

Hasil Pengobatan Pada Tuberkulosis Dengan Ko-infeksi HIV

Annas Fadhillah Bilqishti¹, Anisa Nuraisa Jausal²

¹Fakultas kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Anatomi, Fakultas kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Tuberkulosis (TB) sebagai penyakit infeksi penyebab 10 besar kematian diseluruh dunia adalah penyakit yang sangat dipengaruhi oleh kekebalan tubuh sebagai faktor penentu keberhasilan pengobatan. Imunitas terhadap TB terdiri dari imunitas bawaan dengan komponen berupa makrofag, sel dendritik, dan neutrofil; dan imunitas adaptif berupa sel T helper dan sitotoksik adanya infeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV) akan memperburuk imunitas bawaan maupun adaptif terhadap TB melalui perubahan kinerja sel T. Pengobatan ARV pada TB dapat memperburuk gejala TB melalui efek *immune restoration disease*. TB dengan HIV sulit di diagnosis karena gambaran penyakit yang atipikal. Infeksi HIV menyebabkan buruknya hasil pengobatan TB akibat sulitnya diagnosis, pengobatan dan memburuknya klinis TB akibat dari pengobatan HIV

Kata Kunci: HIV, Pengobatan TB, TB

Treatment Results In Tuberculosis With HIV Co-infection

Abstract

Tuberculosis (TB) as the causes the top 10 deaths from infectious disease worldwide is a disease that is strongly influenced by immunity as a determining factor in the success of treatment. Immunity to TB consists of innate immunity with components such as macrophages, dendritic cells, and neutrophils; and adaptive immunity in the form of helper T cells and cytotoxic T cells presence of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection will worsen innate and adaptive immunity to TB through changes in T cell performance. ARV treatment in TB can worsen TB symptoms through the immune restoration disease effect. TB-HIV co-infection is difficult to diagnose because of atypical features of the disease. HIV infection leads to poor TB treatment outcomes due to the difficult diagnosis, treatment and clinical worsening of TB resulting from HIV treatment

Keywords: HIV, TB, Treatment Outcomes of TB

Pendahuluan

Tuberculosis (TB) sebagai penyakit infeksi penyebab 10 besar kematian diseluruh dunia diketahui sangat dipengaruhi oleh status imunitas tubuh. Adanya penyakit Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) yang disebabkan oleh Human Immunodeficiency virus (HIV) menyebabkan mudah nya pasien yang telah menderita TB laten menjadi TB aktif. Sejak tahun 2013 di Indonesia setiap pasien tb ditawarkan untuk melakukan tes HIV sebagai langkah mengurangi beban masyarakat akibat kedua penyakit ini.¹

Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi keberhasilan pengobatan TB yaitu: jenis kelamin wanita, umur yang masih muda, dan tidak terdapat nya poli resistensi.² Faktor tersebut dikaitkan dengan keberhasilan hasil pengobatan, sedangkan faktor lainnya seperti: adanya ko-infeksi HIV jenis kelamin pria,

penyalahgunaan alkohol, umur yang sudah tua, migrasi, kategori II dan adanya resistensi obat merupakan faktor

yang dikaitkan dengan hasil pengobatan yang buruk seperti: kegagalan pengobatan, noncompliance, dan kematian.^{3,4}

TB merupakan penyakit yang berkembang dari fase laten ke aktif akibat penurunan imunitas tubuh. Penelitian yang sama oleh Llsnic et al pada tahun 2016 menunjukkan bahwa gangguan sistem imun juga berperan dalam keberhasilan pengobatan.⁵

Isi

Infeksi Mycobacterium tuberculosis (Mtb) sangat berpengaruh terhadap imunitas bawaan seperti makrofag, sel dendritik neutrofil dan sel natural killer (NK). Dimana komponen tersebut terlibat dalam fungsi terkait pertahanan imunitas seluler seperti fagositosis, autofagi,

