

MANAJEMEN MENINGITIS TB PADA NEUROAIDS

Meiti Frida*

ABSTRACT

Increasing of HIV/AIDS prevalence contributes to tuberculosis (TB) incidence in developing and developed country. Meningitis TB still being a problem since it lacks of attention to its pathogenesis and therapy, especially when it's commorbid with HIV infection.

HIV is neuroinvasive and neurovirulen abnormalities but not restricted to neurotropic. TB as a complication of HIV will induced great immune response that fasten the clinical manifestation of HIV. Clinical manifestation of meningitis TB is not modiflicated by HIV, but some clinical findings and laboratory findings play important part to diagnosis.

One big problem with management of meningitis TB of HIV/AIDS patient is multidrug resistant (MDR). Until now the terapy still stick with MDR Tuberculosis therapy program. The most important prognostic factor in meningitis TB is clinical finding at the first examination and patient's immunity.

Keywords: meningitis, tuberculosis, HIV, multidrug resistant

ABSTRAK

Peningkatan prevalensi HIV/AIDS ikut berkontribusi dalam mencuatnya kembali tuberkulosis (TB) di negara maju dan berkembang. Meningitis TB masih menjadi masalah, karena kurangnya perhatian terhadap patogenesis dan pengobatannya, terutama bila disertai infeksi HIV.

HIV merupakan kelainan neuroinvasif dan neurovirulen, namun tidak terbatas pada neurotopik. Terdapatnya TB sebagai komplikasi HIV akan menyebabkan perangsangan sistem imun yang kuat, sehingga dapat mempercepat perjalanan penyakit akibat HIV. Manifestasi meningitis TB tidak dimodifikasi oleh HIV, namun beberapa temuan klinis dan pemeriksaan penunjang berguna dalam diagnosis.

Salah satu masalah dalam manajemen terapi meningitis TB pada pasien HIV/AIDS adalah *multidrug resistant* (MDR). Sampai sekarang pengobatannya masih mengikuti pedoman MDR TB paru. Faktor prognosis yang paling penting dalam meningitis TB adalah gambaran klinis pada awal diagnosis serta tingkat kekebalan pasien.

Kata kunci: meningitis, tuberkulosis, HIV, multidrug resistant

*Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang

PENDAHULUAN

AIDS (*Acquired Immuno Deficiency Syndrome*) adalah penyakit yang diakibatkan infeksi virus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) yang ditandai oleh supresi imun yang nyata dan berhubungan dengan infeksi oportunistik, keganasan, serta degenerasi susunan saraf pusat.¹ HIV memiliki pengaruh terhadap limfosit (terutama CD4), makrofag, dan sel saraf (mikroglia). Gambaran neurologis yang ditemukan pada 80% orang dengan HIV berupa infeksi oportunistik, tumor, dan gangguan vaskuler.² Semua ini biasanya ditemukan pada stadium akhir dari infeksi kronik akibat HIV.²

Sejak terjadinya pandemi AIDS pada tahun 1981, infeksi HIV telah menyebar secara eksponensial ke seluruh dunia, hingga sekitar 40 juta orang dewasa dan anak-anak terkena. Di seluruh dunia diperkirakan terjadi 16 ribu kasus baru per hari, dengan 8 ribu pasien HIV akan meninggal setiap harinya.³ Di Indonesia menurut data terakhir (September 2002), dari total penduduk tahun 2001 sekitar 214.840.000, diperkirakan terdapat sekitar 130.000 penderita (baik anak-anak maupun dewasa) dengan HIV/AIDS. Pada wilayah yang telah memiliki obat anti retroviral (ART), kasus HIV/AIDS menjadi penyakit kronik yang memungkinkan terjadinya penurunan angka morbiditas dan mortalitas akibat penyakit tersebut, namun menimbulkan permasalahan baru yaitu suatu infeksi oportunistik dan tumor.^{2,3}

