentukan rancangan penelitian.

3.5.2 Pengambilan Sampel

Sampel berasal dari data rekam medis di RSUD KRMT Wongsonegoro Semarang pada periode Januari 2012 – Oktober 2018 berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

3.5.3 Pengumpulan Data

Data dikumpulkan dari informasi yang didapatkan berdasarkan rekam medis pasien HIV positif dengan koinfeksi Tuberkulosis paru pada periode Januari 2012 – Oktober 2018.

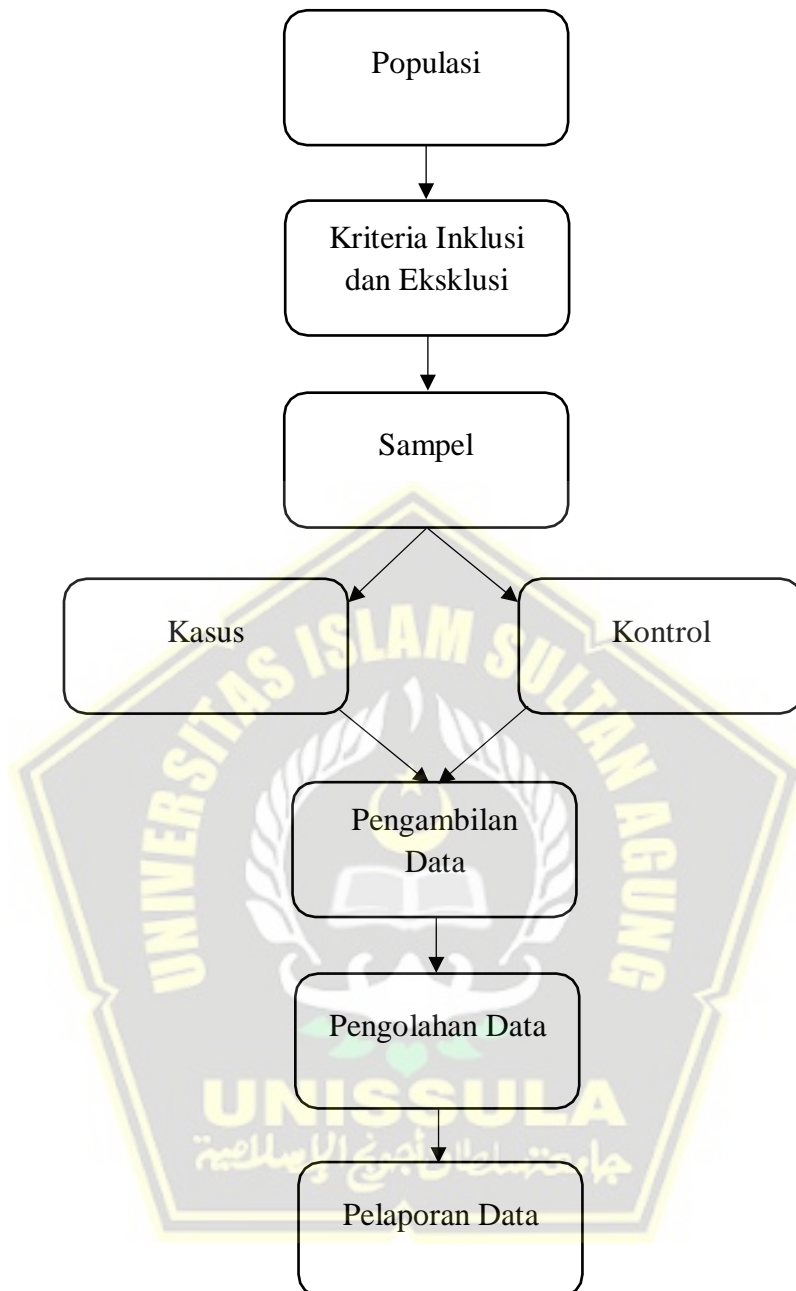
3.5.4 Pengolahan Data

Data yang terkumpul ditinjau kembali untuk menghindari adanya kesalahan dan dibagi berdasarkan kelompok kasus dan kontrol. Data dimasukkan ke program SPSS 20 untuk dianalisis menggunakan sistem komputerisasi.

3.5.5 Pelaporan

Data yang didapat disajikan dalam bentuk grafik dan narasi.

