

TINJAUAN PUSTAKA

Tuberkulosis Paru pada *Human Immunodeficiency Virus* (HIV)

Hapsah¹

¹ Departemen Pulmonologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Kampus 1 UMSU
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan Sumatera Utara 20217

Email korespondensi: hapsah@umsu.ac.id

Abstrak: Tuberkulosis (TB) merupakan infeksi oportunistis dan penyebab utama kematian pada pasien HIV/AIDS di negara berkembang, sekitar 25%-65% pasien HIV/AIDS menderita TB di organ mana pun. Namun, ada kesulitan dalam mencapai tujuan mengurangi beban tuberkulosis karena beberapa tantangan, seperti kesulitan dalam mendiagnosis tuberkulosis pada pasien terinfeksi HIV karena gambaran klinis yang tidak biasa, sputum BTA negatif pada tuberkulosis paru, dan foto toraks yang atipikal. Peningkatan infeksi TB pada pasien HIV dipengaruhi rendahnya sistem imunitas pada pasien HIV

Kata Kunci: TB paru, HIV, Imunitas

PENDAHULUAN

Penyakit paru saat ini semakin sering terjadi dan menjadi masalah dunia, terutama penyakit paru kronik. Penyakit paru sebagian besar menyebabkan peningkatan morbiditas, mortalitas dan disabilitas pada pasien. Pada forum International Respiratory Society mengidentifikasi 5 penyakit paru mayor yang menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas pasien, yaitu Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), asma, Infeksi saluran pernafasan bawah, tuberkulosis dan kanker paru.¹

Pada ke 5 penyakit ini akan terjadi proses inflamasi dan mengakibatkan keadaan disbiosis pada saluran nafas. Normalnya, paru-paru mengandung sekelompok mikro biota normal yang konstan dikarenakan paru memiliki pertahanan mukosa dan pembersihan mukosiliar. Akibat proses inflamasi pada

saluran nafas, maka keseimbangan mikro biota saluran nafas akan terganggu, hal ini yang disebut dengan disbiosis.²

Selain pada saluran nafas, mayoritas mikro biota terdapat pada saluran cerna dan dapat berkomunikasi dengan organ lain. Pada keadaan homeostasis, mikro biota saluran cerna akan membantu untuk membentuk sel limfoid dan respons imunitas. Apabila terjadi gangguan pada mikrobiota saluran cerna (seperti infeksi atau konsumsi antibiotik) akan menyebabkan disregulasi IL-17, mengganggu fungsi makrofag dan peningkatan pertumbuhan mikroba patogen. Hal ini dapat akan menyebabkan eksaserbasi penyakit, salah satunya penyakit paru.²

Beberapa kasus eksaserbasi penyakit baru diduga disebabkan oleh translokasi atau ekspansi bakteri dari usus. Begitu juga apabila terjadi inflamasi pada saluran nafas, akan menyebabkan gangguan pada sitokin sistemis

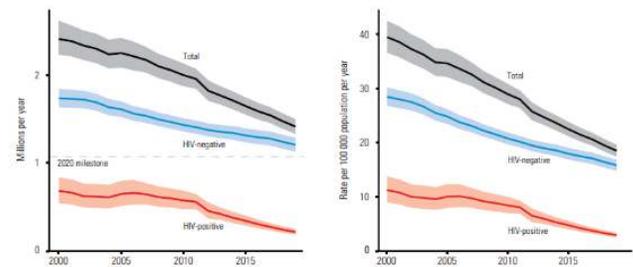
yang juga menyebabkan gangguan pada usus sehingga dapat menyebabkan disbiosis pada usus. Oleh karena itu, diketahui terdapat hubungan antara mikro biota dan *gut-lung axis* pada penyakit paru.²

DISKUSI

Epidemiologi

Di seluruh dunia, TB merupakan salah satu dari 10 penyebab kematian teratas dan penyebab utama dari agen infeksi tunggal (di atas HIV/AIDS). Indonesia berada diperingkat kedua (8,5%) setelah India. Diperkirakan ada 1,2 juta (kisaran, 1,1–1,3 juta) kematian TB pada orang dengan HIV-negatif pada tahun 2019 (terdapat pengurangan dari 1,7 juta pada tahun 2000), dan terdapat 208.000 kematian (kisaran, 177.000–242.000) pada orang dengan HIV-positif (terdapat penurunan dari 678.000 pada tahun 2000). Secara global, kejadian TB per 100 orang dengan HIV per tahun adalah 2,1% (kisaran, 1,9- 2,4%).

