

PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI ANTI RETRO VIRUS LEBIH AWAL TERHADAP MORTALITAS PADA KO-INFEKSI TB-HIV DI RUMAH SAKIT SANGLAH DENPASAR

Susila Utama, Agus Somia, Tuti Parwati

Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Bagian/SMF Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

Email: susila_dalung@yahoo.co.id

ABSTRACT

TB and HIV are closely interlinked. TB is a leading cause of HIV-related morbidity and mortality. Mortality among patients with TB-HIV co-infection is known to be high despite the use of effective TB treatment. Many studies have indicated that the initiation of Combination Anti Retro Virus (cARV) during TB treatment improves outcomes. The optimal timing for the initiation of cARV in patients with TB-HIV co-infections remains unclear. The aims of this study is to know the impact of early initiation of cARV during TB treatment on mortality in TB-HIV co-infected patients at Sanglah Hospital Denpasar. Cohort retrospective study was conducted from medical record of TB-HIV co-infected patients from June 2004 until August 2009. The inclusion criteria was TB-HIV co-infected patients with TB treatment earlier than cARV. The cARV treatment was differentiated into 2 category, before 2 months of TB treatment (during intensive phase) and after 2 months (maintenance phase). All of the patients were followed for mortality after one year of cARV treatment. There were 60 TB-HIV co-infected patients, 50 (83.3%) male and 10 female (16.7%). The CD 4 level less than 50 cell/mm³ were 48 (80%) and CD 4 level more than 50 cell/mm³ were 12 (20%). The cARV treatment during intensive phase of TB treatment were 20 (33.3%) and cARV treatment after intensive phase were 40 (66.7%). Mortality after one year cARV treatment were 28.3%. The mortality on cARV treatment after 2 intensive phase was 32.5% (13 patients) and mortality on ARV treatment during intensive phase was only 20% (4 patients). The odds ratio was 1,926 with confidence interval 0.536 – 6.926. The mortality on the group of CD 4 level less than 50 cell/mm³ was not different. The mortality on ARV treatment after intensive phase were 34.5% and only 21.1% when cARV during intensive phase. Odds ratio was 1.974 with confidence interval 0.515 – 7.558. The initiation of cARV during intensive phase of TB treatment on TB-HIV co-infected patients will decreased mortality in one year of cARV treatment, but statistically not significance. The same result was also found in CD 4 less than 50 cell/mm³.

Keywords: TB-HIV co-infected, cARV, mortality

PENDAHULUAN

TB merupakan infeksi oportunistik tersering (40%) pada infeksi HIV dan menjadi penyebab kematian paling tinggi pada Orang Dengan Infeksi HIV/AIDS (ODHA). TB dan HIV saling berhubungan, HIV menyebabkan progresifitas infeksi Mycobacterium TB

menjadi TB aktif dan adanya infeksi TB menimbulkan progresifitas infeksi HIV.¹ Penanganan ko-infeksi TB-HIV selalu mendahulukan terapi TB dengan pertimbangan menghindari interaksi OAT dengan cARV, toksisitas obat, kepatuhan minum obat dan juga menghindari IRIS (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*). Keputusan untuk memulai cARV pada

ko-infeksi TB-HIV tergantung pada indikator stadium klinis HIV. Pada TB ekstra paru dan TB paru dengan $CD4 < 200 \text{ sel/mm}^3$ disarankan secepatnya minimal 2 minggu sampai 2 bulan setelah terapi OAT sedangkan pada $CD4 > 200 \text{ sel/mm}^3$ dianjurkan terapi cARV setelah selesai fase intensif.² Data dari the Starting Antiretroviral Therapy at Three Points in Tuberculosis (SAPiT) trial memperlihatkan pada terapi TB-HIV secara terintegrasi akan menurunkan 56% kematian pada pasien dengan $CD4 < 500 \text{ sel/mm}^3$ dibandingkan dengan terapi cARV setelah terapi TB selesai.³