3.6 Alur Penelitian



3.7 Tempat dan Waktu

3.7.1 Tempat Penelitian

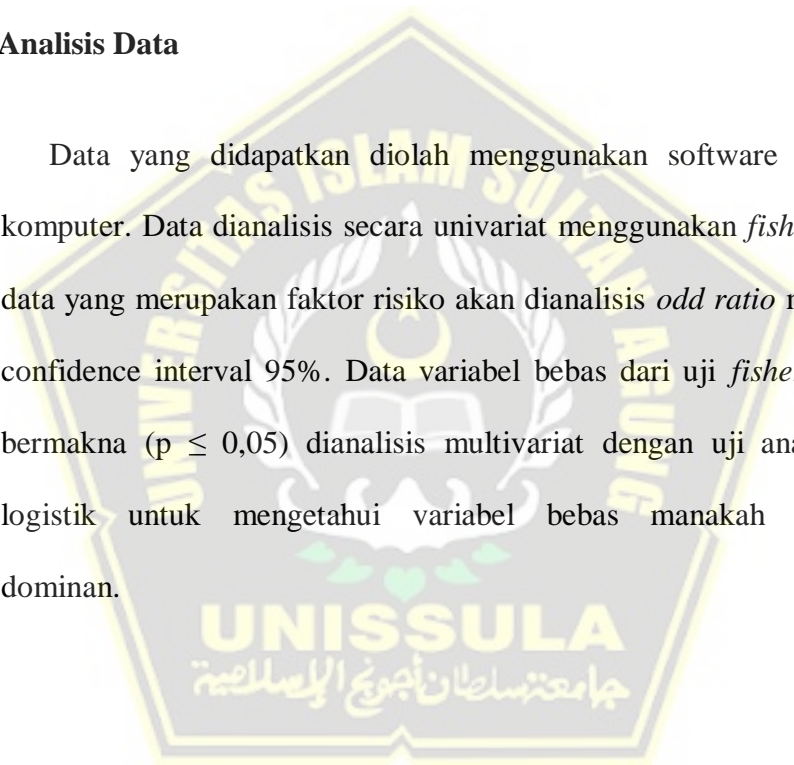
Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rekam Medis RSUD KRMT
Wongsonegoro Semarang.

3.7.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juli 2019.

3.8 Analisis Data

Data yang didapatkan diolah menggunakan software SPSS 20 di komputer. Data dianalisis secara univariat menggunakan *fisher exact*, lalu data yang merupakan faktor risiko akan dianalisis *odd ratio* menggunakan confidence interval 95%. Data variabel bebas dari uji *fisher exact* yang bermakna ($p \leq 0,05$) dianalisis multivariat dengan uji analisis regresi logistik untuk mengetahui variabel bebas manakah yang paling dominan.



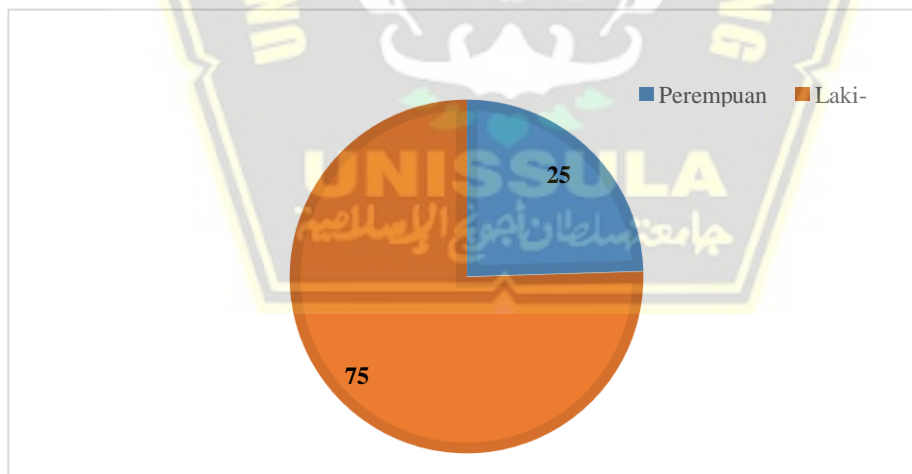
BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

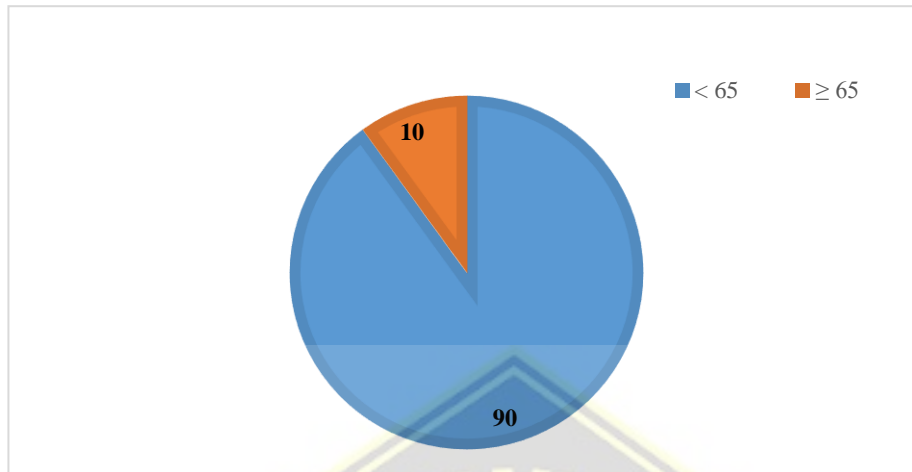
Studi dilakukan di RSUD KRMT Wongsonegoro Semarang tanggal 12 Juli 2019 – 26 Juli 2019. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, sampel yang dimiliki berjumlah 40 orang kelompok kontrol dan 40 orang kelompok perlakuan. Variabel status pekerjaan, status pernikahan, kadar Hb, jumlah CD4+, dan merokok hanya dapat diambil pada kelompok perlakuan dan kontrol sebanyak maksimal 40 orang dikarenakan kebijakan rumah sakit. Hasil dari analisis deskriptifnya dapat dilihat sebagai berikut.

