

Patogenesis dan diagnosis *immune reconstitution inflammatory syndrome tuberculosis*



Gede Wira Mahadita^{1*}, IK Agus Somia²

ABSTRACT

Progressive increase in the incidence of tuberculosis (TB) and its coinfection with human immunodeficiency virus (HIV) is observed. Immune system restoration related to highly active antiretroviral therapy (HAART) can cause an immunopathologic reaction termed immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)-TB. Many

aspects of the IRIS phenomenon remain unraveled since its first discovery in 1954. This review is intended to summarize available evidence on various aspects of IRIS with particular focus on its pathogenesis and diagnosis.

Keywords: HIV infection, tuberculosis, immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS, pathogenesis, diagnosis.

Cite This Article: Mahadita, G.W., Somia, I.K.A. 2020. Patogenesis dan diagnosis *immune reconstitution inflammatory syndrome tuberculosis*. *Intisari Sains Medis* 11(3): 1492-1499. DOI: [10.15562/ism.v11i3.863](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.863)

ABSTRAK

Insiden tuberkulosis (TB) dan koinfeksinya dengan infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) terus meningkat dari tahun ke tahun. Perbaikan imunitas yang berhubungan dengan *highly active antiretroviral therapy* (HAART) dapat disertai dengan reaksi imunopatologis yang disebut sebagai *immune reconstitution*

inflammatory syndrome (IRIS)-TB. Perkembangan pengetahuan mengenai IRIS sejak fenomena ini pertama kali ditemukan pada tahun 1954 masih belum sempurna. Tinjauan ini bertujuan untuk merangkum literatur yang tersedia mengenai beragam aspek IRIS dengan fokus pada aspek patogenesis dan diagnosis.

Kata kunci: infeksi HIV, tuberkulosis, *immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS, patogenesis, diagnosis.

Sitasi Artikel ini: Mahadita, G.W., Somia, I.K.A. 2020. Patogenesis dan diagnosis *immune reconstitution inflammatory syndrome tuberculosis*. *Intisari Sains Medis* 11(3): 1492-1499. DOI: [10.15562/ism.v11i3.863](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.863)

PENDAHULUAN

Infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) dan tuberkulosis (TB) merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia. Dalam total 8,6 juta jiwa kasus baru TB di dunia pada tahun 2012, sebanyak 1-1,2 juta jiwa (12-14%) diantaranya terjadi pada penderita HIV.¹ Insiden TB pada tahun 2012 di Indonesia mencapai 460 ribu jiwa dengan jumlah kasus HIV positif sekitar 7.500 jiwa. Insiden TB tertinggi ditemukan pada populasi dengan HIV stadium lanjut. Hal ini terjadi karena HIV tidak hanya meningkatkan risiko reaktivasi TB laten, melainkan juga meningkatkan risiko progresivitas cepat segera setelah infeksi atau reinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB).²

Highly active antiretroviral therapy (HAART) secara signifikan menurunkan insiden infeksi

oportunistik dan kematian pada pasien dengan HIV stadium lanjut dan sekaligus mencakup pasien dengan koinfeksi TB-HIV. Perbaikan imunitas yang berhubungan dengan administrasi HAART disamping merupakan respons positif yang menggambarkan suksesnya terapi, tetapi juga dapat menimbulkan reaksi imunopatologis dan perburukan klinis pada saat inisiasinya.^{2,3} Beberapa pasien dengan koinfeksi TB-HIV mengalami perburukan baik secara klinis maupun gambaran radiologis. 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.⁴

¹Divisi Ginjal dan Hipertensi, Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali

²Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali

*Korespondensi:
Gede Wira Mahadita;
Divisi Ginjal dan Hipertensi, Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali;
wira_mahadita@unud.ac.id

Diterima: 22-10-2020
Disetujui: 25-11-2020
Diterbitkan: 01-12-2020

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi IRIS pada koinfeksi TB-HIV dari sebuah meta-analisis dilaporkan sekitar 15,6%; menempati urutan ke-3 setelah IRIS-*cytomegalovirus* (CMV) retinitis (37,7%) dan *cryptococcal* meningitis (19,5%).⁵ Mortalitas IRIS-TB diperkirakan sebesar 3,2%. Beberapa penelitian di Amerika Serikat dan Eropa menunjukkan data insiden IRIS-TB sekitar 11-15%,^{6,7,8} sedangkan di Afrika Selatan insiden dapat mencapai 22,9 % (36% paradoksikal, 64% *unmasking*).⁹ Studi cohort retrospektif pada pasien HIV yang belum pernah mendapat terapi *antiretroviral* (naif-ARV) oleh Breton *et al.*¹⁰ mendapatkan prevalensi IRIS sebesar 43%.

Fishman *et al.*¹⁰ melaporkan bahwa terdapat perburukan sementara berdasarkan gambaran radiologis pada 45% pasien yang mendapat ARV. Suatu studi kohort prospektif terhadap 116 pasien TB-HIV mendapatkan insiden IRIS-TB yang cukup tinggi pada pasien dengan TB aktif yang mendapat HAART (36%) dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapat HAART (7%).⁷ Studi lain di India oleh Furrer dan Malinverni¹¹ menemukan bahwa dari 144 sampel dengan koinfeksi TB-HIV terdapat 11 orang yang mengalami IRIS-TB bahkan setelah 6 bulan inisiasi HAART, sehingga menghasilkan angka insiden sebesar 15,2 kasus per 100 pasien per tahun.