Keterlambatan dalam memulai cARV pada ko-infeksi TB-HIV akan meningkatkan mortalitas sedangkan pemberian cARV secara terintegrasi dengan OAT atau pemberian yang terlalu dini akan meningkatkan kemungkinan interaksi obat, toksisitas dan juga menurunkan kepatuhan minum obat sehingga waktu yang tepat untuk memulai cARV masih menjadi perdebatan.¹⁻³ Berdasarkan permasalahan tersebut diatas perlu dilakukan suatu penelitian untuk mengetahui apakah pemberian cARV lebih awal dapat menurunkan mortalitas pasien dengan ko-infeksi TB-HIV.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif dari rekam medik pasien pasien ko-infeksi TB-HIV rawat jalan di Poli VCT/CST RSUP Sanglah dari Juni 2004 sampai Agustus 2009. Sebagai sampel adalah semua pasien ko-infeksi TB-HIV di Poli VCT/CST RSUP Sanglah. Kriteria inklusi adalah pasien ko-infeksi dimana terapi OAT diberikan sebelum cARV, kontrol teratur minimal satu bulan sekali dengan kepatuhan terhadap OAT dan cARV 100% dan dieksklusi bila cARV sudah diberikan sebelum OAT, kepatuhan kurang dari 100%. Terapi cARV dibedakan menjadi dua kategori, selama fase intensif (dua bulan pertama OAT) atau setelah fase intensif (dalam fase lanjutan). Semua sampel diikuti selama satu tahun, dicatat mortalitas selama satu tahun terapi cARV. Selanjutnya dilakukan analisa statistik hubungan antara pemberian

cARV pada fase intensif dan fase lanjutan dengan tingkat mortalitas.

HASIL

Didapatkan 60 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, terdiri dari 50 orang laki-laki (83,3%) dan 10 orang perempuan (16,7%). Kelompok umur paling banyak adalah 21 – 30 tahun sebanyak 29 orang (48,3%) diikuti kelompok umur 31 – 40 tahun mencapai 21 orang (35,0%). Berdasarkan kadar CD4, sebagian besar sampel (80%) dengan CD4 dibawah 50 sel/ul dan hanya 3,3% mempunyai CD4 diatas 200 se/ul. Median CD4 sebesar 20,5 sel/ul. Hasil pemeriksaan BTA dalam penegakan diagnosis hanya mendapatkan hasil positif 15%. Sebagian besar sampel (63,3%) menggunakan cARV lini pertama dengan efavirenz (EFV). Dalam memulai cARV, sebagian besar dimulai dalam fase lanjutan OAT sebanyak 40 orang (66,6%). Setelah diikuti selama satu tahun ternyata 17 orang (28,3%) meninggal dalam tahun pertama menggunakan OAT.

Setelah dianalisis hubungan antara memulai cARV dengan mortalitas dalam tahun pertama didapatkan ods rasio 1,926 dengan confiden interval 0,536 – 6,926. Pada pengelompokan CD4 dibawah 50 sel/ul didapatkan ods rasio 1,974 dengan confiden interval 0,515 – 7,558.

PEMBAHASAN

Pada tahun 2007 terdapat 456.000 kematian pada pasien ko-infeksi TB-HIV yang merupakan 23% dari kematian pasien dengan infeksi HIV. Diperkirakan terdapat 33 juta orang terinfeksi HIV dimana kecenderungan TB lebih tinggi 20 kali dibandingkan non HIV.⁴ Di Poli VCT/CST RSUP Sanglah Denpasar didapatkan 147 kasus ko-infeksi TB-HIV dari tahun 2005 sampai dengan Maret 2011.⁵

Semua pasien dengan ko-infeksi TB-HIV dengan $CD4 < 200 \text{ sel/ul}$ direkomendasikan untuk mendapatkan terapi cARV dan perlu dipertimbangkan bila

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik Subyek	Hidup		Mati	
	N	%	n	%
Sex				
Laki	37	74	13	26
Perempuan	6	60	4	40
Kelompok umur				
11 – 20 tahun	1	100	0	0
21 – 30 tahun	20	68,96	9	31,04
31 – 40 tahun	13	61,90	8	31,08
41 – 50 tahun	6	100	0	100
> 50 tahun	3	100	0	0
Sputum BTA				
Positif	4	44,44	5	55,56
Negatif	39	76,47	12	24,13
Kadar CD4				
< 50 sel/ul	34	70,83	14	29,17
51 – 200 sel/ul	7	70	3	30
> 200 sel/ul	2	100	0	0
cARV				
NVP based	14	16,34	8	36,36
EFV based	29	76,31	9	23,69
Mulai cARV				
Fase intensif	16	80	4	20
Fase lanjutan	27	67,50	13	32,50