4.2 Data Deskriptif



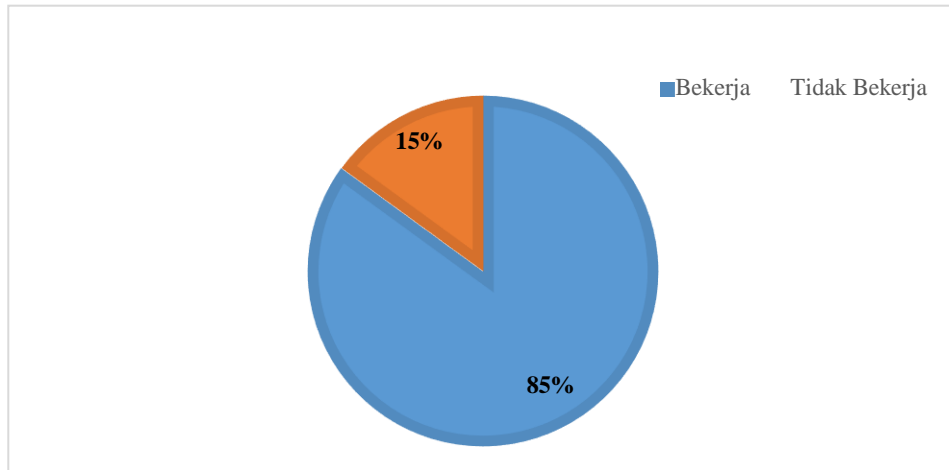
Gambar 4.1. Distribusi Jenis Kelamin Pada Pasien HIV/AIDS Dengan Koinfeksi Tuberkulosis Paru

Jumlah pasien yang mengalami HIV/AIDS koinfeksi Tuberkulosis paru lebih banyak dialami laki-laki sebanyak 15 pasien (75%) dibandingkan dengan perempuan sebanyak 5 pasien (25%).



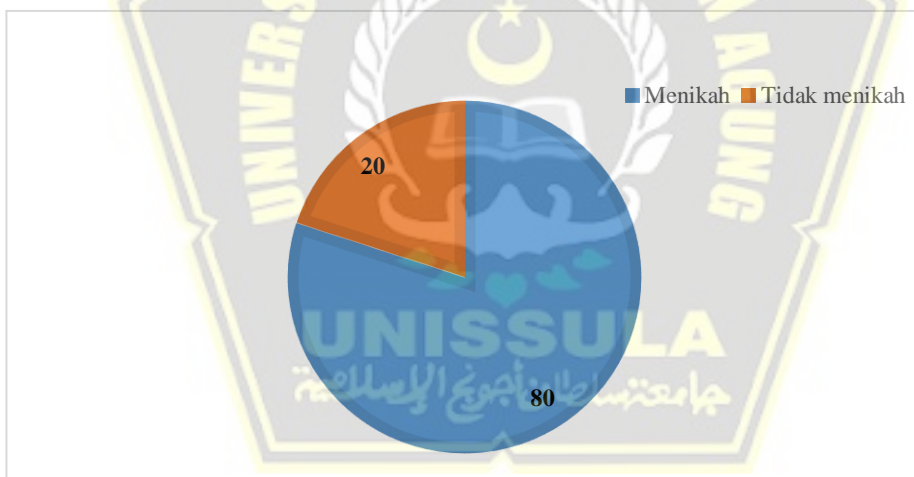
Gambar 4.2. Distribusi Usia Pada Pasien HIV/AIDS Dengan Koinfeksi Tuberkulosis Paru

Golongan usia pasien HIV/AIDS koinfeksi TB terbanyak didapatkan pada kelompok usia < 65 tahun sebanyak 18 pasien (90%) dibandingkan dengan kelompok usia ≥ 65 tahun berjumlah sebanyak 2 orang (10%) dengan usia rata-rata 40 tahun.



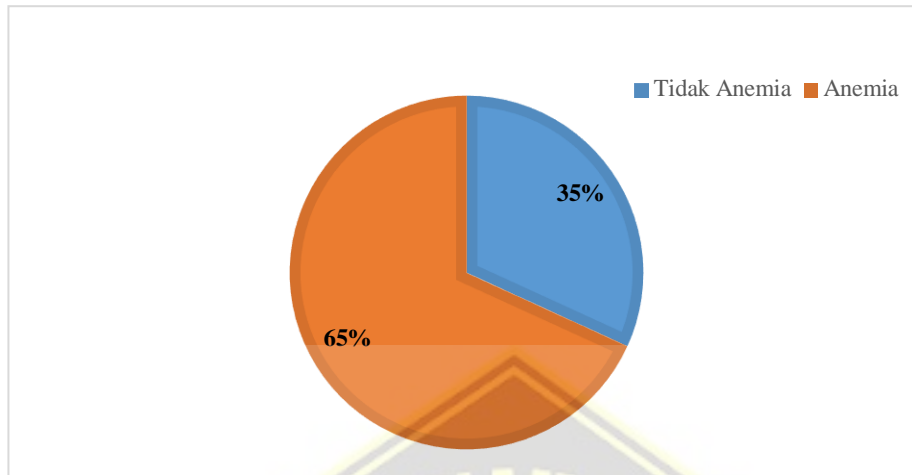
Grafik 4.3. Distribusi Status Pekerjaan Pada Pasien HIV/AIDS Dengan Koinfeksi Tuberkulosis Paru

Pada pasien HIV/AIDS koinfeksi tuberkulosis paru yang bekerja didapatkan jumlah 17 orang (85%) dibandingkan dengan yang tidak bekerja sebanyak 3 orang (15%).