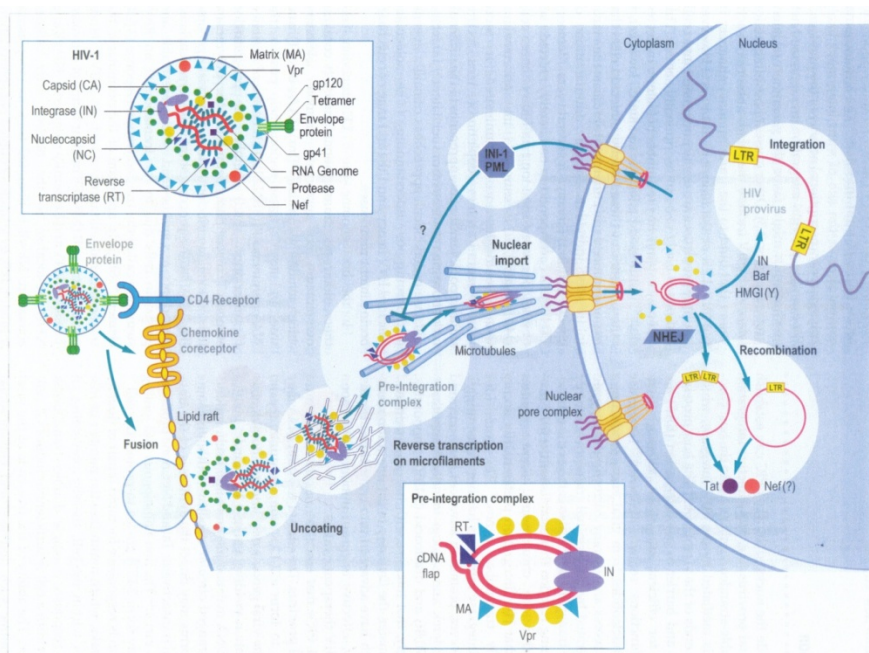
Baru-baru ini kasus tuberkulosis (TB) mencuat kembali di negara-negara maju dan berkembang. Hal ini disebabkan oleh peningkatan prevalensi HIV, kepadatan penduduk di perkotaan,

populasi dan dalam kelompok sosial khusus (penjara, koloni pengungsi, dan kamp konsentrasi), status gizi buruk, munculnya *strain* yang resisten terhadap obat TB, kontrol program TB tidak efektif, dan peningkatan migrasi ke dunia maju dari negara-negara endemis TB.⁵ Dibandingkan dengan TB paru, yang telah menjadi subjek pada kebanyakan uji klinis, patogenesis dan diagnosis serta pengobatan meningitis TB kurang mendapat perhatian.⁶ Para ahli belum memahami dengan baik bagaimana penyakit tersebut membunuh, atau cara menonaktifkan infeksi. Selain itu, tes diagnostik terbaik masih kontroversial, dan perlakuan optimum dengan obat antituberkulosis tidak diketahui. Padahal diperkirakan sekitar 10% dari pasien dengan TB ekstrapulmoner memiliki keterlibatan sistem saraf pusat (SSP), yang menjadi lima kali lebih sering pada pasien HIV-positif dibandingkan pada pasien HIV-negatif.^{5,6,7}