Tabel 2. Analisa statistik mortalitas dengan memulai cARV

	Value	95% Confidence interval	
		Lower	Upper
Odds ratio for (1.00 / 2.00)	1.926	.536	6.926
For cohort 1: hidup, 2: mati = 1	1.185	.872	1.611
For cohort 1: hidup, 2: mati = 2	.615	.230	1.646
N of Valid Cases	60		

Keterangan: 1. Fase intensif 2. Fase lanjutan

Tabel 3. Analisa statistik mortalitas dengan memulai cARV pada CD4 < 50

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds ratio for (1.00 / 2.00)	1.974	.515	7.558
For cohort 1: hidup, 2: mati = 1	1.205	.848	1.713
For cohort 1: hidup, 2: mati = 2	.611	.223	1.668
N of Valid Cases	48		

Keterangan: 1 fase intensif 2. Fase lanjutan

CD4 < 350 se/ul. Pada keadaan dimana tidak tersedia pemeriksaan CD4 maka cARV direkomendasikan untuk semua pasien ko-infeksi TB-HIV, walaupun demikian pengobatan TB tetap menjadi prioritas utama.⁶ Dalam hal memulai terapi cARV di Poli VCT/CST RSUP Sanglah selalu dilakukan deteksi terhadap TB baik dengan sputum BTA dan atau foto thorak dan bila didapatkan TB maka terapi terhadap TB diprioritaskan.

Saat yang tepat untuk memulai cARV pada ko-infeksi TB-HIV belum diketahui dengan jelas. Laju kematian kasus TB selama 2 bulan pertama pengobatan TB masih tinggi terutama bersamaan dengan penyakit HIV yang sudah lanjut. Pemberian cARV pada kasus tersebut mungkin sebagai penyelamat jiwa (*live saving*). Rekomendasi WHO 2003 menyatakan bahwa pada C4 < 200 sel/ul, cARV bisa dimulai antara 2 minggu hingga 2 bulan setelah terapi TB yaitu ketika pasien sudah stabil dengan terapi TB dengan regimen yang mengandung efavirenz. Bila CD4 200 – 350 sel/ul dipertimbangkan cARV setelah fase intensif dan bila CD4 diatas 350 sel/ul disarankan menunda cARV. Rekomendasi WHO terakhir (2010) menyarankan memulai cARV pada semua infeksi HIV dengan TB aktif tanpa memandang kadar CD4, terapi

cARV dimulai secepatnya setelah terapi TB (dalam 8 minggu pertama). Hal ini dimaksudkan untuk memberi penekanan terapi lebih dini pada pasien TB-HIV karena kemungkinan mortalitas yang tinggi.^{6,7}

Pada penelitian ini, semua pasien ko-infeksi TB-HIV (60 kasus) yang diberikan cARV diikuti selama satu tahun sejak dimulainya terapi cARV dan dinilai mortalitasnya. Sebanyak 17 pasien (28,3%) meninggal masing masing 20% yang mendapatkan cARV pada fase intensif dan 32,5% pada fase lanjutan. Pada analisa statistik didapatkan ods rasio 1,926 dengan *confidence interval* 0,536-6,926 (tidak bermakna), artinya risiko mortalitas pada tahun pertama mendekati 2 kali lipat bila cARV diberikan pada fase lanjutan. Data dari penelitian SAPIt mendapatkan terapi TB dan HIV secara terintegrasi menurunkan mortalitas sampai 56% pada ko-infeksi TB-HIV dengan CD4 < 500 sel/uL dibandingkan terapi cARV setelah terapi TB selesai. Disamping itu terapi terintegrasi TB-HIV akan memberikan outcome terapi TB lebih baik dan insiden IRIS lebih rendah.³ Pada studi CAMELIA di Kamboja mendapatkan pada CD4 < 200 sel/ul yang memulai terapi cARV pada minggu kedua terapi TB menurunkan mortalitas sampai 34% dibandingkan memulai cARV pada minggu ke delapan.⁸ Pada studi di Iran oleh Tabarsi, dkk.⁹ juga mendapatkan hasil yang sama dimana terdapat perbaikan survival dengan terjadinya penurunan morbiditas dan mortalitas pada terapi cARV delapan minggu pertama dibanding sesudah delapan minggu pada CD4 < 100 sel/ul.