PATOGENESIS

Konsep IRIS sebagai dampak dari perubahan atau perbaikan imunologis sudah diterima secara luas. Beberapa penelitian menunjukkan perbaikan

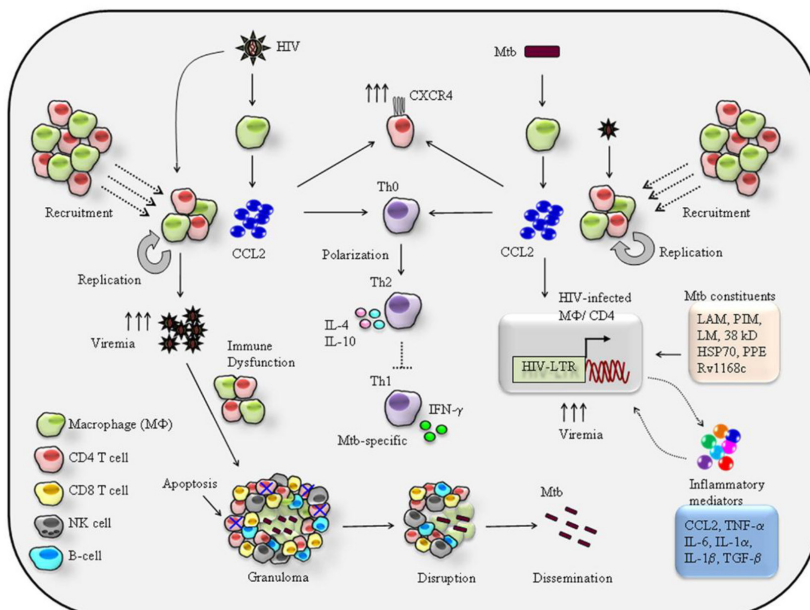
hitung CD4 yang stabil pada pasien dengan HIV stadium lanjut yang menerima HAART lebih dari 3-4 tahun.^{12,13} Fenomena IRIS-TB terjadi karena peningkatan inflamasi dalam jaringan yang dapat memperberat gejala-gejala TB atau merangsang reaktivasi TB laten. Peningkatan respons inflamasi ini mungkin disebabkan oleh peningkatan jumlah antigen yang berlebihan sebagai akibat dari respons inat atau humoral dalam IRIS-TB yang meliputi: pulihnya fungsi efektor sel T CD4+ dalam granuloma yang dapat membunuh MTB dan melepaskan antigen, disregulasi respons sitokin tipe 2 (*interleukin* [IL]-4,5,13) menjadi sitokin tipe 1 (*interferon* [IFN]- γ , IL-2), dan/atau peningkatan migrasi serta aktivasi sel T pada tempat infeksi.² Sebelum pemaparan patogenesis IRIS-TB berikut akan disampaikan terlebih dahulu mengenai respons imunitas tubuh terhadap MTB pada infeksi HIV.

Respons Imunitas Pasien HIV terhadap MTB

Respons imunitas seluler akan aktif setelah kegagalan respons imunitas inat dalam mencegah infeksi MTB (Gambar 1). Interleukin-12 dan 2 akan merangsang ekspansi klonal sel T CD4+ yang mensekresikan IFN- γ sebagai aktivator makrofag.² Interleukin-8 dan sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- α berperan dalam perekrutan dan aktivasi makrofag lebih lanjut. Pada tahap selanjutnya akan dibentuk granuloma untuk membatasi penyebaran MTB.

Granuloma terdiri atas makrofag epitel yang teraktivasi dan berdiferensiasi, *Langhan's giant cells*, serta limfosit CD4; dimana limfosit pada bagian tepi granuloma berperan dalam mengatur imunitas seluler terhadap MTB.¹³ Hipersensitivitas tipe lambat akan menimbulkan nekrosis kaseosa pada pusat granuloma sehingga dapat menghambat pertumbuhan MTB. Respons imunitas ini terhambat pada infeksi HIV akibat kegagalan proses perekrutan dan aktivasi sel efektor utama (CD4 dan makrofag) serta penurunan produksi IL-2 yang berperan dalam aktivasi CD4. Titik kulminasi pada *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) berhubungan dengan peningkatan sel T *regulatory* (Treg) yang berperan dalam regulasi imunitas dan peningkatan produksi sitokin tipe 2 (IL-4,5,13) serta penurunan produksi sitokin tipe 1 (IFN- γ , IL-2).^{2,10} Perubahan respons imun dan sitokin ini akan merangsang respons imunitas humoral dan menghambat respons imunitas seluler.

Berdasarkan mekanisme ini pada koinfeksi TB-HIV akan mengakibatkan ketidakmampuan atau penurunan pembentukan granuloma sehingga meningkatkan beban tingginya jumlah M.Tb pada jaringan yang terinfeksi. Pada koinfeksi TB-



Gambar 1. Respons imunitas terhadap MTB pada infeksi HIV²

HIV akan terjadi infeksi yang sangat aktif dengan jumlah MTB yang sangat tinggi tetapi gejala dan tanda klinis yang minimal.^{12,13}

Pemulihan Sel T Limfosit

Penurunan *viral load* (VL) plasma lebih dari 90% yang berhubungan dengan peningkatan CD4 terjadi dalam 2 fase.¹² Peningkatan CD4 pada tahap awal, atau disebut juga sebagai fase 1, berlangsung cepat dalam sirkulasi dan dapat dideteksi dalam 1-2 minggu setelah terapi HAART serta terus meningkat hingga 2-3 bulan pertama pengobatan. Peningkatan ini juga menunjukkan redistribusi dari CD45+ R0+ sebagai sel memori aktif yang