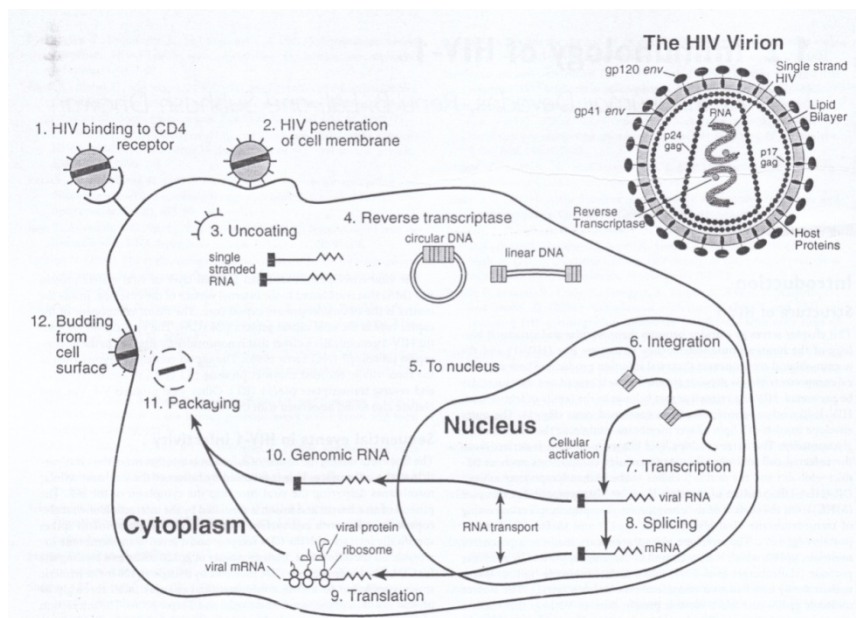
PATOGENESIS HIV PADA SSP

Patogenesis infeksi HIV berawal dari infeksi akut, dimana hanya dapat diatasi secara parsial oleh respon imun adaptif, kemudian berlanjut menjadi infeksi kronik pada jaringan limfoid perifer.^{8,9,10} Perubahan kompleks HIV terjadi segera setelah menginfeksi sel target, yang melibatkan interaksi antara gp120, CD4, dan reseptor kemokin (CCR5 atau CXCR4). Selanjutnya terjadi transkripsi RNA genom, masuknya kompleks preintegrasi virus ke nukleus, dan integrasi DNA virus pada kromosom *host*. Proses replikasi yang terjadi selanjutnya menstabilkan komponen provirus di dalam sel. Infeksi pada sel T CD4 di jaringan limfoid menyebabkan deplesi limfosit. Dalam 2 minggu setelah infeksi, sebagian besar sel T CD4 akan hancur.¹¹ Kematian sel terutama disebabkan efek sitopatik secara langsung oleh HIV. Produksi virus dengan ekspresi protein gp41 pada membran plasma dan ikatan partikel virus meningkatkan permeabilitas membran dan influks kalsium, yang selanjutnya menginduksi apoptosis, atau lisis osmotik yang diakibatkan influks cairan. Selain itu protein virus mengganggu sintesis protein sel yang berakibat kematian sel. Membran plasma pada sel yang terinfeksi juga berkontak dengan sel T CD4 yang belum terinfeksi melalui interaksi gp120-CD4, membentuk sel raksasa multinuklear atau sinsitia, yang akan berakibat fatal pada sel yang terinfeksi HIV.^{11,12}

HIV memasuki susunan saraf pusat dan cairan serebrospinal (CSS) segera setelah infeksi sistemik. Monosit berperan penting dalam hal ini. Monosit yang terinfeksi akan berinteraksi dengan makrofag, yang -pada infeksi HIV produktif- akan terus berkembang dan bermanifestasi klinis. Proses patologi awalnya terjadi pada substansia grisea, selanjutnya substansia alba, dan terakhir pada korteks serebri.¹³

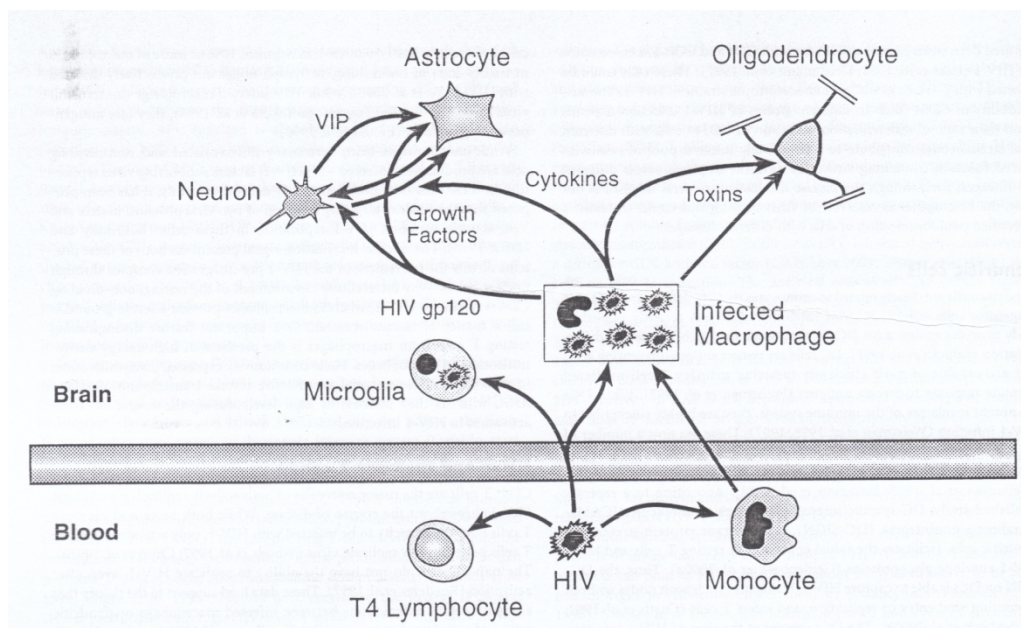


Gambar 1. Skema perubahan kompleks HIV segera setelah menginfeksi sel target, yang melibatkan interaksi antara gp120, CD4 dan reseptor kemokin (CCR5 atau CXCR4). Proses ini selanjutnya berkembang dengan transkripsi RNA genom, masuknya kompleks pre integrasi virus ke nukleus, dan integrasi DNA virus pada kromosom host, yang menstabilkan komponen provirus. Diambil dari: Volberding PA, dkk. *Global HIV/AIDS medicine*. Philadelphia. Elsevier 2008:27



Gambar 2. Siklus replikasi virus HIV-1. Dimulai dari perlekatan virus pada sel target yang diperantarai oleh CD4 dan ko-reseptor yang sesuai. Masuknya virus ke dalam sel dibantu oleh fusi lapisan *envelope* virus dan membran plasma sel. Pembentukan dan replikasi virus terjadi pada membran sel yang menghasilkan progeni virus. Diambil dari: Gendelman HE, dkk. *The neurology of AIDS*. Edisi kedua. Oxford University Press, New York, 2005:30

Masuknya virus HIV ke dalam sel otak melibatkan sejumlah proses imunologi, yang dimulai dari terganggunya sawar darah otak (*blood brain barrier*). Kebocoran sawar darah otak mengakibatkan masuknya HIV dan mempengaruhi makrofag dan mikroglia. Proses selanjutnya adalah pengaktifan sitokin proinflamasi dan interaksi gp120 dari virus HIV dengan sel-sel neuron dan astrosit, serta pembentukan toksin yang menyerang oligodendrosit. Efek akhir dari proses ini adalah kematian sel¹².