apoptosis, dan aktivasi inflamasi.⁶ Makrofag merupakan sel yang pertama mengenali Mtb saat memasuki alveoli melalui pengenalan molekul yang terkait patogen (PAMP) seperti glycolipid dan lipoprotein.⁶ Pada infeksi tuberkulosis jumlah makrofag lebih bergeser makrofag M2, yang berfungsi sebagai suppressor melalui protein DnaK Mtb. Sel dendritik memegang peran sebagai antigen presenting cells (APC), yang dapat mengenali ligand Mtb melalui reseptor mannose pada permukaan sel. Sel dendritik berfungsi dalam mematangkan sel T CD4+ dalam pembentukan imunitas adaptif. Pada saat infeksi Mtb dendritic specific ICAM grabbing nonintegrin (DC-SIGN) dari sel dendritik terikat dengan mannose lipoarabinomannan menginduksi produksi interleukin 10 (IL-10) yang berfungsi sebagai immunosuppressant. Interferon gamma (IFN γ) yang disekresikan oleh sel dendritik myeloid juga didapatkan mengalami penurunan pada infeksi. Mannose ini juga menghambat pembentukan Interleukin 12 (IL-12).⁶ Neutrofil merupakan jenis sel yang paling banyak yang dapat ditemukan pada sputum pasien dengan TB aktif. Faktor inflamasi yang disekresikan oleh neutrofil seperti collagenase dan myeloperoxidase secara tidak selektif menghancurkan bakteri maupun sel host.⁶ Neutrophilia terkait dengan hasil pengobatan yang berhasil, sebagai respon imun bawaan tubuh terhadap antigen. Rendahnya jumlah dan maturitas neutrofil berhubungan kuat dengan buruknya hasil pengobatan TB.^{7,8,9}

Imunitas adaptif TB mulai muncul dari sejak minggu ke 3 sampai 8 infeksi. Imunitas adaptif tubuh terhadap TB terutama dibentuk oleh sel CD4+ dimana karakteristiknya yaitu adanya hipersensitivitas tipe IV berupa hasil TST yang positif.¹⁰ Imunitas adaptif terdiri dari komponen seluler berupa sel limfosit T helper 1 (Th1), T helper 2 (Th2), T regulator (Treg), dan sel sitotoksik (CTL), sedangkan komponen imun humoral adaptif berupa pembentukan antibodi oleh sel limfosit B.^{10, 11}

Komponen seluler yaitu sel T CD4+ naif akan aktif setelah mendapat aktivasi dari APC yaitu sel dendritik, yang akan membawa antigen ke kelenjar limfa mediastinum. Pada infeksi Mtb kemampuan untuk mengaktifkan sel T terganggu

karena adanya inhibisi dalam presentasi antigen di MHC kelas II pada permukaan sel.^{6,10}

Kemajuan infeksi TB bergantung pada keseimbangan sel. Th1 spesifik TB (IL-12, IFN γ , dan tumor necrosis factor alpha [TNF α]) dan Th17 (IL-17, IL-22) mempromosikan inflamasi dan kinerja anti mikroba dari effector yaitu makrofag yang terinfeksi sekaligus juga CTL dalam mengontrol sekaligus membunuh bakteri dengan pembentukan granuloma. Sebaliknya, sel Th2 (IL-4, IL-13) dan Treg (IL-10, TGF- β) berperan sebagai suppressor yang akan melawan imunitas seluler yang dapat berakibat hilangnya kontrol terhadap bakteri TB oleh tubuh.^{11,12}

Keseimbangan antara kedua jenis sel ini dijaga oleh banyaknya aktivitas sel Treg dimana jika terlalu kurang akan menyebabkan reaksi autoimunitas dan inflamasi yang akhirnya ikut merusak jaringan, sebaliknya jika terlalu berlebihan maka terjadi penurunan kinerja sel T pro inflamasi Th1 dan Th 17. Sel Treg juga mengurangi kemampuan makrofag dalam menghambat pertumbuhan ekstraseluler pada penyakit TB aktif.¹¹

Sel Th2 memproduksi IL-4 dan IL-13 telah dapat merugikan dalam pengendalian infeksi M. tuberculosis intraseluler, karena sitokin Th2 ini menekan produksi IFN γ oleh sel Th1 dan efek yang dimediasi IFN γ sekaligus aktivasi makrofag M1. Sitokin Th2 juga dapat menghambat autophagy Th1 dan dengan demikian mengurangi degradasi intraseluler bakteri M. tuberculosis. Pengikatan IL-4 sebagai respon th2 akan melawan pertahanan host dan mengarah pada induksi fibrosis dan kavitas.^{10,11,12}