Pada pengelompokan CD4 < 50 sel/ul didapatkan hasil yang tidak berbeda dimana didapatkan ods rasio 1,974 dengan *confidence interval* 0,515 – 7,558, artinya risiko mortalitas hampir dua kali lipat bila terapi cARV dimulai pada fase lanjutan dibandingkan bila mulai pada fase intensif walaupun tidak bermakna secara statistik. Pada studi STRIDE yang membandingkan memulai cARV pada minggu kedua dengan minggu ke delapan sampai dua belas pada CD4 < 50 didapatkan mortalitas dan progresifitas

menjadi AIDS lebih tinggi pada pemberian cARV mulai minggu ke delapan.¹⁰

Hasil penelitian yang berbeda disampaikan oleh Lesley Odendal di Afrika Selatan mendapatkan tidak adanya perbedaan signifikan pada mortalitas bila cARV diberikan pada dua bulan pertama terapi TB ataupun diberikan setelah dua bulan. Kadar CD4 awal, kadar hemoglobin dan indeks massa tubuh lebih signifikan mempengaruhi mortalitas dibandingkan saat memulai cARV.¹¹

Hasil penelitian ini hampersama dengan penelitian penelitian lain seperti studi SAPIt, CAMELIA maupun STRIDE dimana dengan memberikan cARV lebih awal akan menurunkan mortalitas pada tahun pertama terapi cARV walaupun secara statistik tidak bermakna. Penundaan dalam memulai cARV pada ko-infeksi TB-HIV sering karena ketakutan akan jumlah obat yang terlalu banyak, adanya interaksi obat, efek samping obat, kesiapan pasien memulai cARV, adanya IRIS dan banyak hal lain sehingga cARV ditunda sampai pasien bisa mentoleransi obat TB. Penundaan ini mempunyai risiko meningkatkan mortalitas terutama pada tahun pertama, hal ini disebabkan karena replikasi virus HIV yang sangat cepat dan menekan respon imun seluler sehingga mempermudah timbulnya infeksi oportunistik yang mengancam nyawa.

KESIMPULAN

Pada ko-infeksi TB-HIV dengan memulai terapi cARV pada fase intensif terapi TB akan menurunkan mortalitas dibandingkan dengan memulai pada fase lanjutan. Demikian juga halnya pada ko-infeksi TB-HIV dengan CD4 dibawah 50 sel/ul.

DAFTAR RUJUKAN

1. Harries A, Maher D, Graham S. Background information on Tuberculosis and HIV. WHO: TB/HIV a clinical manual. 2nd ed. Geneva: WHO; 2004.p.23-40.

2. Salim S, Kogieleum N. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362:697-706.
3. Boulle A, Clayden P, Cohen K. Prolonged deferral of antiretroviral therapy in the SAPIt trial: did we need a clinical trial to tell us that this would increase mortality? *S Afr Med J* 2010;100(9):566-8.
4. WHO. Global tuberculosis control-epidemiology, strategy, financing, WHO Report. Geneva: WHO; 2009.p.1-75.
5. Arsana, Utama S, Parwati T, Somia A. Karakteristik penderita ko-infeksi TB-HIV di Poliiklinik VCT/CST RSUP Sanglah. *Proceeding book of Konas PETRI XVII: 2011*; Semarang, Indonesia.
6. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman nasional terapi antiretroviral*. 2nd ed. Jakarta: Depkes RI; 2007.p.57-9.
7. WHO. *Guidelines for preventing and treating opportunistic infection in HIV infected adults and adolescents*. Geneva: WHO; 2010.p.1-67.
8. Mazzotta M. **Starting HIV treatment earlier improves mortality for co-infected patients on TB treatment**. IAC Abstract THLBB106.
9. Tabarsi P, Saber AS, Baghaei P. Early initiation of antiretroviral therapy results in decreased morbidity and mortality among patients with TB and HIV. *J Int AIDS Soc* 2009;12(1):14-7.
10. Havlir D, Ive P, Kendall M. International randomized trial of immediate vs early ART in HIV+ patients treated for TB: ACTG 5221 STRIDE Study. *Proceeding book of conference on retroviruses and opportunistic infections*; Feb 27 - March 2 2011, Boston, America.
11. Tavuka S. Survival experiences in South African cohort on TB treatment according to time of HAART initiation. *Proceeding book of the 2nd SA-TB conference*; 1-4 June 2010, Durban, South Africa.