Gambar 3. Mekanisme masuknya HIV ke otak. Interaksi HIV dengan makrofag terinfeksi setelah virus melewati sawar darah otak mengaktifkan sitokin proinflamasi dan toksin yang mengakibatkan kerusakan neuron. Diambil dari: Gendelman HE, Grant I, Everall IP, Lipton SA, Swindells S (eds). The neurology of AIDS. Second edition. New York. Oxford University Press 2005:36

PATOGENESIS MENINGITIS TB PADA PASIEN HIV

Perkembangan meningitis TB terjadi melalui dua proses. Basil *mycobacterium tuberculosis* (M. TBC) memasuki tubuh melalui inhalasi droplet, yang menjadi titik awal infeksi di makrofag alveolar. Selama infeksi lokal dalam paru-paru (kompleks primer) terdapat bakteremia pendek tapi signifikan yang bisa menyebarkan basil ke organ lain dalam tubuh. Sekitar 10% kasus kompleks primer tidak sembuh, dan TB semakin berkembang dengan bakteremia berat dan lebih lama.^{3,4,6,7,8} Penyebaran ke SSP terjadi terutama jika TB milier berkembang dan menembus meningen atau parenkim otak, membentuk fokus subpial atau subependymal kecil, disebut fokus Rich, diambil dari studi asli Rich dan McCordick. Fokus ini dapat tetap dorman selama bertahun-tahun. Selanjutnya, langkah kedua dalam pengembangan meningitis TB adalah pecahnya fokus Rich ke dalam ruang subarachnoid. Inilah yang mengawali onset meningitis TB.^{7,8}

Pelepasan basil M. TBC ke dalam subaraknoid ruang menghasilkan respon limfosit T lokal, secara mikroskopis ditandai sebagai peradangan granulomatosis kaseosa. Jumlah dan jenis sel darah putih dalam cairan serebrospinal membantu membedakan meningitis TB dari bentuk-bentuk meningitis lain, tetapi sedikit yang diketahui peran mereka dalam patogenesis penyakit.^{6,7,8} Tiga proses umum berikutnya menghasilkan patologi neurologik, yaitu: pembentukan adhesi, vaskulitis obliteratif, dan ensefalitis atau mielitis.⁸ Pelekatan hasil dari eksudat berkembang setelah inokulasi basil ke ruang subaraknoid. Eksudat ini terutama ditandai di sekitar fisura silvii, sisterna basal, batang otak, dan serebellum, dan mengandung limfosit, plasma sel, makrofag dan fibrin. Penyumbatan pada subaraknoid sisterna basal, outlet ventrikel 4 atau foramen interventrikel dapat mengakibatkan gangguan pada CSS dan hidrosefalus. Pelekatan sekitar fosa interpedunkular dan struktur terkait bisa menyebabkan kelumpuhan saraf kranial, terutama nervus II, IV, dan VI. Selain itu pelekatan ini juga mengakibatkan vaskulitis obliteratif pada arteri karotis interna hingga menyebabkan sindrom infark dan stroke. Hal ini sering terjadi di wilayah dari arteri karotis interna (ICA), proksimal arteri serebri media (MCA) dan arteri perforantes ke ganglia basal. Infark terjadi pada sekitar 30% kasus, menyebabkan berbagai gangguan mulai dari hemiparesis sampai gerakan gangguan.^{7,11}

Proses inflamasi di basal tersebut mungkin meluas ke parenkim, mengakibatkan ensefalitis. Jaringan otak yang berkontak dengan eksudat mengalami edema yang meluas ke seluruh belahan otak, disertai infiltrasi perivaskular, dan reaksi mikrogial (dikenal sebagai batas zona reaksi).^{10,11}

Patogenesis meningitis TB di tingkat selular kurang dipahami. Selama 2 – 4 minggu pertama infeksi tidak ada respon kekebalan terhadap organisme. Setelah itu sel-sel T CD4 spesifik untuk peptida mikobakteri muncul, memungkinkan pembunuhan basil tuberkel intraselular menjadi lebih efisien. Makrofag teraktivasi memproduksi interleukin1- β dan *tumor necrosis factor* (TNF), yang memicu pembentukan granuloma. Tuberkel terdiri dari sel-sel mononuklear yang mengelilingi sebuah inti nekrotik (*caseous*). Kompleks respon imun seluler di TB menentukan apakah *host* nantinya akan mengembangkan penyakit menjadi aktif. Perkembangan dan perluasan lesi *caseous* dapat menyebabkan perbedaan jenis keterlibatan SSP. Tuberkel yang pecah ke dalam ruang subaraknoid menyebabkan meningitis. Perluasan lebih dalam di parenkim otak atau medula spinalis bisa menyebabkan abses atau tuberkuloma.^{12,13,14}