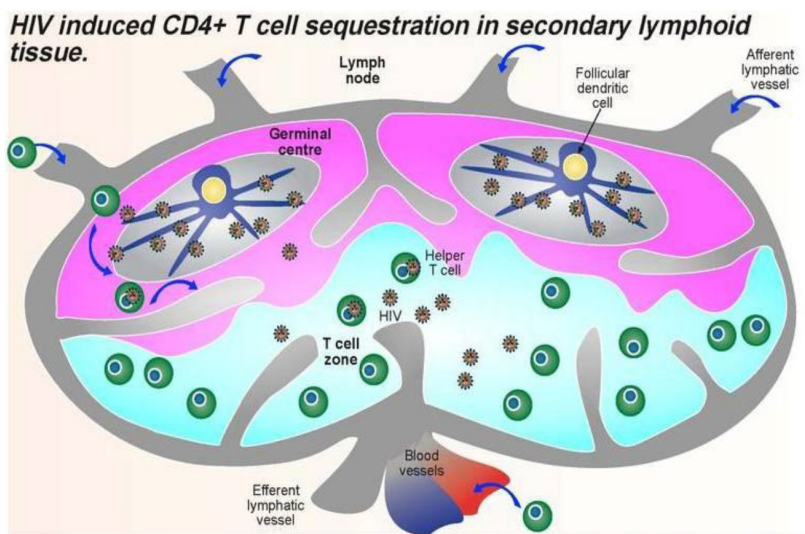
sebelumnya tersequesterisasi di jaringan limfoid dan adanya penurunan apoptosis sel (Gambar 2).^{12,14} Resirkulasi dan redistribusi sel T memori aktif yang semula menumpuk di jaringan limfoid akan meningkatkan kemampuannya mengenal patogen baik berupa MTB yang hidup, mati, ataupun antigen MTB. Fase 2 dari peningkatan CD4 berlangsung lebih lambat dan dapat terjadi dalam beberapa bulan sampai beberapa tahun selanjutnya. Fase ini menunjukkan peningkatan CD4 naif (CD27+ dan CD45RA+) seiring dengan perbaikan fungsi kelenjar timus dan sangat berperan dalam mempertahankan CD4 limfosit jangka panjang.^{12,14} Secara ringkas, pemulihan sel T CD4+ yang menjadi dasar terjadinya IRIS ditandai dengan redistribusi-sequesterisasi sel memori aktif (CD4+CD45R0+), penurunan apoptosis sel, dan pemulihan proliferasi sel T yang diperantarai oleh IL-2.

Peningkatan Fungsi Efektor Sel T dan Disregulasi Sitokin

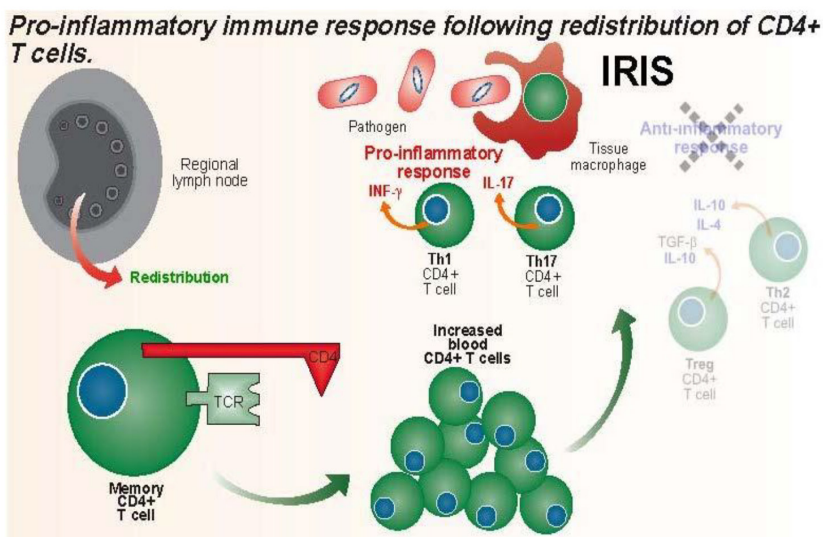
Konsentrasi TNF, IL-6 dan IFN- γ ditemukan lebih tinggi pada IRIS-TB dibandingkan dengan penderita yang hanya mengalami TB.¹⁵ Peningkatan pelepasan sitokin terjadi karena peningkatan respons sel Th1 seperti halnya dalam peningkatan pelepasan IFN- γ oleh sel T dan aktivasi sel T HLA-DR+, khususnya pada penderita koinfeksi TB-HIV segera setelah mendapat terapi HAART.^{15,16} Meningkatnya HLA-DR+ ini merupakan gambaran peningkatan respons terhadap tingginya jumlah antigen (*antigen load*). Tingginya jumlah antigen ini juga akan menstimulasi bentuk aktif sel T seperti CD8+ disamping HLA-DR+. Peningkatan fungsi berlebih dari sel T ini terjadi karena atau disregulasi sel T.¹⁷

Pada penelitian terhadap 22 kasus IRIS-TB paradoksikal dengan 22 non-IRIS-TB sebagai kontrol didapatkan peningkatan IL-1b,2,6,8,10,12p40; IFN- γ ; TNF, dan *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF).^{18,19} Beberapa sitokin proinflamasi, terutama IL-17,18,22; juga mengalami peningkatan pada semua jenis IRIS-TB baik *unmasking* maupun paradoksikal.²⁰ Interleukin-17 dan -22 berasal dari *hematopoietic lineage* yang sama dan dihasilkan oleh sel inat yang berperan sebagai perangsang jaringan limfoid seperti Th17 dan sel NKT,^{16,20} sedangkan IL-18 dihasilkan oleh makrofag dan sel dendritik.¹⁶