Risiko berkembangnya TB di antara 38 juta orang dengan HIV adalah 18 (kisaran, 15-21) kali lebih tinggi daripada di seluruh populasi global (WHO, Global Tuberculosis Report, 2020). Jumlah kematian absolut TB dengan HIV-negatif turun 31% antara tahun 2000 dan 2019, sekitar 1,7 juta pada tahun 2000 menjadi 1,2 juta tahun 2019, dan tingkat kematian turun 45% (termasuk 3,7% antara 2018 dan 2019). Pada TB dengan HIV-positif, jumlah kematian TB turun lebih cepat, dari 678.000 pada tahun 2000 menjadi 208.000 pada 2019 (pengurangan 69%), dan tingkat kematian turun 76% (dari 11 menjadi 2,7 per 100.000 penduduk). Jumlah kematian absolut TB pada HIV-negatif dan HIV-positif dan tingkat kematian (kematian per 100.000 penduduk per tahun) terlihat pada gambar 2.1.³



Gambar 2.1 perkiraan jumlah kematian TB (kiri) dan Tingkat kematian per 100.000 penduduk (kanan) 2000–2019.³

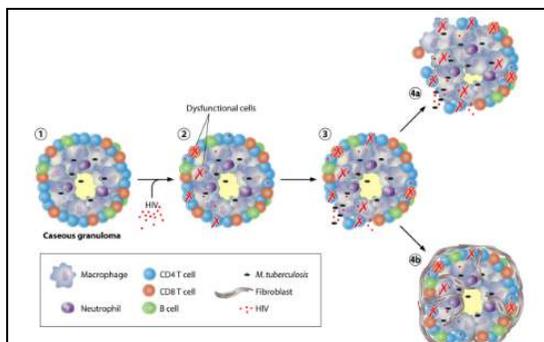
Koinfeksi TB dan HIV

Dampak koinfeksi TB/HIV bersifat timbal balik. Dengan meningkatnya viral load, tuberkulosis akan mempercepat perkembangan infeksi HIV menjadi AIDS dan, dengan demikian, meningkatkan kematian. infeksi HIV akan mengurangi jumlah limfosit CD4 (sangat penting untuk memulai dan mempertahankan respons imun) hal ini akan berdampak pada presentasi klinis dan perjalanan penyakit tuberkulosis, sejak infeksi HIV, seperti;⁴

1. Memulai perkembangan penyakit pada orang yang terinfeksi TB. Risiko dari perkembangan infeksi TB menjadi penyakit adalah 5% pada orang HIV-negatif pada dua tahun pertama dan kemudian <5% selama sisa hidup mereka. Pada orang HIV-positif, risiko itu adalah 3-13% per tahun dan meningkat menjadi lebih dari 30% selama sisa hidup mereka.
2. Meningkatkan kejadian TB relaps
3. Meningkatkan kematian
4. Menyebabkan berkembangnya bentuk TB ekstra paru dan TB BTA negatif.