Meningitis TB pada penderita HIV seringkali terjadi akibat ketidakmampuan sistem imun menghadapi kuman. Biasanya menyebabkan infeksi pada orang dengan immunosupresi, terutama pasien AIDS dengan jumlah CD4 sangat rendah (<10 sel/ μ l).^{13,14} Bakteri atipik jarang menyebabkan meningitis atau meningoencephalitis. *Mycobacterium avium* adalah kuman penyebab yang paling umum. *Mycobacterium fortuitum* adalah penyebab meningitis akibat komplikasi operasi SSP dan trauma, dimana biasanya berhubungan dengan abses. Jarang infeksi ini bermanifestasi sebagai lesi massa intrakranial, atau *rhombencephalitis*.¹⁵

GAMBARAN KLINIS

Gejala klinis infeksi HIV bervariasi tergantung pada tahap penyakitnya. Pada stadium awal, dimana relatif ada kekebalan dalam sel (*cell – mediated immunity*), maka penyakit tuberkulosisnya akan menunjukkan gambaran penyakit primer klasik seperti pada orang dewasa, yakni dengan adanya infiltrat di lobus atas dan adanya kavitas. Tes tuberkulin biasanya akan positif dan dengan mikroskop, pada sputumnya akan tampak bakteri yang tahan asam dan tahan alkohol (BTAA).¹²⁻¹⁴ Bila penyakitnya berlanjut, maka *cell-mediated immunity* akan rusak disertai gejala non spesifik, yaitu demam, turunnya berat badan dan *fatigue* (kelelahan), dengan atau tanpa adanya gejala batuk. Penderita dengan CD4 <150/ μ l mungkin juga akan mengidap penyakit ekstrapulmoner yang akan mempengaruhi sumsum tulang, limfonodus, sistem saraf pusat, atau hatinya.¹⁵ Pada pemeriksaan fisik thoraks akan tampak gejala klinis dari salah satu infeksi primer yang disertai dengan adenopati hiler dan mediastinum, tampak bayangan difus/miliar; serta umumnya ada efusi pleura.^{15,16} Jarang sekali terjadi kavitas dan sekitar 10% gambaran radiografi thoraks tampak normal. Biasanya tes tuberkulin dan apusan dari sputum (dan bilasan bronkoalveolar) negatif, biakan bahan-bahan lain mungkin juga negatif.¹⁷

Keterlibatan sistem saraf pusat pada pasien dengan TB lima kali lebih tinggi pada seropositif dibanding pada pasien seronegatif. Dari semua meningitis TB dalam suatu studi, 59% terjadi pada pasien dengan infeksi HIV. M. TB adalah kuman penyebab yang paling sering menyebabkan infeksi meningeal dalam populasi yang terinfeksi HIV, dengan frekuensi jauh lebih tinggi daripada kriptokokus neoformans atau organisme lainnya. Kebanyakan dari mereka terjadi immunosupresi, seperti ditunjukkan oleh kurangnya jumlah sel CD4+.¹⁸

Manifestasi klinis meningitis TB cenderung tidak dimodifikasi oleh infeksi HIV dan tidak ada manifestasi neurologis yang karakteristik untuk meningitis TB.^{16,17} Sekitar setengah dari kasus HIV dan pasien non-HIV dapat didiagnosis dengan infiltrat paru yang sugestif TB. Selain itu, adanya adenopati perifer, intrathorakal, dan intraabdominal terutama sering terjadi pada kelompok dengan HIV. Biakan basil tahan asam (BTA) spesimen klinis dari daerah ini dapat membantu untuk mengkonfirmasi diagnosis.^{15,16}

Hiponatremi sering terjadi pada HIV stadium lanjut (>40%) dan berhubungan dengan peningkatan angka mortalitas pada penderita HIV/AIDS. Hal ini dapat diakibatkan oleh *sindrome of*

inappropriate anti diuretic hormone (SIADH) yang biasanya berkaitan dengan infeksi yang melibatkan paru dan SSP.¹⁸

Pemeriksaan Penunjang Untuk Diagnosis

Pemeriksaan cairan serebrospinal pada pasien HIV didapatkan kelainan yang sama dengan yang ditemukan pada pasien tanpa HIV. Konsentrasi protein normal seringkali lebih banyak ditemukan pada pasien dengan infeksi HIV, walaupun perbedaannya tidak bermakna secara statistik. Penentuan aktivitas adenosin deaminase dalam cairan serebrospinal terbukti menjadi alat yang berguna untuk diagnosis meningitis TB, dengan sensitivitas yang lebih besar dari kultur basil tahan asam.^{15,16,17,18}