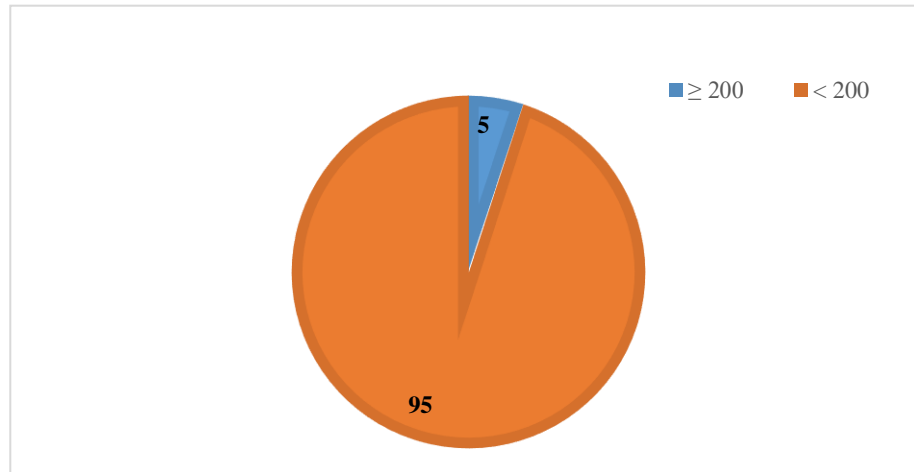
Gambar 4.4. Distribusi Status Pernikahan Pada Pasien HIV/AIDS Dengan Koinfeksi Tuberkulosis Paru

Pada pasien HIV/AIDS koinfeksi Tuberkulosis paru dengan status menikah didapatkan jumlah 16 orang (80%) dibandingkan dengan yang tidak menikah sebanyak 4 orang (20%).



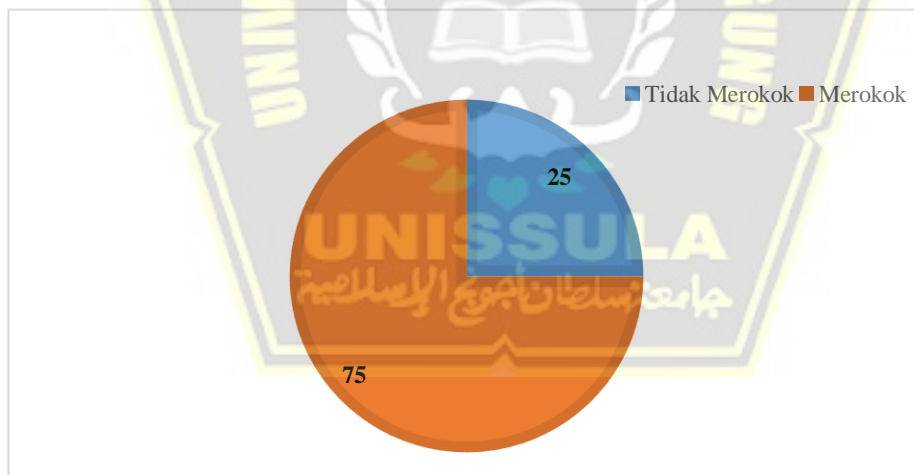
Gambar 4.5. Distribusi Kadar Hb Pada Pasien HIV/AIDS Dengan Koinfeksi Tuberkulosis Paru

Didapatkan jumlah terbanyak pada status kadar hb anemia sebanyak 13 orang (65%) pasien HIV/AIDS dengan koinfeksi Tuberkulosis paru dan jumlah terendah pada status kadar hb tidak anemia sebanyak 7 orang (35%) pasien HIV/AIDS koinfeksi Tuberkulosis paru, nilai hb rata-rata mencapai 9,4 g/dL.



Gambar 4.6. Distribusi Jumlah CD4+ Pada Pasien HIV/AIDS Dengan Koinfeksi Tuberkulosis Paru

Pada pasien HIV/AIDS koinfeksi Tuberkulosis yang memiliki CD4+ < 200 sebanyak 19 orang (80%) dibandingkan dengan CD4+ ≥ 200 sebanyak 1 orang (20%), jumlah CD4+ rata-rata mencapai 142.



Gambar 4.7. Distribusi Status Perokok Pada Pasien HIV/AIDS Dengan Koinfeksi Tuberkulosis Paru

Pada pasien HIV/AIDS koinfeksi Tuberkulosis yang merokok didapatkan berjumlah 15 orang (75%) dibandingkan yang tidak merokok sebanyak 5 orang (25%).



4.4 Data Analisis

Berikut ini merupakan hasil analisis analitik dari beberapa faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya koinfeksi Tuberkulosis paru.

Tabel 4.1. Analisis *fisher exact* faktor risiko yang memungkinkan terjadinya Tuberkulosis paru

Variabel	Kelompok Perlakuan		Kelompok Kontrol		Signifikansi	Odd Ratio
	Jumlah	Persentase	Jumlah	Persentase		
	(n)	(%)	(n)	(%)		
Jumlah	20		20			
Jenis Kelamin					0,407	0,333
Laki-Laki	15	75	18	90		
Perempuan	5	25	2	10		
Usia					1	2,111
≥65 tahun	2	10	1	5		
<65 tahun	18	90	19	95		
Status Pekerjaan					0,231	
Bekerja	17	85	20	100		
Tidak Bekerja	3	15	0	0		
Status Pernikahan					0,661	2,225
Menikah	16	80	18	90		
Tidak Menikah	4	20	2	10		
Riwayat Merokok					0,695	0,529
Merokok	15	75	17	85		
Tidak Merokok	5	25	3	15		
Jumlah CD4+					0,000	22,667
<200 sel/mm ³	19	95	6	30		
≥200 sel/mm ³	1	5	14	70		
Kadar hb					0,320	2,455
Anemia	13	65	9	45		
Tidak Anemia	7	35	11	55		