Pada IRIS-TB terjadi disregulasi respons sitokin dari sitokin tipe 2 (IL-4,5,13) menjadi tipe 1 (IFN- γ , IL-2). Disregulasi sitokin ini berhubungan dengan penurunan jumlah dan fungsi sel Treg yang berperan dalam mempertahankan hemostasis sel T (Gambar 3). Pada TB aktif, sel Treg berproliferasi



Gambar 2. Redistribusi CD4 sel memori aktif yang sebelumnya tersequesterisasi di jaringan limfoid sebagai patogenesis awal IRIS-TB¹⁴ (diadaptasi dengan modifikasi)



Gambar 3. Peningkatan respons proinflamasi dan disregulasi sitokin pada IRIS-TB⁴

dan terakumulasi pada tempat infeksi dan menekan respons imun sel T terhadap MTB. Pada IRIS-TB terjadi penurunan Foxp3⁺ sebagai faktor transkripsi yang berperan dalam mengekspresikan sel Treg, sehingga menurunkan jumlah sel Treg dan kemampuannya menghasilkan IL-10 yang bersifat antiinflamasi. Kondisi inilah yang disebut sebagai disregulasi dimana terjadi penurunan fungsi regulator dan di lain pihak terjadi peningkatan fungsi efektor sel T. Pasien IRIS-TB paradoksikal didapatkan memiliki jumlah sel T TCR gd⁺ yang juga berfungsi menghasilkan IFN- γ pada awal terapi HAART. Disregulasi sitokin dalam patogenesis IRIS-TB juga berhubungan dengan polimorfisme gen sitokin. Jika ditinjau dari aspek genetik, IRIS-TB juga berhubungan dengan frekuensi tinggi dari *single nucleotide polymorphism* TNFA-1031*T dan SLC11A1 D543*G pada populasi di Kamboja, serta IL18-607*G dan VDR Folk (F/f)*T pada populasi di India.²³

Peran Respon Imunitas Innate dan Humoral Pada Patogenesis IRIS-TB

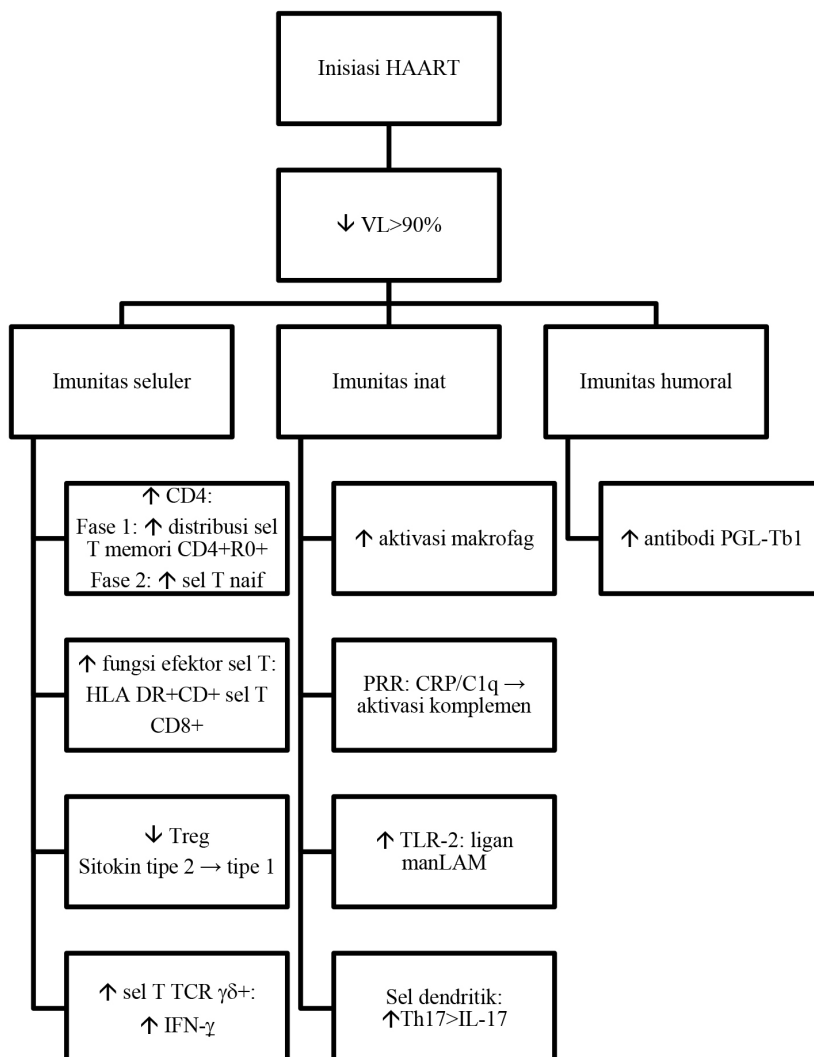
Peningkatan dan disregulasi sitokin proinflamasi pada IRIS-TB juga melibatkan peran imunitas inat. Komponen imunitas inat terdiri dari *pattern recognition receptor* (PRR), monosit/makrofag, sel dendritik, neutrofil, dan sel *natural killer* (NK).¹⁴ Van der Berg *et al.*²⁴ membuktikan peran monosit/makrofag dalam IRIS-TB. Terapi ARV akan mengembalikan makrofag yang sedang dalam kondisi imunosupresi, sehingga mengakibatkan hiperaktivasi makrofag yang sifatnya sementara sebagai respon terhadap antigen MTB. Pada kasus IRIS-TB *unmasking*, studi postmortem juga mendapatkan makrofag CD68⁺ dan bukan limfosit sebagai sel inflamasi yang dominan pada jaringan paru.²⁵