Ko-infeksi TB HIV berhubungan dengan imunitas yang diperantarai oleh sel T risiko TB yang meningkat pada pasien HIV berkorelasi dengan berkurangnya sel T CD4 pada orang dengan HIV. Penurunan sel T terlihat pada sel darah tepi, saluran pernapasan dan lokasi uji tuberkulin.² Ko-

infeksi TB HIV akan menginduksi aktivasi dari TB- laten. Pada TB laten fungsi granula masih normal, setelah terinfeksi HIV, terjadi perubahan fungsional dari sel T dan makrofag, dan juga membunuh sel T yang aktif. Proses ini lama kelamaan akan menyebabkan penurunan jumlah sel T dan peningkatan disfungsi selular yang berdampak pada gangguan fungsional dari granuloma, sehingga kuman TB yang terperangkap akan menyebar dan aktif. (Gambar 2.2)⁵



Gambar 2.2 Mekanisme Reaktivasi TB Laten pada pasien HIV⁵

Manifestasi Klinis

Orang dengan infeksi HIV memiliki peningkatan resiko terhadap terjadinya suatu TB aktif, yang dapat disebabkan dari reaktivasi TB laten maupun perkembangan penyakit yang lebih cepat setelah terinfeksi TB. Presentasi klinis perjalanan infeksi TB pada pasien dengan HIV berubah-ubah, terutama pada pasien dengan immunosupresi lanjut (jumlah CD4 < 200 sel/mm³); TB paru aktif awalnya bisa asimtomatis, TB ekstra paru lebih umum dijumpai, perjalanan klinis lebih cepat dan sulit terdiagnosis dengan tingkat kematian yang tinggi.⁶

TB paru merupakan bentuk infeksi TB yang paling sering dijumpai pada pasien HIV. Batuk darah jarang dijumpai pada pasien dengan HIV, beberapa penelitian menyebutkan bahwa rendahnya respons inflamasi menyebabkan sedikitnya

pembentukan kavitas dan keterlibatan endobronkial.⁷ Batuk merupakan gejala yang umum pada TB, dimana batuk $\geq 2-3$ minggu curiga suatu TB, namun pada pasien dengan HIV batuk ≤ 3 minggu dan tidak ada perbaikan dengan pemberian antibiotik beberapa penelitian menunjukkan terhadap suatu TB aktif yang sering dijumpai pada pasien HIV.⁶

Meskipun orang yang terinfeksi HIV dengan TB mungkin memiliki gejala klasik TB (misalnya, batuk produktif, nyeri dada, sesak napas, hemoptisis, demam, keringat malam, dan/atau penurunan berat badan), namun banyak pasien tersebut memiliki sedikit gejala atau memiliki gejala yang bahkan kurang spesifik, dan tidak jarang dijumpai pasien yang tidak memiliki gejala terutama di negara berkembang.⁸ Pada pasien HIV dengan kadar CD4 yang masih baik >350 memiliki gambaran klinis yang tidak jauh berbeda seperti pada tanpa HIV, namun pada pasien dengan kadar CD4 yang lebih rendah dapat memberikan gambaran klinis yang atipikal sehingga menyulitkan dalam diagnosa.⁹

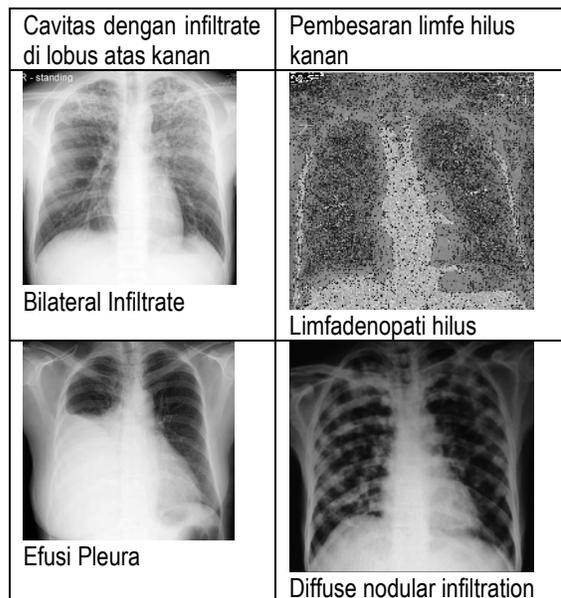
Pada pasien dengan HIV terjadi penurunan sistem pertahanan tubuh, sehingga sering kali perjalanan penyakit lebih cepat dibandingkan tanpa HIV.¹⁰ TB paru lebih sering dijumpai pada kadar CD4 >200, sedangkan pasien dengan kadar CD4 < 200 lebih sering dijumpai limfadenitis TB dan TB diseminata.¹¹ CD4 yang rendah juga memberikan hasil pewarnaan BTA yang negatif dibanding pasien dengan CD4 yang masih baik.¹⁰