Berdasarkan data pada tabel diatas, didapati bahwa dari ketujuh faktor risiko koinfeksi TB paru pada pasien HIV/AIDS di RSUD KRMT Wongsonegoro, hanya faktor risiko jumlah CD4+ yang memiliki hasil signifikan dengan *odd ratio* sebesar 22,667 (OR>1), interval kepercayaan 95% 4,374 sampai dengan 117,468 dan hasil dari uji fisher exact didapatkan nilai signifikansi 0,000(P<0,05), maka dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara kelompok jumlah CD4+ terhadap angka kejadian TB paru pada pasien HIV. Uji regresi logistik tidak dapat dilakukan karena hanya faktor risiko Jumlah CD4+ yang memiliki nilai signifikan.



4.5 Pembahasan

4.5.1 Jenis Kelamin

Dari total 40 sampel pada penelitian ini, 20 sampel yang diperoleh dari kelompok perlakuan faktor risiko jenis kelamin, diperoleh 15 pasien berjenis kelamin laki-laki dan sisanya perempuan. Sedangkan hasil yang diperoleh dari kelompok kontrol faktor risiko jenis kelamin, diperoleh 18 pasien laki-laki dan 2 lainnya pasien perempuan. Analisis *fisher exact* faktor risiko jenis kelamin terhadap terjadinya koinfeksi TB paru pada pasien HIV/AIDS di RSUD KRMT Wongsonegoro Semarang memberikan hasil yang tidak bermakna ($p = 0,407$). Penelitian ini memberikan hasil yang berbeda pada penelitian sebelumnya oleh Nhamoyebonde dan Leslie pada tahun 2014, yang mengatakan bahwa peranan hormon estradiol memberi efek peningkatan aktivasi dari makrofag, sementara hormon testosteron memberi efek penurunan aktivasi dari makrofag melewati pengurangan terhadap ekspresi reseptor TLR4, yang berfungsi sebagai pengenalan pola dan aktivasi makrofag pada penyakit Tuberkulosis paru.

Penelitian dari Estela Isabel Bini dkk di Mexico pada tahun 2014 juga mengatakan bahwa hormon testosteron yang lebih dominan pada laki-laki dan hormon progesteron yang lebih banyak cenderung

pada wanita pada saat usia kehamilan menyebabkan penurunan fungsi makrofag, sedangkan hormon esterogen yang lebih banyak cenderung pada wanita menyebabkan aktivasi makrofag melalui peningkatan produksi TNF- α , INF- γ , IL-12 dan IL-17.

4.5.2 Usia

Dari total 40 sampel pada penelitian ini, 20 sampel yang diperoleh dari kelompok perlakuan faktor risiko usia, diperoleh 2 pasien ≥ 65 tahun dan 18 pasien < 65 tahun. Sedangkan hasil yang diperoleh dari kelompok kontrol faktor risiko usia, diperoleh 1 pasien ≥ 65 tahun dan 19 pasien < 65 tahun. Analisis *fisher exact* faktor risiko usia terhadap terjadinya koinfeksi TB paru pada pasien HIV/AIDS di RSUD KRMT Wongsonegoro Semarang memberikan hasil yang tidak signifikan bermakna ($p = 1$). Studi ini memiliki hasil yang berbeda dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Rachel Byng-Maddick dkk pada tahun 2016, Penuaan memiliki efek yang signifikan terhadap sistem imun innate dan adaptive. Perlindungan sistem imun terhadap infeksi Tuberkulosis didapatkan melalui aktivitas fagositosis dari makrofag dan sel T limfosit yang berperan dalam membunuh bakteri secara langsung. (IFN) γ dan CD8⁺ akan membunuh makrofag yang terinfeksi dengan memproduksi *granzyme* dan *perforin*. Jumlah sel T, kadar (IFN) γ dan kemampuan proliferasi yang menurun sering kali dilaporkan terjadi pada orang tua dibanding dengan usia muda. Usia

≥ 65 keatas didapatkan jumlah kasus TB paru yang memuncak dibandingkan dengan usia < 65 .

4.5.3 Status Pernikahan

Dari total 40 sampel pada penelitian ini, 20 sampel yang diperoleh dari kelompok perlakuan faktor risiko status pernikahan, diperoleh 16 pasien sudah menikah dan 4 pasien tidak menikah. Sedangkan hasil yang diperoleh dari kelompok kontrol faktor risiko status pernikahan, diperoleh 18 pasien sudah menikah dan 2 pasien tidak menikah. Analisis *fisher exact* faktor risiko status pernikahan terhadap terjadinya koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS di RSUD KRMT Wongsonegoro Semarang memberikan hasil yang tidak bermakna ($p = 0,661$).

Hasil penelitian SeoYeon Chung dkk pada tahun 2008-2017 di Korea, didapatkan bahwa penyakit Tuberkulosis paru lebih tinggi terhadap seseorang dengan status belum menikah dikarenakan faktor sosio- ekonomi orang tersebut, terlebih lagi pada laki-laki yang sering berpindah-pindah tempat untuk mencari pekerjaan mapan dalam meningkatkan status ekonomi orang tersebut dalam keberhasilan orang tersebut dalam pernikahannya, sehingga lebih mendekati kemungkinan terhadap paparan kuman *mycobacterium tuberculosis*. Apabila dilihat dari kondisi sosioekonomi orang di Indonesia, orang yang belum menikah juga lebih cenderung untuk berpindah-pindah

tempat dan tinggal bersama dengan orang lain yang belum menikah secara ramai dalam satu lingkungan yang sama.