Pattern recognition receptor sebagai elemen krusial dari imunitas inat berperan dalam pengenalan patogen dan terlibat dalam respon inflamasi.²⁶ *C-reactive protein* (CRP) adalah PRR yang larut dalam darah yang disekresikan oleh hati sebagai respon fase akut. Kadar CRP didapatkan lebih tinggi pada IRIS-TB jika dibandingkan non-IRIS-TB, dan kadar CRP ini akan meningkat seiring dengan perburukan IRIS.²⁷⁻²⁹ Konsentrasi CRP dalam darah dipengaruhi oleh IL-6 yang disekresikan oleh makrofag, yang akan berikatan dengan C1q dan mengaktifkan jalur persinyalan komplemen yang juga sangat berperan dalam perburukan IRIS-TB.³⁰

Toll-like receptor (TLR)-2 juga berperan dalam mengenali *lipoarabinomannan* (manLAM) yang merupakan komponen utama dinding sel MTB.³¹ Studi oleh Tan *et al.*³² melaporkan TLR-2 yang terekspresi dalam jumlah lebih tinggi pada IRIS-TB paradoksikal dan *unmasking* dibandingkan dengan non-IRIS-TB, pada sel dendritik mieloid dan monosit *baseline* maupun 24 minggu setelah pemberian ARV.

Sel NK dan neutrofil juga dianggap memiliki peran dalam patogenesis IRIS-TB. Pada sebuah studi di Afrika mengenai koinfeksi TB-HIV didapatkan aktivasi neutrofil dan sel NK yang lebih tinggi pada kasus IRIS-TB jika dibandingkan kontrol.²⁷ Uji klinis di Kamboja juga mendapatkan kapasitas degranulasi sel NK yang lebih tinggi pada kelompok IRIS-TB paradoksikal jika dibandingkan dengan non-IRIS-TB.³³ Konsep ini juga dibuktikan dalam studi pada meningitis TB dengan IRIS, dimana pada meningitis TB dengan IRIS kadar neutrofil dalam cairan serebrospinal lebih tinggi dibandingkan kontrol non-IRIS.³⁴

Tingginya kadar antigen yang dihasilkan khususnya pada kasus TB ekstrapulmoner diseminata merupakan salah satu faktor risiko



Gambar 4. Patogenesis IRIS-TB

utama IRIS-TB.³⁵ Pasien dengan IRIS-TB paradoksikal memiliki kadar antibodi terhadap antigen *phenolic glycolipid* (PGL-Tb1) yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan pasien non-IRIS.³⁵

FAKTOR RISIKO

Beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian IRIS-TB telah berhasil diidentifikasi melalui berbagai penelitian. Tiga faktor risiko utama yang berhubungan dengan IRIS-TB adalah interval yang pendek antara inisiasi terapi TB dengan HAART, jumlah sel T CD4+ yang rendah (<50-100 sel/mL) dan VL>10⁵ log₁₀/ml pada saat memulai HAART, serta TB diseminata atau ekstrapulmoner.^{25,36-38}

Interval Inisiasi Terapi TB dan HAART

Lawn *et al.*²⁵ menemukan durasi median terapi TB sebelum awitan IRIS sebesar 8 minggu, sedangkan durasi median HAART hanya 4 minggu. Manosuthi *et al.*³⁶ dalam studi retrospektif terhadap 21 pasien koinfeksi TB-HIV mendapatkan onset IRIS-TB 32 hari setelah inisiasi HAART. Navas *et al.*³⁷ melaporkan timbulnya IRIS yang terjadi dalam rerata rentang waktu 22 hari antara inisiasi terapi TB dan HAART. Seluruh pasien dengan respons paradoksikal memulai HAART dalam waktu 2 bulan setelah inisiasi terapi TB, sementara hanya 2 pasien (18%) mengalami respons tersebut dengan interval terapi rerata 110 hari (100% vs 18%; p=0,002). Dengan mempertimbangkan berbagai data ini dapat disimpulkan bahwa rentang interval inisiasi terapi yang terkait dengan kejadian IRIS-TB adalah 4 hingga 8 minggu.

Pada kasus dengan CD4 sangat rendah (CD4<50 sel/mL) penundaan ARV dari 2 minggu menjadi 8 minggu setelah inisiasi terapi TB berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan perburukan kondisi AIDS.³⁸⁻⁴⁰ Jadi meskipun dengan risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya IRIS, kondisi klinis lain turut menjadi pertimbangan risiko dan manfaat dalam menentukan rentang waktu inisiasi terapi.

Sel T CD4+ rendah dan viral load tinggi pada inisiasi HAART

Kadar sel T CD4+ rendah (<50 sel/mL) dan viral load tinggi (>10⁵ log₁₀/ml) di awal terapi berhubungan dengan respon viroimunologis terhadap HAART dan sekaligus merupakan faktor risiko utama IRIS. Pasien dengan IRIS memiliki penurunan awal kadar *ribonucleic acid* (RNA) HIV yang lebih cepat sebagai respons terapi HAART.⁴¹ Studi kasus kontrol di Afrika oleh Murdoch *et al.*⁴² membuktikan bahwa kadar CD4 awal bersifat

protektif terhadap IRIS dengan *hazard ratio* (HR)=0,72 untuk setiap peningkatan 50 sel/mL. Hasil serupa juga dilaporkan oleh Olalla *et al.*⁴³ dimana ditemukan perbedaan signifikan kadar CD4 pada 6 bulan pascadiagnosis TB antara pasien dengan IRIS (127 sel/mL) dan non-IRIS (221 sel/mL). Pada penelitian kasus kontrol terhadap IRIS-TB, selain CD4 yang rendah (<100 sel/mL; OR 6,2; p<0,001) juga didapatkan pemakaian *protease inhibitor* (PI) secara independen berhubungan bermakna dengan kejadian IRIS (OR 7,41; p<0,001).³