Gambaran Radiologi

Infeksi TB dan HIV memiliki pengaruh sinergis pada imunoregulasi pejamu. TB dapat berkembang pada setiap tahap immunosupresi terlepas dari tingkat limfosit T CD4+ yang bersirkulasi. Jumlah

limfosit CD4+ merupakan salah satu penanda pengganti untuk mengevaluasi tingkat immunosupresi dan perkembangan penyakit HIV. Kadar limfosit CD4+ yang bersirkulasi memiliki pengaruh pada pola radiografi TB. Pada infeksi HIV, TB dapat menghasilkan pola radiografi tipikal dan atipikal tergantung pada tingkat immunosupresi.¹

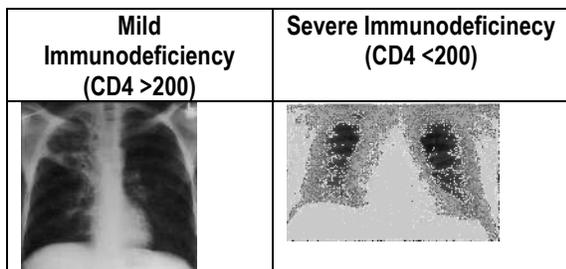
Gambaran tipikal berupa fibrosis lobus atas, infiltrat bilateral, konsolidasi dan kavitas, sedangkan gambaran radiologi yang atipikal biasanya jarang menunjukkan suatu kavitas dan juga infiltrat, lebih sering menunjukkan gambaran limfadenopati mediastinum bahkan foto toraks cenderung normal.¹ Ketika jumlah CD4+ kurang dari 200/mm³ pada pasien AIDS, penyebaran limfogen yang lebih luas dapat terjadi, mengakibatkan limfadenopati. Limfadenopati dominan tersebar di beberapa area. Laporan penelitian sebelumnya menemukan pembesaran kelenjar getah bening tuberkulosis pada pasien terinfeksi HIV terutama menyebar di daerah paratrakeal dan subkarinal kanan.¹²



Penelitian-penelitian yang sudah pernah dilakukan menunjukkan pasien HIV dengan kadar CD4 <200 menunjukkan gambaran limfadenopati mediastinal, beberapa pasien juga menunjukkan gambaran TB paru yang atipikal seperti lesi di lapangan bawah, pola milier dan bahkan foto toraks yang normal. Sedangkan pada pasien dengan kadar CD4 >200 menunjukkan gambaran infeksi TB yang tipikal yaitu kavitas dan juga infiltrat di lapangan atas paru.¹⁴ Pembentukan kavitas pada infeksi TB diperantarai oleh reaksi hipersensitivitas tipe lambat. Pada pasien bukan HIV dan pasien HIV dengan CD4 yang masih tinggi (masih imunokompeten) infeksi TB akan merangsang hipersensitivitas tipe lambat dan berdampak pada pembentukan kavitas.¹

Mild immunodeficiency	Severe immunodeficiency
Cavitation	Cavitation (very rare)
Infiltrates in upper lobes	Infiltrates in lower lobes
Bilateral infiltrates	Unilateral infiltrates
Pleural effusion	Pleural effusion (infrequent)
Intrathoracic lymphadenopathy (infrequent)	Intrathoracic lymphadenopathy
Pulmonary fibrosis and loss of volume	Diffuse interstitial infiltrate
Consolidation	Normal chest x-ray

Gambar 2.3 Temuan Radiologi Toraks Pasien TB dengan HIV¹³



Tabel 1: Gambaran Radiologi TB berdasarkan Nilai CD4¹

CD4 count	Chest X-ray features		
	Typical	Atypical	Normal
<200	2	55	11
200–499	14	5	0
≥500	2	0	0
Total	18	60	11

P value < 0.05. Relationship is significant.