4.5.4 Status Pekerjaan

Dari total 40 sampel pada penelitian ini, 20 sampel yang diperoleh dari kelompok perlakuan faktor risiko status pekerjaan, diperoleh 17 pasien bekerja dan 3 pasien tidak bekerja. Sedangkan hasil yang diperoleh dari kelompok kontrol faktor risiko status pekerjaan, diperoleh 20 pasien bekerja dan 0 pasien tidak bekerja. Analisis *fisher exact* faktor risiko status pekerjaan terhadap terjadinya koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS di RSUD KRMT Wongsonegoro Semarang memberikan hasil yang tidak bermakna ($p = 0,231$). Menurut The National AIDS Fund, penderita HIV yang bekerja, cenderung memiliki risiko paparan terhadap terjadinya infeksi kuman *mycobacterium tuberculosis* pada tempat dimana orang tersebut bekerja.

Pasien yang tidak bekerja juga mencerminkan tingkat pendidikan dan sosioekonomi yang rendah di masyarakat Indonesia, pasien tersebut cenderung memiliki tingkatan pengetahuan yang buruk akan pentingnya sanitasi, dan perilaku pola hidup sehat seperti rajin berolahraga, tidak merokok, makanan yang bergizi, sehingga meningkatkan akan risiko terjadinya koinfeksi Tuberkulosis paru pada penderita HIV/AIDS.

4.5.5 Riwayat Merokok

Dari total 40 sampel pada penelitian ini, 20 sampel yang diperoleh dari kelompok perlakuan faktor risiko riwayat merokok, diperoleh 15 pasien merokok dan 5 pasien tidak merokok. Sedangkan hasil yang diperoleh dari kelompok kontrol faktor risiko riwayat merokok, diperoleh 17 pasien merokok dan 3 pasien tidak merokok. Analisis *fisher exact* faktor risiko riwayat merokok terhadap terjadinya koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS di RSUD KRMT Wongsonegoro Semarang memberikan hasil yang tidak bermakna ($p = 0,695$).

Penelitian yang dilakukan oleh Denise Rossato Silva dkk pada tahun 2018 menunjukkan bahwa angka peningkatan terjadinya Tuberkulosis paru berbanding lurus dengan negara-negara dengan tingkat konsumsi rokok tertinggi di dunia. Rokok juga menyebabkan fungsi penurunan silia pada bronkus yang pada akhirnya berdampak pada kurangnya respon imun dari makrofag. Selain itu kandungan nikotin yang terdapat pada rokok mengurangi jumlah TNF- α melalui aktivasi reseptor nikotinik α -7.

4.5.6 Jumlah CD4+

Dari total 40 sampel pada penelitian ini, 20 sampel yang diperoleh dari kelompok perlakuan faktor risiko jumlah CD4+, diperoleh 19 pasien dengan jumlah CD4+ < 200 sel/mm³ dan 1 pasien dengan jumlah CD4+ ≥ 200 sel/mm³. Sedangkan hasil yang diperoleh dari kelompok kontrol faktor risiko jumlah CD4+, diperoleh 6 pasien dengan jumlah CD4+ < 200 sel/mm³ dan 14 pasien dengan jumlah CD4+ ≥ 200 sel/mm³. Analisis *fisher exact* faktor risiko jumlah CD4+ terhadap terjadinya koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS di RSUD KRMT Wongsonegoro Semarang memberikan hasil yang bermakna ($p = 0,000$), dan hasil *odd ratio* menunjukkan bahwa pasien dengan HIV/AIDS yang memiliki CD4+ < 200 sel/mm³ memiliki kesempatan 22 kali untuk terkena Tuberkulosis paru dibandingkan pasien HIV/AIDS yang memiliki CD4+ ≥ 200 sel/mm³.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Leila H. Chaisson dkk, menunjukkan bahwa angka insidensi dari Tuberkulosis paru lebih banyak didapatkan pada pasien dengan jumlah hitung CD4+ < 200sel/mm³ sebanyak 1,3 kali, didapatkan pula peningkatan jumlah CD4+ pada pasien Tuberkulosis paru sebanyak 657 dengan hitung CD4+ ≥ 200 sel/mm³ HIV positif dengan yang telah menerima terapi ARV dari total 1976 pasien HIV dengan koinfeksi Tuberkulosis paru dengan hitung CD4+ < 200 sel/mm³.

4.4.7 Kadar hb

Dari total 40 sampel pada penelitian ini, 20 sampel yang diperoleh dari kelompok perlakuan faktor risiko kadar hb, diperoleh 13 pasien anemia dan 7 pasien tidak anemia. Sedangkan hasil yang diperoleh dari kelompok kontrol faktor risiko kadar hb, diperoleh 9 pasien anemia dan 11 pasien tidak anemia. Analisis *fisher exact* faktor risiko kadar hb terhadap terjadinya koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS di RSUD KRMT Wongsonegoro Semarang memberikan hasil yang tidak bermakna ($p = 0,32$).