Tuberkulosis ekstrapulmoner

Faktor risiko lain yang sangat berpotensi menimbulkan IRIS-TB adalah TB ekstrapulmoner, baik yang terlokalisasi maupun yang bersifat diseminata. Manabe *et al.*³ menemukan hasil analisis multivariat berupa TB ekstrapulmoner sebagai faktor risiko independen bagi kejadian IRIS-TB (OR 8,225; 95%IK; 1,78-37,9; p=0,007). Tuberkulosis ekstrapulmoner akan menghasilkan jumlah MTB yang lebih banyak sehingga antigen yang dihasilkan juga lebih banyak dan memicu disregulasi respons imunitas serta terjadinya IRIS-TB.

DEFINISI KASUS DAN DIAGNOSIS

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.⁴⁴

French *et al.*⁴⁵ 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 oportunistik yang atipikal atau tumor pada pasien yang memberikan respon 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 respon imun spesifik terhadap patogen yang relevan, dan (c) penyembuhan spontan dari penyakit atau gejala klinis yang dimaksud tanpa antimikroba atau kemoterapi dengan dilanjutkannya terapi HAART.

Pada tahun 2006 terdapat dua usulan definisi kasus dipublikasikan, yang meliputi parameter klinis, imunologis, dan virologis. Beberapa kriteria yang dimaksud ini memerlukan metode pemeriksaan yang mahal, sehingga untuk bisa diterapkan di semua negara *The International*

Tabel 1. Definisi kasus IRIS-TB paradoksikal⁴**Dua hal mendasar yang harus dicermati pertama kali adalah diagnosis TB dan respon awal terhadap pengobatan-TB**

Diagnosis TB: diagnosis TB sudah ditegakkan sebelum terapi HAART dan harus memenuhi kriteria WHO (bakteri tahan asam [BTA] positif atau negatif dan TB ekstrapulmoner)

Respon awal terhadap pengobatan TB: kondisi pasien stabil dan membaik setelah terapi TB sebelum inisiasi ARV; seperti berkurangnya keringat malam, demam, batuk, dan penurunan berat badan

Kriteria klinis: awitan manifestasi IRIS-TB harus dalam 3 bulan setelah inisiasi ARV dan reinisiasi atau penggantian regimen karena kegagalan pengobatan

Kriteria mayor:

- Pembesaran limfonodi baru atau yang lama, *cold abscesses*, atau jaringan fokal yang lainnya seperti TB artritis
- Perburukan kondisi klinis atau gambaran radiologis TB
- Tuberkulosis sistem saraf pusat atau perburukan TB sistem saraf pusat yang ada sebelumnya
- Serositis baru atau perburukan serositis yang ada sebelumnya

Kriteria minor:

- Perburukan atau timbulnya gejala konstitusional baru seperti demam, keringat malam, atau penurunan berat badan
- Gejala sistem respirasi baru atau perburukan gejala yang ada seperti batuk, sesak, atau stridor
- Perburukan atau gejala nyeri perut baru yang disertai oleh peritonitis, hepatomegali, splenomegali, atau adenopati abdominal.

Hal-hal lain yang harus dieksklusi yang juga dapat menimbulkan perburukan klinis:

- Kegagalan pengobatan TB karena resistensi obat
- Ketaatan yang buruk terhadap pengobatan
- Infeksi oportunistik atau keganasan yang lain
- Toksisitas atau reaksi obat

Tabel 2. Definisi kasus TB terkait ARV⁴**Tuberkulosis terkait ARV adalah semua kasus TB yang didiagnosis selama terapi HAART dengan batasan:**

- Pasien tidak mendapat pengobatan TB saat inisiasi HAART
- TB aktif didiagnosis setelah terapi ARV
- Diagnosis TB harus memenuhi kriteria WHO, BTA (+), BTA (-) tau TB ekstrapulmoner

Tabel 3. Definisi kasus IRIS-TB unmasking⁴**Pasien tidak mendapatkan terapi TB saat inisiasi ARV dan 3 bulan setelah terapi HAART menderita TB aktif**

DAN harus memenuhi kriteria dibawah ini:

- Intensitas manifestasi klinis yang terjadi semakin memburuk yang berhubungan dengan peningkatan respons inflamasi. Sebagai contoh: limfadenitis TB atau abses TB dengan gambaran inflamasi yang sangat menonjol, bermanifestasi sebagai TB dengan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) yang berhubungan dengan TB

Network for The Study of HIV-associated IRIS pada tahun 2008 mempublikasikan tiga definisi kasus IRIS yang meliputi: (a) IRIS-TB paradoksikal: reaksi paradoksikal pada pasien yang mendapat HAART dan sedang menjalani pengobatan TB, (b) TB terkait ARV: TB baru yang memenuhi kriteria *World Health Organization* (WHO) dengan manifestasi inflamasi pada pasien yang mendapat HAART, dan (c) IRIS-TB *unmasking*: TB baru yang didiagnosis dengan perburukan respons inflamasi dan ditutupi oleh reaksi paradoksikal pada pasien yang telah mendapat HAART.⁴ Secara lebih mendetail ketiga definisi kasus IRIS ini dijelaskan pada [Tabel 1 sampai 3](#).