Pada TB aktif, peningkatan sel Treg sebelumnya telah ditunjukkan untuk dikaitkan dengan beban bakteri yang lebih tinggi. Konsisten dengan penelitian ini sel Treg terdeteksi pada frekuensi yang lebih tinggi pada pasien dengan TB sputum-BTA-positif dibandingkan dengan TB BTA negatif. Sedangkan frekuensi sel Treg terutama meningkat pada TB aktif, peningkatan kadar Treg juga ditemukan pada pasien dengan TB laten dibandingkan dengan kontrol yang sehat, menunjukkan bahwa aktivitas sel Treg juga ada pada individu yang infeksi TB terkendali.¹¹

HIV dapat menyebabkan imunosupresi terhadap hostnya dengan mengubah arah

imunitas dari inflamasi ke anti inflamasi.¹³ Pada TB, HIV memperburuk imunitas bawaan maupun adaptif. HIV dapat mempengaruhi kinerja APC dengan (1) respon tubuh berupa produksi IL-10 akibat deteksi GP120 HIV membuat perubahan arah produksi Th2 (2) penurunan jumlah APC akibat lysis oleh CTL (3) penurunan kemampuan untuk menstimulasi sel T efektor dan memprogram Sel T efektor untuk apoptosis saat aktivasi. Pergeseran produksi sel ke arah Th2 juga akan meningkatkan sitokin IL-4 yang berfungsi sebagai anti inflamasi dan menurunkan resistensi terhadap Mtb.^{14,15}

Komponen granuloma adalah makrofag dan sel T CD4 terutama sel yang telah ter aktivasi. Makrofag yang terinfeksi ini meningkatkan replikasi HIV ketika faktor transkripsi beta pengontrol CCAAT protein beta (C / EBPb) dihambat dan dimulainya peningkatan produksi NF- κ B. NF- κ B mengikat *long terminal repeat* HIV dan memulai transkripsi virus. Fungsi makrofag dalam granuloma untuk mengontrol infeksi bakteri menjadi terganggu menyebabkan lebih mudahnya terjadi persebaran bakteri. Komponen sel T CD4 yang terdapat infeksi TB dan HIV mensekresikan lebih sedikit sitokin proinflamasi, termasuk IL-2, IFN γ dan TNF.^{6,14}

Dari Studi juga ditemukan terjadi peningkatan frekuensi Treg yang juga berfungsi sebagai inhibitor inflamasi pada penderita HIV. Interaksi antara Gp120 dan CD4 menyebabkan penghambatan apoptosis, mengarah ke peningkatan jumlah sel dari pengikatan regulasi protein anti apoptosis, Bcl-2

Pengobatan HIV oleh obat antiretroviral (ARV) akan mengurangi beban viremia dan akan mengembalikan jumlah sel CD4⁺ secara cepat. Pemulihan ini dapat menimbulkan efek yang tidak diinginkan yaitu *immune restoration disease* (IRIS). Yang ditunjukkan dengan adanya inflamasi lokal yang parah maupun inflamasi sistemik ke arah kondisi patologik yang sudah ada (misalnya infeksi intraseluler). IRIS terdapat dua bentuk yaitu tipe paradoks yang terjadi pada pasien ter diagnosis TB sebelum melakukan ART dan gejala penyakit TB sendiri telah membaik karena pengobatan anti TB, Setelah memulai ART, pasien mengalami gejala TB yang baru, berulang atau memburuk, seperti pembengkakan kelenjar getah bening dan pembentukan abses, serositis,

dan kerusakan radiografi. Tipe ke dua yaitu *unmasking* yaitu pasien dengan TB yang sebelumnya tidak ter diagnosis dan tidak diobati muncul setelah inisiasi ART dan dengan sering ditandai dengan inflamasi. Hal ini diyakini sebagai hasil dari peningkatan peradangan di jaringan, yang dapat meningkatkan gejala TB atau bahkan memicu reaktivasi.^{15,16}