Hal ini bertentangan dengan hasil yang didapatkan pada penelitian Leonardo Gill-Santana dimana pasien HIV dengan koinfeksi Tuberkulosis paru mengalami peningkatan inflamasi yang berlebihan sehingga lebih mudah terpapar akan penyakit infeksi, Tuberkulosis paru tersebut. Selain itu Defisiensi zat besi dapat mengakibatkan penurunan jumlah sel T dan kemampuan proliferasinya sehingga mengakibatkan penurunan dari aktivitas makrofag, sedangkan pasien HIV dengan anemia tanpa defisiensi zat besi juga berisiko terkena penyakit Tuberkulosis paru dikarenakan status kesehatan yang semakin menurun. akan tetapi masih belum diketahui banyak hal secara pasti tentang hubungan anemia terhadap peningkatan risiko penyakit infeksi Tuberkulosis paru.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

5.1.1 Pada bulan Januari 2012 – Oktober 2018 diambil 20 pasien HIV/AIDS dengan koinfeksi Tuberkulosis paru sebagai kelompok perlakuan serta 20 pasien HIV/AIDS tanpa koinfeksi Tuberkulosis paru sebagai kelompok kontrol.

5.1.2 Dari 20 pasien HIV/AIDS dengan koinfeksi Tuberkulosis paru, didapatkan sebanyak 15 orang dengan jenis kelamin laki-laki dan 5 orang dengan jenis kelamin perempuan.

5.1.3 Dari 20 pasien HIV/AIDS dengan koinfeksi Tuberkulosis paru, didapatkan sebanyak 2 orang dengan usia ≥ 65 tahun dan 18 orang dengan usia < 65 tahun.

5.1.4 Dari 20 pasien HIV/AIDS dengan koinfeksi Tuberkulosis paru, didapatkan sebanyak 17 orang dengan status bekerja dan 3 orang dengan status tidak bekerja.

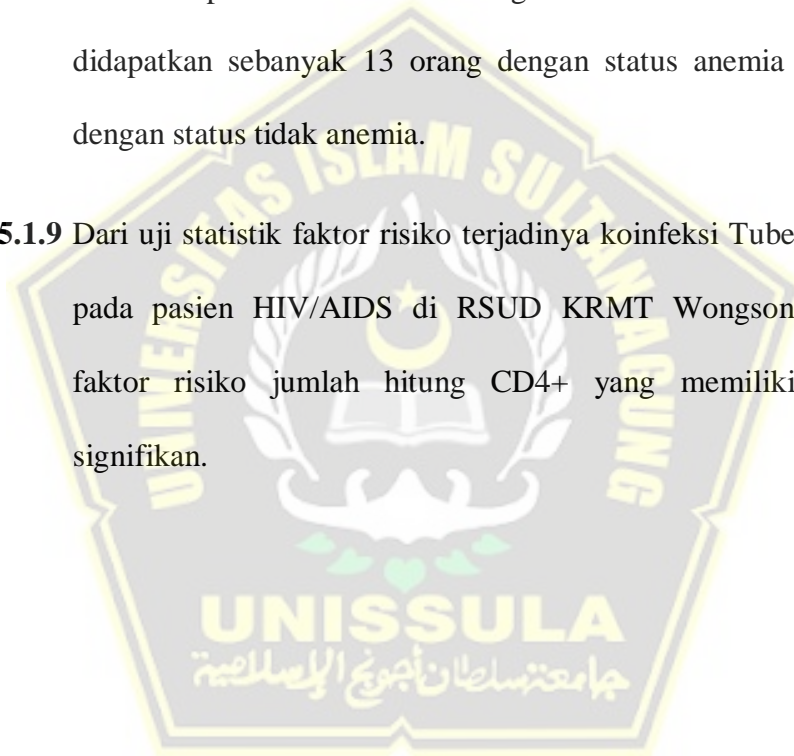
5.1.5 Dari 20 pasien HIV/AIDS dengan koinfeksi Tuberkulosis paru, didapatkan sebanyak 16 orang dengan status menikah dan 4 orang dengan status belum menikah.

5.1.6 Dari 20 pasien HIV/AIDS dengan koinfeksi Tuberkulosis paru, didapatkan sebanyak 15 orang dengan status merokok dan 5 orang dengan status tidak merokok.

5.1.7 Dari 20 pasien HIV/AIDS dengan koinfeksi Tuberkulosis paru, didapatkan sebanyak 19 orang dengan jumlah hitung CD4+ < 200 sel/mm³ dan 1 orang dengan jumlah hitung \geq 200 sel/mm³.

5.1.8 Dari 20 pasien HIV/AIDS dengan koinfeksi Tuberkulosis paru, didapatkan sebanyak 13 orang dengan status anemia dan 7 orang dengan status tidak anemia.

5.1.9 Dari uji statistik faktor risiko terjadinya koinfeksi Tuberkulosis paru pada pasien HIV/AIDS di RSUD KRMT Wongsonegoro hanya faktor risiko jumlah hitung CD4+ yang memiliki nilai yang signifikan.



5.2 Saran

- 5.2.1** Karena keterbatasan jumlah sampel yang didapat di RSUD KRMT Wongsonegoro, maka penelitian dapat ditambah dilakukan di beberapa rumah sakit rujukan lainnya seperti rumah sakit rujukan HIV seperti RSUP Dr Kariadi, RS Tugurejo, dan RSU Panti Wilasa Citarum.
- 5.2.2** Dapat ditambahkan variabel lama pengobatan ARV agar variabel bebas yang lain tidak menjadi rancu.