MANIFESTASI KLINIS

Beberapa manifestasi klinis yang umum didapatkan pada IRIS-TB seperti demam, pembesaran kelenjar limfe, dan perburukan infiltrat yang dapat diamati dari foto toraks dengan atau tanpa gejala sistem pernafasan.² Limfadenopati lokal dengan urutan dari yang tersering meliputi: servikal, intratorakal, intraabdomen, aksila, inguinal, difus, dan supraklavikula. Manifestasi CNS seperti meningitis atau abses juga sering dijumpai pada beberapa kasus. Manifestasi serositis berupa efusi pleura, ascites, dan efusi perikard. Beberapa manifestasi klinis yang jarang dijumpai meliputi: gagal ginjal akut, epididimo-orchitis, hiperkalsemia, dan gangguan penglihatan. Lokasi manifestasi klinis IRIS biasanya menggambarkan tempat awal presentasi klinis TB sebelum terapi HAART.⁴⁵

SIMPULAN

Patogenesis dan diagnosis IRIS-TB masih menyisakan tantangan yang perlu ditangani lebih lanjut. Studi lebih lanjut diperlukan untuk memperdalam pemahaman mengenai kedua aspek tersebut dalam rangka mengupayakan tata laksana yang optimal.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan maupun penerbitan tulisan ini.

PENDANAAN

Tidak ada.

KONTRIBUSI PENULIS

Semua penulis memiliki kontribusi yang setara dalam perumusan naskah, pencarian literatur, penulisan naskah, dan publikasi naskah.

DAFTAR PUSTAKA

- World health organization. Global Tuberculosis Reports. 2013;1-97.
- Diedrich, CR and Flynn, JA. HIV-1/Mycobacterium Tuberculosis Coinfection Immunology: How Does HIV-1 Exacerbate Tuberculosis?. *Infect Immun*. 2011;79(4):1407-82.
- Manabe Y, Breen R, Perti T, Girardi E & Sterling TR. Unmasked Tuberculosis and Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Diseases: A Disease Spectrum after Initiation of Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases*. 2009;199:437-44.
- Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens AF et al. Tuberculosis Associated Immune Reconstitution Syndrome: Case Definition for Use in Resource-Limited Settings. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(8):516-23.
- Muller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger, M et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Patients Starting Antiretroviral Therapy for HIV Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:251-261.
- Fernandes GC, Vieira MA, Lourenc,o MC, Gadelha AJ, Coura LC, Rolla VC. Inflammatory Paradoxical Reaction Occurring In Tuberculosis Patients Treated with HAART and Rifampicin. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002;44:113-4.
- Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical Worsening Of Tuberculosis Following Antiretroviral Therapy In Patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157-61.
- Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, Chaisson RE, Bishai WR, Sterling TR. Paradoxical Worsening Of Tuberculosis In HIV-Infected Persons. *Chest*. 2001;120:193-7.
- Haddow LJ, Moosa M-YS, Mosam A, Moodley P, Parboosing R, et al. Incidence, Clinical Spectrum, Risk Factors and Impact of HIV-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in South Africa. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e40623.
- Fishman JE, Saraf-Lavi E, Narita M, Hollender ES, Ramsinghani R, Ashkin D. Pulmonary Tuberculosis In AIDS Patients: Transient Chest Radiographic Worsening After Initiation Of Antiretroviral Therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174:43-9.
- Furrer H, Malinverni R. Systemic Inflammatory Reaction After Starting Highly Active Antiretroviral Therapy In AIDS Patients Treated For Extrapulmonary Tuberculosis. *Am J Med*. 1999;106:371-2.
- Smith CJ , Sabin CA, Lampe FC, Konloch-de-Loes S, Gumley H, Carroll A et al. The Potential for CD4 Cell Increases in HIV-Positive Individuals who Control Viremia with HAART. *AIDS*. 2003;17:963-9.
- Kaufmann GR, Perin L, Pantaleo G, Opravil M, Firrer H, Telenti A et al. CD4-T Lymphocyte Recovery in Individuals with Advanced HIV-1 Infection Receiving Potent Antiretroviral Therapy for 4 years: The Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2003;163:2187-95.
- Abbas AK, Lichtman AH & Phillai S. Cellular and Molecular Immunology. 6th ed. Philadelphia. Saunderson Elsevier. 2007; 176-85.
- Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, Lascoux C, Delcey V, Gicuel B & Vicaut. Explosion of Tuberculin Specific Th-1 Response Induces Immune Restoration Syndrome Who Treated With HAART. *AIDS*. 2006;20:F1-F7.
- Sutton CE, Mielke L A. and Mills K H. IL-17-producing gammadelta T cells and innate lymphoid cells. *Eur J Immunol*. 2012;42:2221-31.
- Eliot JH. Immune Pathogenesis and diagnosis of Tuberculosis and Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Syndrome During Early Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis*. 2009;200:1736-45.
- Skolimowska, Rangaka MX, Meintjes G et al. Altered Ratio of IFN-gamma/IL-10 in Patients with Drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis and HIV-Tuberculosis Immune Reconstitution Syndrome. *PlosOne*. 2008;7:464-81.
- Lim A, D'Orsogna L, Price P and French MA. Imbalanced Effector and Regulatory Cytokines Response may Underlie Mycobacterium Immune Restoration Diseases. *AIDS Res*. 2008;5:9.
- Tadikera R, Meitjes G, Skolimowska KH, Wolkinson KA, Matthews K, Seldon R et al. Hypercytokinemia Accompanies HIV-Tuberculosis Immune reconstitution Syndrome. *Eur Respir J*. 2011;37:1248-59.
- Tadikera R, Meitjes G, Skolimowska KH, Wolkinson KA, Matthews K, Seldon R et al. Hypercytokinemia Accompanies HIV-Tuberculosis Immune reconstitution Syndrome. *Eur Respir J*. 2011;37:1248-59.
- Rubino S J, Geddes K. and Girardin S E. Innate IL-17 and IL- 22 responses to enteric bacterial pathogens. *Trends Immunol*. 2012;33:112-118.
- Affandi J S, Kumar M, Agarwal U, Singh S. and Price P. The search for a genetic factor associating with immune restoration disease in HIV patients co-infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Dis Markers*. 2013;34:445-9.
- Van den Bergh R, Vanham G, Raes G, De Baetselier P. and Colebunders R. Mycobacterium-Associated Immune Reconstitution Disease: Macrophages Running Wild? *Lancet Infect Dis*. 2006;6:2-3.
- Lawn SD, Wainwright H and Orrell C. Fatal Unmasking Tuberculosis Immune Reconstitution Disease With Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia: The Role Of Macrophages. *AIDS*. 2009;23:143-145.
- Janeway CA and Medzhitov R. Innate Immune Recognition. *Annu. Rev. Immunol*. 2002. 20: 197-216.
- Conradie F, Foulkes AS, Ive P, Yin X, Roussos K, Glencross DK, Lawrie D. et al. Natural Killer Cell Activation Distinguishes *Mycobacterium Tuberculosis*-Mediated Immune Reconstitution Syndrome From Chronic HIV And HIV/MTB Coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58:309-318.
- Haddow LJ, Dibben O, Moosa MY, Borrow P. and Easterbrook PJ. Circulating Inflammatory Biomarkers Can Predict And Characterize Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *AIDS*. 2011;25:1163-1174.
- Porter BO, Ouedraogo GL, Hodge JN, Smith MA, Pau A, Roby G, Kwan R. et al. D-Dimer And CRP Levels Are Elevated Prior To Antiretroviral Treatment In Patients Who Develop IRIS. *Clin Immunol*. 2010;136:42-50.
- Tran HT, Van den Bergh R, Loembe MM, Worodria W, Mayanja-Kizza H, Colebunders R, Mascart F et al. Modulation Of The Complement System In Monocytes Contributes To Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *AIDS*. 2013;27:1725-1734.