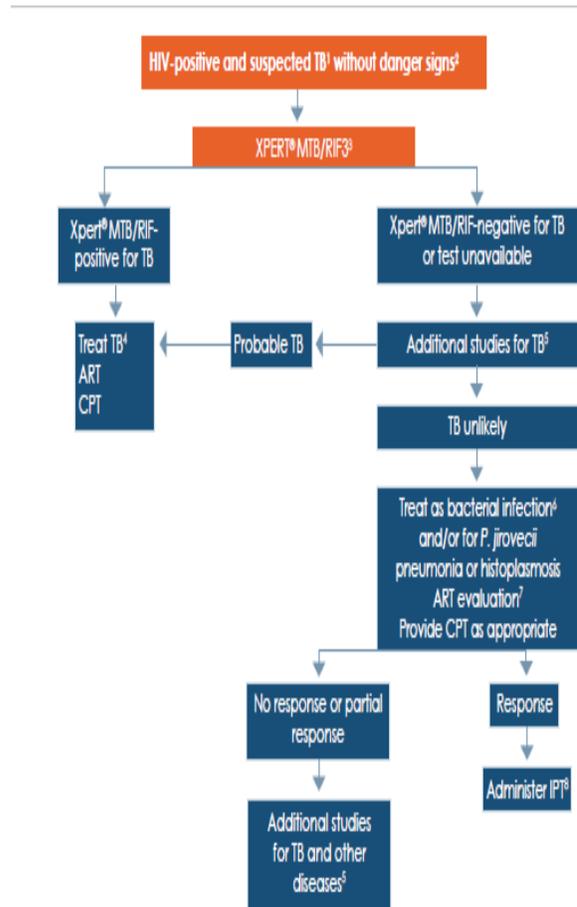
Diagnosis TB/HIV

Diagnosis TB pada ODHA berbeda dengan diagnosis TB umumnya. Deteksi dini HIV pada pasien TB harus dilaksanakan sedini mungkin sebagaimana terdapat dalam International Standards for Tuberculosis Care (ISTC) yaitu tes dan konseling HIV harus direkomendasikan pada semua pasien yang menderita atau yang diduga menderita TB. Baik deteksi dini TB pada pasien HIV maupun deteksi dini HIV pada pasien TB keduanya penting untuk meningkatkan penemuan dini ko-infeksi TB-HIV, sehingga dapat memulai pengobatan lebih cepat dan keberhasilan pengobatan akan lebih baik.^{15,16}

Pada pasien dengan HIV pemeriksaan bakteriologi sebaiknya dengan menggunakan tes cepat molekuler. Perlu diperhatikan pada pasien HIV, pemberian antibiotik inisial sebagai alat bantu dalam diagnosis TB tidak dianjurkan, dikarenakan dapat memperlama penegakkan diagnosis TB dan meningkatkan kematian pada pasien HIV. Pemeriksaan foto toraks memegang peranan penting dalam membantu diagnosis TB pada ODHA dengan BTA negatif. Namun perlu diperhatikan bahwa gambaran foto toraks pada ODHA umumnya tidak spesifik terutama pada stadium lanjut.¹⁵

Penatalaksanaan TB Paru Pada HIV

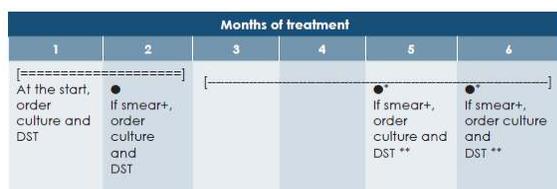
Berdasarkan ISTC prinsip tata laksana pengobatan TB pada ODHA sama seperti