Diagnosis Tb dipersulit oleh adanya HIV dimana perubahan respon imun akan menuju perubahan hasil pemeriksaan TB yang tipikal. Infeksi HIV dapat menuju ke penyakit pausibasiler pada pasien dengan TB aktif yang dapat menyebabkan menurunnya sensitivitas pemeriksaan BTA. Pasien dengan HIV terutama yang lanjut dengan ko-infeksi TB lebih jarang ditemukan gambaran radiologi tipikal TB seperti kavitas, tapi lebih ke arah limfadenopati. Pasien dengan HIV juga lebih sering terkena TB ekstra paru, terutama HIV lanjut yang nilai jumlah sel CD4⁺ nya rendah (<200). Hasil TST mengalami penurunan sensitivitas pada individu dengan infeksi HIV¹⁷

Penurunan imunitas oleh infeksi HIV berpengaruh terhadap hasil pengobatan TB beberapa penelitian menjelaskan pasien TB dengan Ko-infeksi mengalami keberhasilan pengobatan yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien TB tanpa HIV berupa kematian, perpanjangan waktu pengobatan dan konversi TB non-MDR ke TB MDR. HIV.^{18,19} Terlambatnya deteksi dan sulitnya pengobatan TB di pasien dengan ko-infeksi, perubahan manifestasi klinis TB, dan tidak sensitifnya tes screening TB menyebabkan lambatnya diagnosis yang berujung kepada hasil pengobatan yang buruk.^{20,21}

Lama pengobatan pada pasien ko-infeksi juga lebih lama dari pada pasien tanpa ko-infeksi (lebih dari 12 bulan pada TB non MDR dan > 24 bulan pada T MDR) yang dikarenakan penyakit penyerta HIV, masalah pengobatan akibat interaksi ARV dan anti TB adanya relaps gejala, memburuknya klinis akibat IRIS dan penurunan kepatuhan minum obat akibat banyaknya pil yang diminum. Sebuah studi di analisis menunjukkan adanya resiko rekurensi 2-7 bulan setelah dihentikan pengobatan TB.^{20,21,22}

Hiperaktivitas imunitas humoral dan defisiensi imunitas seluler, merupakan gangguan

imunitas yang memprediksi gagalnya pengobatan TB Nilai prediktif tinggi untuk kegagalan pengobatan menunjukkan rendahnya sel T limfosit, defisiensi sel Th helper, tingginya kompleks imun yang bersirkulasi, dan rendahnya resistensi bawaan (indeks fagositosis rendah).
6,7,8,9

Ringkasan

Tuberkulosis sangat dipengaruhi oleh sistem kekebalan tubuh. Imunitas bawaan terhadap TB terdiri dari makrofag, sel dendritik dan neutrofil; pada infeksi Mtb kerja makrofag dan sel dendritik mengalami immunosupresi. Imunitas bawaan terdiri dari sel T helper yang pada penyakit TB aktif mengalami pergeseran kearah inhibisi. Infeksi HIV menyebabkan gangguan kekebalan bawaan maupun adaptif. Keberhasilan pengobatan TB dengan HIV lebih rendah karena sulitnya diagnosis, lebih sulitnya pengobatan, dan memburuknya klinis TB akibat adanya IRIS.

Simpulan

Sistem imunitas bawaan maupun adaptif sangat berperan dalam pengendalian bakteri dalam tubuh, immunosupresi dari virus HIV ditambah dari immunosupresi dari Mtb sendiri membuat hasil pengobatan yang lebih buruk dan sulit pada pasien dengan ko-infeksi HIV-TB

Daftar Pustaka

1. Subuh M, Sigit prihutomo. No Title. Kementerian Kesehatan Republik Indonesai; 2015. 97 p.
2. Falzon D, Strat Y Le, Belghiti F, Infuso A. Exploring the determinants of treatment success for in Europe. *Int J Tuberc Lung Dis* Vol 9, Number 11 [Internet]. 2005;9(April):1224–9. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2005/00000009/00000011/art00009#>
3. Albuquerque M de FPM de, Ximenes RA de A, Lucena-Silva N, Souza WV de, Dantas AT, Dantas OMS, et al. Factors associated with treatment failure , dropout , and death in a cohort of tuberculosis patients in Recife , Pernambuco State , Brazil Fatores associados com falência terapêutica ,

abandono e óbito em uma coorte de pacientes com tuberculose acompanhada. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2007;23(7):1573–82. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000700008&lng=en&nrm=iso&tlng=en