MANAJEMEN TERAPI

Pengobatan terhadap meningitis tuberkulosis :¹⁹

1. Pengobatan konvensional :
 - a. Fase intensif (2 bulan) :
 - i. Isoniazid (5 mg/kg) per oral ~ 300 mg
 - ii. Rifampisin (10 mg/kg) per oral ~ 450 mg
 - iii. Pirazinamid (25 mg/kg), maksimal 2 g/hari
 - iv. Etambutol (20 mg/kg), maksimal 1,2 g/hari
 - v. Streptomisin IM (20 mg/kg), maksimal 1 g/hari, diberikan jika ada riwayat pemberian anti TB sebelumnya.
 - b. fase pemeliharaan (7 bulan) :
 - i. Isoniazid
 - ii. Rifampisin
2. Kemoprofilaksis :²⁰

Kemoprofilaksis TB lanjut dengan HIV berupa INH 300 mg ditambah pyridoxine 3x50 mg per oral selama 9 bulan.

Pengobatan yang diberikan pada penderita HIV dengan kelainan neurologi adalah dengan meningkatkan sistem imun dan menghambat sintesis serta replikasi virus. Obat yang sering dipakai adalah Azatioprin (Zidovudin), yang berfungsi menghambat pembentukan DNA virus sehingga mengurangi replikasi virus. Selain itu juga dapat diberikan modulator imun seperti Interferon dan interleukin 2. Sedangkan pada infeksi oportunistik seperti toksoplasmosis diberikan Pirimetamin dan Sulfadiazin.¹⁹⁻²¹

M. TB yang resisten terhadap obat antituberkulosis meningitis TB disebabkan oleh resistensi terhadap satu atau lebih obat antituberkulosis lini pertama. Keadaan ini dikenal dengan *multidrug resistant* (MDR) TB, dimana menjadi masalah tersendiri. Frekuensi resistensi bervariasi sesuai dengan geografis wilayah. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan di 35 negara, resistensi primer sampai 1 dari 4 lini pertama obat itu ditemukan di 9,8% dari strain M. TB, yang paling sering untuk INH (7,3%) dan streptomisin (6,5%), diikuti rifampisin (1,8%) dan etambutol (1%).^{21,22} Prevalensi secara keseluruhan adalah 12,6% untuk setiap dari 4 obat lini pertama. Dalam kasus resistensi primer terhadap INH, *the British Thoracic Community* merekomendasikan Rifampisin, Pirazinamid, Etambutol dan Streptomisin selama 2 bulan, diikuti dengan Rifampisin dan Etambutol selama 7 bulan. Dalam kasus resistensi sekunder, INH harus dihentikan dan Etambutol dan Rifampisin harus diberikan selama 12 bulan, bersama-sama dengan Pirazinamid selama 2 bulan.^{22,23}

MDR TB didefinisikan sebagai keadaan resisten terhadap INH dan juga rifampisin, dengan atau tanpa resistensi untuk obat antituberkulosis lain. Meningitis TB disebabkan oleh MDR telah menyebabkan tingkat kematian sebesar 85%. Pasien dengan meningitis TB MDR diobati dengan obat lini pertama kemungkinan akan perburukan sebelum hasil tes konvensional tersedia (6 – 8 minggu). Dengan demikian ketepatan waktu untuk konfirmasi diagnosis menjadi bermasalah.^{13,17,18}

MDR adalah relevansi khusus pada populasi yang terinfeksi HIV, karena adanya gangguan kekebalan respon terhadap basil tersebut. Di Afrika Selatan, rata-rata prevalensi MDR TB adalah 1,6% di antara pengobatan pasien naif, dan 6,7% antara pasien yang sebelumnya dirawat dengan

TB.^{21,22} Dalam penelitian terhadap 30 pasien dengan organisme MDR TB, 17 meninggal, dan yang tersisa dengan penurunan nilai fungsional signifikan. Tujuh puluh enam persen dari pasien yang meninggal dunia ditemukan HIV yang positif.²⁰

Bukti saat ini menunjukkan meningitis TB MDR membutuhkan perawatan dengan obat-obatan antituberkulosis lini kedua meskipun ada keterbatasan data mengenai efektivitas obat lini kedua terhadap organisme intraseluler. WHO merekomendasikan Florokuinolon untuk pengobatan MDR meningitis TB, tetapi mereka menerbitkan hanya terbatas untuk laporan kasus meningitis TB.²⁰

Yang juga menjadi masalah dalam pengobatan adalah kurangnya daya penetrasi CSF dan farmakokinetik obat. Etionamid, Protionamid, dan sikloserine dilaporkan dapat melewati sawar darah otak dan mungkin efektif.¹⁹ Aminoglikosida kurang baik menembus sawar darah otak dan mungkin harus diberikan melalui injeksi intratekal. Itu sebabnya pengobatan kadang-kadang perlu sampai 5 – 7 macam obat.