Gambar 2.4 Alur Diagnostik TB dengan HIV¹³

pasien TB umumnya. Obat TB pada ODHA sama efektifnya dengan pasien TB pada umumnya. Semua pasien TB (termasuk yang terinfeksi HIV) yang belum pernah diobati harus diberi paduan OAT lini pertama yang disepakati secara internasional. Pada Fase awal : 2 bulan isoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA), dan etambutol (EMB), diberikan setiap hari. Fase lanjutan : 4 bulan INH dan RIF, diberikan setiap hari. Pada ODHA dengan TB, pengobatan TB dimulai terlebih dahulu, kemudian dilanjutkan dengan pengobatan ARV sesegera mungkin dalam 8 minggu pertama pengobatan TB.¹⁵

Berdasarkan ISTC (*International Standart for Tuberculosis Care*), pada pasien HIV dengan TB yang menderita imunokompromi berat (hitung CD4 < 50), ARV harus dimulai dalam waktu 2 minggu setelah OAT diberikan. Pasien dengan TB HIV koinfeksi juga dianjurkan pemberian kotrimoksazol untuk mencegah infeksi oportunistis. (ISTC, 2014). Pada pasien TB kasus kambuh dengan HIV, pemberian regimen pengobatan sama dengan kasus baru, sambil menunggu hasil sensitivitas obat (menunggu hasil DST).



References:
 [-----] First, or intensive, phase (HRZE)
 [—————] Second, or continuation, phase (HR)
 ● Smear microscopy
 ● Smear+ Positive smear microscopy
 * Omit if patient had a negative smear at the start of treatment.
 ** Positive smear or culture at month 5 or subsequently (or detection of MDR-TB at any time) is considered treatment failure; the case should be reclassified accordingly and the treatment changed

Gambar 2.5 Pemantauan Pengobatan TB¹³

Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)

Beberapa pasien dengan koinfeksi TB-HIV mengalami perburukkan baik secara klinis maupun gambaran radiologik. Kondisi ini disebut sebagai immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) atau sindrom pulih imun pada TB. Secara garis besar IRIS-TB dalam keterkaitannya dengan status terapi TB dapat diklasifikasikan menjadi dua bentuk, yaitu IRIS *paradoksikal* pada penderita yang sudah mendapat terapi TB dan *unmasking* pada penderita yang belum mendapat terapi TB. Diagnosis IRIS terutama ditegakkan secara klinis, khususnya saat IRIS terjadi dalam waktu singkat setelah inisiasi terapi TB dan HAART. Uji laboratorium tidak terlalu membantu dalam membedakan IRIS-TB dengan kegagalan pengobatan TB. Dalam

mendiagnosis IRIS-TB penting untuk mengeksklusi efek samping HAART, respons terapi TB yang buruk, atau ketaatan terhadap pengobatan yang buruk. French et al. pada tahun 2004 memaparkan beberapa kriteria untuk diagnosis IRIS, yaitu 2 kriteria mayor atau 1 kriteria mayor dan 2 kriteria minor. Kriteria mayor terdiri dari: (a) tanda dan gejala infeksi oportunistis yang atipikal atau tumor pada pasien yang memberikan respons terhadap terapi ARV dan (b) penurunan >1 log¹⁰ kopi RNA HIV. Kriteria minor terdiri dari: (a) peningkatan sel T CD4 setelah terapi HAART, (b) peningkatan respons imun spesifik terhadap patogen yang relevan, dan (c) penyembuhan spontan dari penyakit atau gejala klinis yang dimaksud tanpa anti mikroba atau kemoterapi dengan dilanjutkannya terapi HAART.

Penatalaksanaan IRIS :

1. Lanjutkan OAT
2. Lanjut ARV jika masih dapat ditolerir jika tidak disetop sementara Tambahkan terapi steroid 0,5 mg/kgBB

KESIMPULAN

Tuliskan kesimpulan secara singkat. TB pada HIV kondisi yang sering dijumpai sehingga semua pasien dengan TB wajib dilakukan *screening* HIV begitu pun sebaliknya. Infeksi TB pada HIV dapat mempercepat peningkatan *viral load* sehingga pasien HIV akan cepat jatuh ke kondisi AIDS. Sebaliknya infeksi HIV menyebabkan penurunan CD4 sehingga mempermudah terjadinya infeksi TB.