4. Ramachandran G, Agibothu K. crossm Factors Influencing Tuberculosis Treatment Outcome in Adult Patients Treated with Thrice-Weekly Regimens. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017;61(5):1–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5404592/>
5. Lesnic E, Ghinda S, Pop CM. THE IMPACT OF IMMUNE DISTURBANCES ON THE FAILURE OF ANTITUBERCULOSIS TREATMENT. *Clujul Med* [Internet]. 2016;89(4):493–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5111489/>
6. Liu CH, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis : host defense vs pathogen evasion. *Nat Publ Gr* [Internet]. Nature Publishing Group; 2017;(April):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2017.88>
7. ME M. Differential Count and Total White Blood Cells among Tuberculosis Patients under Treatment Attending Kenana Hospital in White Nile State. 2017;4(1):4–7.
8. Lyadova I V. Severe Tuberculosis in Humans Correlates Best with Neutrophil Abundance and Lymphocyte Deficiency and Does Not Correlate with Antigen-Specific CD4 T-Cell Response. 2017;8(August):1–16.
9. Iqbal S, Ahmed U, Khan MA. HAEMATOLOGICAL PARAMETERS ALTERED IN TUBERCULOSIS. *Pak J Physiol*. 2015;11(1):13–6.
10. Jasenosky LD, Scriba TJ, Hanekom WA, Goldfeld AE. T cells and adaptive immunity to Mycobacterium tuberculosis in humans. *Immunol Rev* 2015. 2015;264:74–87.
11. Brighenti S, Ordway DJ. Regulation of Immunity to Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2016;6(Cim):1–21.
12. Chevalier MF, Weiss L. The split personality

- of regulatory T cells in HIV infection. *blood J.* 2018;121(1):29–38.
13. Dinardo AR, Mandalakas AM, Maphalala G, Mtetwa G, Mndzebele T, Ustero P, et al. HIV Progression Perturbs the Balance of the Cell-Mediated and Anti-Inflammatory Adaptive and Innate Mycobacterial Immune Response. Hindawi Publishing Corporation; 2016;2016:6–11.
 14. Howie S, Ramage R, Hewson TIM. Innate Immune System Damage in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection Implications for Acquired Immunity and Vaccine Design. 2005;162(12):141–5.
 15. Diedrich CR, Flynn JL. MINIREVIEW HIV-1 / Mycobacterium tuberculosis Coinfection Immunology : How Does HIV-1 Exacerbate Tuberculosis ? □. *Infect Immun.* 2011;79(4):1407–17.
 16. Lai RPJ, Meintjes G, Wilkinson RJ. HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. 2016;Semin Immu(38):185–98.
 17. El-sadr WM, Tsiouris SJ. HIV-Associated Tuberculosis : Diagnostic and Treatment Challenges. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29(52):525–31.
 18. Shastri S, Naik B, Shet A, Rewari B, Costa A De. TB treatment outcomes among TB-HIV co-infections in Karnataka , India : how do these compare with non-HIV tuberculosis outcomes in the province ? *biomed Cent.* 2013;13:5–10.
 19. Ali SA, Mavundla TR, Fantu R, Awoke T. Outcomes of TB treatment in HIV co-infected TB patients in Ethiopia : a cross-sectional analytic study. *BMC Infect Dis [Internet]. BMC Infectious Diseases;* 2016;16(684):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1967-3>
 20. Hollo V, Werf MJ Van Der, Castell S. Impact of HIV infection on treatment outcome of tuberculosis in Europe. *AIDS* 2016. 2016;49(October 2015):1089–98.
 21. Vincent V, Marchal G. Tuberculosis in HIV-infected patients : a comprehensive review. *Clin micorbiol infec.* 2004;10:338–99.
 22. Korenromp EL, Scano F, Williams BG, Dye C, Nunn P. Effects of Human Immunodeficiency Virus Infection on Recurrence of Tuberculosis after Rifampin-Based Treatment : An Analytical Review. *Clin Infect Dis.* 2003;38(June 2003):101–2.