DAFTAR PUSTAKA

- Bini, E. I. *et al.* (2014) 'The influence of sex steroid hormones in the immunopathology of experimental pulmonary tuberculosis', *PLoS ONE*, 9(4), pp. 2–10. doi: 10.1371/journal.pone.0093831.
- Byng-Maddick, R. and Noursadeghi, M. (2016) 'Does tuberculosis threaten our ageing populations?', *BMC Infectious Diseases*, 16(1), pp. 1–5. doi: 10.1186/s12879-016-1451-0.
- Collins, C. *et al.* (2000) 'for People Living with HIV', 34(1), pp. 139–147. doi: 10.1097/QAD.0000000000002398.CD4.
- Dhanaraj, B. *et al.* (2015) 'Prevalence and risk factors for adult pulmonary tuberculosis in a metropolitan city of south India', *PLoS ONE*, 10(4), pp. 1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0124260.
- Gil-Santana, L. *et al.* (2019) 'Tuberculosis-associated anemia is linked to a distinct inflammatory profile that persists after initiation of antitubercular therapy', *Scientific Reports*, 9(1), pp. 1–8. doi: 10.1038/s41598-018-37860-5.
- Rodal, C. (2018) 'Tuberculosis, Enfermedad Infecciosa Más Letal En El Mundo', *Boletín UNAM-DGCS-187bis Ciudad Universitaria.*, 44(2), pp. 145–152.
- Bruchfeld, J., Correia-Neves, M. and Källenius, G. (2015) 'Tuberculosis and HIV Coinfection: Table 1.', *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(7), p. a017871. doi: 10.1101/cshperspect.a017871.
- Byng-maddick, R. and Noursadeghi, M. (2016) 'Does tuberculosis threaten our ageing populations?', *BMC Infectious Diseases*. *BMC Infectious Diseases*, pp. 1–5. doi: 10.1186/s12879-016-1451-0.
- Cain, K. P., McCharty, K. D., Heilig, M. C., Monkongdee, P., Tasaneeyapan, T., Kanara, N., Kimerling, M, E. (2010) 'An Algorithm for Tuberculosis Screening and Diagnosis in People with HIV', *New England Journal of Medicine*, 362(8), pp. 707–716. doi: 10.1056/NEJMoa0907488.
- Center for Disease Control and Prevention (2013) 'Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis', pp. 19–43. doi: 10.1128/IAI.00057-06.
- Cui, Z., Lin, M., Nie, S., Lan, R. (2017) 'Risk factors associated with Tuberculosis (TB) among people living with HIV / AIDS : A pair- matched case-control study in Guangxi , China', pp. 1–12.

- Hughes, D. F., Meshaka, W. E. and Delis, P. R. (2017) 'Reproduction and growth of the southern leopard frog, *Lithobates sphenoccephalus* (Cope, 1886), in Virginia: Implications for seasonal shifts in response to global climate change', *Basic and Applied Herpetology*, 31, pp. 17–31. doi: 10.11160/bah.53.
- Hunter, R. L. (2016) 'Tuberculosis as a three-act play: A new paradigm for the pathogenesis of pulmonary tuberculosis', *Tuberculosis*. Elsevier Ltd, 97, pp. 8–17. doi: 10.1016/j.tube.2015.11.010.
- Safithri, S., (2009) 'Diagnosis TB Dewasa Dan Anak Berdasarkan ISTC DIAGNOSIS TB DEWASA DAN ANAK BERDASARKAN ISTC (International Standard for TB Care)'.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Ditjen PP dan PL (2014) 'Bpn_P-Tb_2014.Pdf', *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis*, p. 38. Available at: http://www.tbindonesia.or.id/opendir/Buku/bpn_p-tb_2014.pdf.
- Kemnterian Kesehatan Republik Indonesia (2016) 'Program Pengendalian HIV AIDS dan PIMS', *Petunjuk Teknis Program Pengendalian HIV AIDS dan PIMS Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama*. Available at: http://siha.depkes.go.id/portal/files_upload/4_Pedoman_Fasyankes_Primier_ok.pdf.
- Kerkhoff, A. D., Meintjes, G., Opie, J., Vogt, N., Jhilmeet, N., Wood, R., Lawn, S. D. (2016) 'Anaemia in patients with HIV-associated TB: relative contributions of anaemia of chronic disease and iron deficiency', 20(June 2015), pp. 193–201.
- Mitku, A. A., Dessie, Z. G., Muluneh, E. K., Workie, D. L. (2016) 'Prevalence and associated factors of TB / HIV co-infection among HIV Infected patients in Amhara region , Ethiopia .', 16(2), pp. 588–595.
- Naif, H. M. (2013) 'Pathogenesis of HIV infection', *Infectious Disease Reports*, 5(SUPPL.1), pp. 26–30. doi: 10.4081/idr.2013.s1.e6.
- Natalie, J., Kholis, Fn., N. (2016) 'Jenis-Jenis Efek Samping Pengobatan Oat Dan Art Pada Pasien Dengan Koinfeksi Tb/Hiv Di Rsup Dr. Kariadi', *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 5(4), pp. 1134–1145.
- Nhamoyebonde, S. and Leslie, A. (2014) 'Biological Differences Between the Sexes and Susceptibility to Tuberculosis', 209(Suppl 3). doi: 10.1093/infdis/jiu147.
- Suryono and Nasronudin (2014) 'Clinical Description and Diagnosis of HIV / AIDS', *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*, 5(1), pp. 23–27. doi: 10.1109/csnt.2014.137.