Pada pasien HIV dengan CD4 yang rendah gejala TB sering terlihat atipikal, CD4<200 cenderung memberikan gejala limfadenitis TB dan TB deseminata. Sebaliknya CD4 >200 memberikan gambaran TB seperti pada pasien tanpa HIV. Foto toraks tipikal TB terlihat pada pasien

dengan CD4 >200, kavitas tidak terlihat pada pasien dengan CD4<200

Pengobatan TB paru pada pasien dengan HIV tidak berbeda dengan pasien tanpa HIV. Namun pemberian ARV sebaiknya ditunda hingga 2-8 minggu pemberian OAT.

DAFTAR PUSTAKA

1. Affusim , C., Abah, V., Keseime, E., Anyanwu, K., Salami , T., & Eifediyi, R. (2013). The Effect of Low CD4 Lymphocyte count on Radiographic Patterns of HIV Patients with Pulmonary Tuberculosis Among Nigerians. *Tuberculosis Research and treatment*.
2. Bell, L. C., & Noursadeghi, M. (2017). Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis Co-Infection. *Nature review*, 1-11
3. WHO. (2020). *Global Tuberculosis Report*. geneva: WHO
4. WHO. (2012). WHO Policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programs and other stakeholders.
5. Diedrich, C. R., & Flynn, J. (2011). HIV-1/Mycobacterium tuberculosis Coinfection Immunology: How Does HIV-1 Exacerbate Tuberculosis? *Infection and Immunity*, 79(4), 1407-1417.
6. Schutz, C., Meintjes, G., Almajid, F., Wilkinson, R. J., & Pozniak, A. (2010). Clinical management of tuberculosis and HIV-1 co-infection . *Eur Respir J* , 1460-1481.
7. Cain, K., McCarty, K., Healg, C., Monkongdee, P., Tasaneeyapan, T., Kanara, N., et al. (2010). An Algorithm for Tuberculosis Screening and Diagnosis in People with HIV. *N Engl J Med*, 707-716.
8. Sterling, T. R., Pham, P., & Chaisson, R. (2010). HIV Infection–Related Tuberculosis: Clinical Manifestations and Treatment. *Clinical Infectious Diseases*, s223-s230.
9. Service, G. H. (2007). *Guidelines for the Clinical Management of TB and HIV Co-infection in Ghana*. Ghana: WHO.
10. Havlir, D., Getahun, H., Sanne, I., & Nunn, P. (2008). Opportunities and Challenges for HIV care in Overlapping HIV and Tb epidemics. *300*(423).
11. Sedhain, A., Ramapuram, J., Adhikari, P., Rao , S., & Koju, P. (2017). Clinical presentation of tuberculosis in HIV positive patients in Relation to CD4 Counts. *researchgate*.
12. Feng, F., Xia, G., Shi, Y., & Zhang, Z. (2016). Radiological characterization of disseminated tuberculosis in patients with AIDS . *Radiology of Infection Disease*, 1-8.
13. PAHO. (2018). *TB/HIV Coinfection Regional Clinical Manual 2017 update*. WHO.
14. Mathur, M., Badhan, R., Kumari, S., Kaur, N., & Gupta , S. Radiological Manifestations of Pulmonary Tuberculosis - A Comparative Study between Immunocompromised and Immunocompetent Patients. *J Clin Diagn Res*, 2017. 11(9), Tc06-Tc09.

15. KMK. (2019). *PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA HIV*. Jakarta: MKRI.
16. ISTC. (2014). *INTERNATIONAL STANDARDS FOR TUBERCULOSIS CARE 3RD EDITION*. SANFRANSISCO.
17. Mahadita, G. W., Somia, I.K.A. Patogenesis dan diagnosis immune reconstitution inflammatory syndrome tuberculosis. *Intisari Sains Medis*. 2020, 11(3): 1492-1499