Sampai saat ini, pengobatan MDR meningitis TB harus mengikuti pedoman yang digunakan dalam pengobatan MDR TB paru.²³

1. Jangan menambahkan obat tunggal pada kasus gagal rejimen.
2. Gunakan setidaknya 3 obat yang sebelumnya tidak terpakai, 1 dari yang obat tersebut adalah Fluorokuinolon.

Resistensi streptomisin tidak menimbulkan resistensi terhadap aminoglikosida lain, oleh karena itu Amikasin atau Kanamisin dapat digunakan. Terapi diberikan selama sekurang-kurangnya 18 bulan.

Rejimen yang optimal untuk pengobatan TB SSP karena mikobakterium atipikal pada orang dengan infeksi HIV belum bisa diformulasikan, meskipun 4 rejimen obat diperlukan untuk mengobati *M. avium* infeksi intraseluler.²²

Rekomendasi saat ini antara lain azitromisin (500 – 1000 mg/hari) dan klaritromisin (500 – 1000 mg/hari), dikombinasi dengan etambutol (15 mg/kg/hari) atau klofazimin (100 mg/hari). Alternatif rejimen termasuk penggunaan siprofloksasin dan rifampisin.²³

Prognosis

Di antara pasien yang diobati, angka kematian secara langsung terkait dengan meningitis TB adalah 21 persen pada kedua kelompok. Sulit menentukan kesimpulan kombinasi obat terbaik oleh karena penelitian ini bersifat retrospektif dan keragaman rejimen antituberkulosis yang digunakan. Faktor prognosis yang paling penting dalam meningitis TB telah ditentukan oleh gambaran klinis pada awal diagnosis. Faktor lain yang dapat mempengaruhi prognosis termasuk durasi penyakit, adanya penyakit milier, adanya penyalahgunaan alkohol, usia yang sangat muda atau tua, ras, dan adanya meningitis basilar atau komplikasi pembuluh darah. Diantara pasien HIV terinfeksi dengan meningitis TB kronik, orang-orang dengan total jumlah sel CD4+ yang lebih rendah memiliki tingkat kelangsungan hidup secara signifikan lebih rendah. Hubungan antara infeksi HIV lanjut dan kematian pada pasien dengan tuberkulosis telah ditemukan oleh beberapa peneliti.^{20,21,22}

HIV tidak mengubah manifestasi klinis meningitis TB, tetapi dapat mempengaruhi beratnya dan sifat dari komplikasi. Peningkatan komplikasi basal meningeal dan hidrosefalus jarang terjadi, dan mungkin lebih di dalam meningen. TB aktif ekstrapeningeal juga sering dijumpai, dan kasus kematian dari meningitis TB yang lebih tinggi.^{18,20} Prognosis dari TB adalah buruk karena penekanan kekebalan akibat Infeksi HIV. Ada bukti bahwa kekebalan terhadap *M. TB* meningkatkan replikasi HIV, sehingga menyebabkan percepatan penyakit HIV.

Ada beberapa faktor yang harus dipertimbangkan dalam merawat pasien terinfeksi HIV. Pertama, sulitnya pengendalian infeksi karena penurunan kekebalan. Kedua, rifampisin berinteraksi dengan inhibitor protease, sehingga terjadi penurunan dari protease inhibitor karena induksi sitokrom P450 oleh rifampisin.²⁰ Rifabutin secara substansial bersifat sebagai penginduksi sitokrom enzim, dan dapat diresepkan untuk pasien. Sebaliknya, ritonavir atau sakuinavir merupakan inhibitor sitokrom P450 yang ampuh, jika digabungkan dengan rifabutin, akan meningkatkan konsentrasi dalam darah sehingga menimbulkan efek toksik.^{20,21}

Tinjauan Pustaka

Ketiga, pasien terinfeksi HIV dapat mengalami malabsorpsi terhadap obat antituberkulosis dan rentan terhadap efek samping. Hal ini membuat pemantauan obat sangat penting. Reaksi paradoksial mungkin terjadi selama pengobatan TB karena terapi antiretroviral memulihkan fungsi kekebalan tubuh. Pasien HIV yang terinfeksi memiliki peningkatan prevalensi infeksi yang disebabkan oleh kuman TB.²²

Selain dari rejimen klasik durasi panjang, berbagai rejimen telah diusulkan untuk pasien terinfeksi HIV:²³

1. INH, rifabutin dan pirazinamid untuk 2 bulan, dan INH dan rifabutin untuk 4 bulan tambahan
2. INH, streptomisin, dan pirazinamid setiap hari selama 2 bulan, dan kemudian 2 atau 3 kali seminggu selama 7 bulan
3. INH, rifampisin, dan baik etambutol atau pirazinamid dengan salah satu obat streptomisin atau klofazimin, untuk jangka waktu minimal 6- 9 bulan.

KESIMPULAN

Permasalahan meningitis TB pada pasien HIV/AIDS masih membutuhkan penelusuran lebih lanjut, terutama pada patogenesis dan pengobatannya. Meskipun secara klinis tidak banyak perbedaan dengan meningitis TB biasa, gambaran perjalanan penyakit yang lebih berat ditemukan pada penderita meningitis TB dengan HIV. Terdapatnya resistensi terhadap obat TB juga menjadi masalah tersendiri dalam manajemennya, karena sampai saat ini belum terdapat kepastian pengobatan dan masih mengikuti pedoman MDR TB paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Clifford DB, Mitike MT. Primary neurological manifestation of HIV/AIDS. In: Volberding PA, Sande MA, Lange J, Greene WC (eds). *Global HIV/AIDS medicine*. Philadelphia. Elsevier 2008:261-270
2. Manji H, Miller R. The neurology of HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(suppl 1):i29-i35
3. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992;326:668-72
4. Sepkowitz KA, Raffali J, Riley L, Kiehn TE, Armstrong D. Tuberculosis in the AIDS era. *Clinical Microbiology Reviews* 1995:180-199
5. Berger JR, Cohen BA. Opportunistic infections of the nervous system in AIDS. In: Gendelman HE, Grant I, Everall IP, Lipton SA, Swindells S (eds). *The neurology of AIDS*. Second edition. New York. Oxford University Press 2005:485-530
6. Budka H. The neuropathology of HIV-associated brain disease. In: Gendelman HE, Grant I, Everall IP, Lipton SA, Swindells S (eds). *The neurology of AIDS*. Second edition. New York. Oxford University Press 2005:375-390
7. Langford TD, Everall IP, Masliah E. Current concept in HIV neuropathogenesis: neuronal injury, white matter disease, and neurotrophic factors. In: Gendelman HE, Grant I, Everall IP, Lipton SA, Swindells S (eds). *The neurology of AIDS*. Second edition. New York. Oxford University Press 2005:405-410
8. Thwaites GE, Bang NgD, Dung NgH, et al. The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment, and outcome in adults with tuberculous meningitis. *J Infectious Disease* 2005;192:2134-41
9. Aminoff M, Greenberg DA, Simon RP. AIDS. In: *Clinical Neurology*. 5th ed. USA: Appleton & Lange. 2002: 31-2
10. Evans BK, Donley DK, Whitaker JN. Neurological Manifestation of Infection with the Human Immunodeficiency Viruses. In Scheld WM et al (Eds). *Infections of the Central Nervous System*. New York. Raven Press, Ltd, 1991:201-23.
11. Victor M, Ropper A.H. Adams and Victor's Principles of Neurology. Mc Graw-Hill. 7th edition. New York. 2001 :801-6.

12. Gilroy J. Basic Neurology. Mc Graw-Hill. 3rd edition. New York. 2000 : 482-90.
13. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary TB: an overview. *Am Fam Physician* 2005; 72(9): 1761-1768.
14. Bashir Hel, Laundry M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 615-620.
15. Garcia JC. TB and other mycobacterial infections. In: Noseworth JH, ed. *Neurological Therapeutics: Principles and Practice*. New York. Dunitz, 2003: 904-912.
16. Garg RK. TB of the central nervous system. *Postgrad Med J* 1999; 75:133-140.
17. Daikos GL, Cleary T, Rodriguez A, Fischl MA. Multidrug-resistant tuberculous meningitis in patients with AIDS. *Int J Tuberc Lung Dis* 7(4):394-398
18. Katti MK. Pathogenesis, diagnosis, treatment, and outcome aspects of cerebral TB. *Med Sci Monit* 2004; 10(9): rA215-229.
19. Rizal A. Manifestasi infeksi HIV di bidang neurologi. Dalam: Basuki A, Dian S (editor). *Kegawatdaruratan neurologi*. Edisi 2. Bandung. Bagian Neurologi FK Unpad, 2009:7-16.
20. Verma A, Solbrig M. Mycobacterial disease. in: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds. *Neurology in Clinical Practice*. Philadelphia. Butterworth Heinemann, 2004: 1490-1493.
21. Thwaites G, Chau TTH, Mai NT, et al. Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:289-299.
22. Patel VB, Padayachee N, Bhigjee AI, et al. Multidrug-resistant tuberculous meningitis in KwaZulu-Natal, South Africa. *Clin Infect Dis* 2004; 38:851-856.
23. Thwaites G, Hien TT. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurology* 2005; 4:160-170.