31. Reiling N, Holscher C, Fehrenbach A, Kroger S, Kirschning CJ, Goyert S. and Ehlers S. Cutting edge: Toll-Like Receptor (TLR)2- And TLR4-Mediated Pathogen Recognition In Resistance To Airborne Infection With *Mycobacterium* Tuberculosis. *J Immunol.* 2002;169:3480–3484.
32. Tan DB, Lim A, Yong YK, Ponnampalavanar S, Omar S, Kamarulzaman A, French MA. et al. TLR2-Induced Cytokine Responses May Characterize HIV-Infected Patients Experiencing Mycobacterial Immune Restoration Disease. *AIDS.* 2011;25:1455–1460.
33. Pean P, Nerrienet E, Madec Y, Borand L, Laureillard D, Fernandez M, Marcy O. et al. Natural Killer Cell Degranulation Capacity Predicts Early Onset Of The Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) In HIV-Infected Patients With Tuberculosis. *Blood.* 2012;119:3315–3320.
34. Marais S, Meintjes G, Pepper DJ, Dodd LE, Schutz C, Ismail Z, Wilkinson KA. et al. Frequency, Severity, And Prediction Of Tuberculous Meningitis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Clin Infect Dis.* 2013;56: 450–460.
35. Simonney N, Dewulf G, Herrmann JL, Gutierrez MC, Vicaut E, Boutron C, Lepotier M. et al. Anti-PGL-Tb1 Responses As An Indicator Of The Immune Restoration Syndrome In HIV-TB Patients. *Tuberculosis (Edinb).* 2008;88: 453–461.
36. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, Sungkanuparph S. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Of Tuberculosis Among HIV-Infected Patients Receiving Antituberculous And Antiretroviral Therapy. *J Infect.* 2006;53:357–63.
37. Navas E, Martí 'n-Da' vila P, Moreno L, Pintado V, Casado JL, Fortu' n J, et al. Paradoxical Reactions Of Tuberculosis In Patients With The Acquired Immunodeficiency Syndrome Who Are Treated With Highly Active Antiretroviral Therapy. *Arch Intern Med.* 2002;162:97–9.
38. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, Gengiah T et al. Integration Of Antiretroviral Therapy With Tuberculosis Treatment. *N Engl J Med.* 2011;365:1492–1501.
39. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, Madec Y. et al. Earlier Versus Later Start Of Antiretroviral Therapy In HIV-Infected Adults With Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1471–1481.
40. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, Luetkemeyer A. F. et al. Timing Of Antiretroviral Therapy For HIV-1 Infection And Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1482–1491.
41. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC, et al. Incidence And Risk Factors For Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome During Highly Active Antiretroviral Therapy. *AIDS.* 2005;19:399–406.
42. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A. Incidence And Risk Factors For The Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome In HIV Patients In South Africa A Prospective Study. *AIDS.* 2008;22:601–10.
43. Olalla J, Pulido F, Rubio R, Costa MA, Monsalvo R, Palenque E, et al. Paradoxical Responses In A Cohort Of HIV-1-Infected Patients With Mycobacterial Disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6:71–5.
44. Colebunders R, John L, Huyst V, Kambugu A, Scano F, Lynen L. Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome In Countries With Limited Resources. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:946–53.
45. French MA, Price P, Stone SF. Immune Restoration Disease After Antiretroviral Therapy. *AIDS.* 2004;18:1615–27.
46. Burman WJ, Jones BE. Treatment Of HIV-Related Tuberculosis In The Era Of Effective Antiretroviral Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:7–12.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution