

SKRIPSI

**STUDI PENGGUNAAN OAT (OBAT ANTI
TUBERKULOSIS) PADA PASIEN HIV DENGAN INFEKSI
OPORTUNISTIK TUBERKULOSIS
(Penelitian dilaksanakan di Poli TB RS Universitas Airlangga)**



SITI KHOTIJAH

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN FARMASI PRAKTIS

SURABAYA

2021

Lembar Pengesahan

**STUDI PENGGUNAAN OAT (OBAT
ANTITUBERKULOSIS) PADA PASIEN HIV DENGAN
INFEKSI OPORTUNISTIK TUBERKULOSIS**

SKRIPSI

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2021**

Oleh :

Siti Khotijah

NIM: 051711133020

**Skripsi ini telah disetujui
Pada tanggal 25 Agustus 2021 oleh:**

Pembimbing Utama

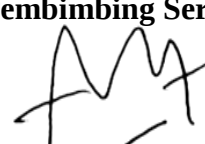
**Dra. apt. Toetik Aryani, M.Si
NIP. 196104111989032001**

Pembimbing Serta 1



**apt. Ratna Nisa' A, S.Farm., M.Farm.,Klin
NIK. 198905302015115201**

Pembimbing Serta 2



**dr. Alfian Nur Rosyid, Sp.P, FAPSR
NIP. 19820329201504100**

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Siti Khotijah

NIM : 051711133020

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Tugas Akhir/Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Studi Penggunaan OAT (Obat Anti Tuberkulosis) Pada Pasien HIV dengan Infeksi Oportunistik Tuberkulosis

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dana atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 25 Agustus 2021

Yang membuat pernyataan,



Siti Khotijah
NIM 051711133020

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Allah *Subhanahu wa ta'ala* dan Nabi Muhammad *Shallahu'alaihi wassalam* atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik. Dengan selesainya skripsi yang berjudul Studi Penggunaan OAT (Obat Anti Tuberkulosis) Pada Pasien HIV Dengan Infeksi Oportunistik Tuberkulosis.

Penyusunan skripsi ini terselesaikan tentunya atas bantuan dan dorongan beberapa pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini, perkenankan penulis untuk mengucapkan terimakasih kepada:

1. apt. Dra. Toetik Aryani, M.Si., selaku pembimbing utama yang dengan tulus, ikhlas, dan penuh kesabaran telah membimbing, mencurahkan waktu serta memberikan saran dan dorongan moril kepada saya agar tetap semangat menyelesaikan skripsi ini di masa pandemi.
2. apt. Ratna Nisa Anggraini, S.Farm., M.Farm.Klin selaku pembimbing serta I dan dr. Alfian Nur R., Sp.P, FAPSR selaku pembimbing serta II/Pembimbing Klinisi yang dengan tulus, ikhlas, dan penuh kesabaran telah membimbing, mencurahkan waktu, dan memberikan saran dalam penyelesaian naskah skripsi ini.
3. Prof. Dr. Moh. Nasih, SE.,MT., Ak. selaku Rektor Universitas Airlangga dan Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D., selaku Dekan Fakultas Farmasi, apt. Andi Hermansyah, S.Farm., M.Sc., Ph.D., selaku ketua Departemen Farmasi Praktis Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas kesempatan dan fasilitas yang sudah diberikan kepada saya selama menempuh pendidikan program sarjana di Universitas Airlangga.
4. Direktur, Komisi Etik Penelitian, Kepala Instalasi Rawat Jalan, Kepala Instalasi Farmasi Rawat Jalan, Kepala Instalansi Rekam Medis RS Universitas Airlangga yang memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian.
5. Seluruh staf Poli Paru-TB di RSKI Universitas Airlangga, terutama apt. Febri Kusumowidagdo S.Farm, ners Dwi dan ners Suci yang telah dan membantu dalam kelengkapan data yang dibutuhkan dalam penelitian ini.
6. apt. Arina Dery Puspita Sari, S.Farm., Apt., M.Farm.Klin dan apt. Bambang Subakti Z.,S.Si.,M.ClinPharm., selaku penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran untuk perbaikan skripsi ini.
7. Prof. Dr. Noor Erma Nasution MS (alm.), selaku dosen wali yang selalu memberikan nasehat selama saya menempuh pendidikan. Serta para dosen yang telah mendidik dan

membimbing selama menjalani perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

8. Keluarga penulis, Bapak, Ibu, Mas Likin, Mas Luki, Mbak Diyah dan Hanik yang selalu memberikan dukungan, hiburan, dan nasehat selama saya menempuh pendidikan, dan terutama saat saya menyelesaikan skripsi ini.
9. Teman-teman seperjuangan di Farmasi yaitu AMINO dan MIE BAIK (Ima, Ghina, Peha, Naila, Ellen, Lintang, Nurhal, Qory Pramita, Ratna, Wikanti, Rahma dan Wanda) yang selalu memberikan hiburan, dukungan serta motivasi dalam pengerjaan skripsi ini.
10. Teman-teman seperjuangan dalam bimbingan Ibu Toetik dan dr. Alfian yaitu Bunga, Anita, Cintya, Sarah dan Metha yang selalu memberikan dukungan dan motivasi dalam pengerjaan skripsi ini.
11. Teman-teman angkatan 2017 dan teman-teman lainnya yang telah membantu kelancaran pengerjaan dan penulisan skripsi ini.
12. Program BIDIK MISI yang memberikan bantuan dan dukungan untuk peneliti dalam menjalani perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
13. Serta pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penyelesaian penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan pada skripsi ini, oleh karena itu penulis mengharapkan masukan, kritik dan saran dari semua pihak. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat untuk pihak terkait, masyarakat dan perkembangan ilmu pengetahuan khususnya bidang kefarmasian.

Surabaya, 25 Agustus 2021

Penulis

RINGKASAN

STUDI PENGGUNAAN OAT (OBAT ANTITUBERKULOSIS) PADA PASIEN HIV DENGAN INFEKSI OPORTUNISTIK TUBERKULOSIS (Penelitian dilaksanakan di Poli TB RS Universitas Airlangga)

Siti Khotijah

HIV merupakan infeksi yang disebabkan oleh virus HIV (*Human Immunodeficiency virus*). Tuberkulosis merupakan salah satu infeksi oportunistik yang sering terjadi pada pasien HIV. Pada penderita HIV jumlah serta fungsi sel CD4 menurun secara progresif. Infeksi HIV yang menghancurkan CD4 limfosit T dan makrofag menyebabkan peningkatan risiko terjadinya reaktivasi dan reinfeksi dari *Mycobacterium tuberculosis*. Pengobatan dengan OAT dan ARV ini cukup rumit, karena terkait dengan interaksi antar obat yang digunakan, *overlapping* efek samping, dan kepatuhan pasien akan polifarmasi. Penggunaan OAT, ARV dan terapi lain dengan jenis dan jumlah yang banyak mempunyai kesempatan besar untuk terjadi permasalahan penggunaan obat atau *Drug Related Problem* (DRP).

Tujuan dari penelitian adalah mengkaji penggunaan obat antituberkulosis pada pasien HIV meliputi pemilihan, rute, dosis yang digunakan, frekuensi pemberian OAT dan mengidentifikasi *drug related problem* (DRP) meliputi efek samping dan interaksi yang mungkin terjadi. Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian observasional dengan metode retrospektif. Data yang digunakan merupakan data rekam medik RS Universitas Airlangga Surabaya pada periode 1 Januari 2017 hingga 31 Desember 2020. Kriteria inklusi meliputi pasien HIV-TB berusia 18 tahun keatas dan mendapatkan OAT pada terapi rawat jalan di poli TB RS Universitas Airlangga. Pasiennya yang dirujuk ke rumah sakit lain setelah mendapatkan satu kali kontrol/kunjungan, pasien diagnosis

MDR-TB dari awal MRS dan pasien terkonfirmasi TB Pre XDR atau TB XDR dieksklusikan.

Hasil penelitian yang telah dilakukan pada bulan April hingga Juni 2021, terdapat 35 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dari 50 populasi pasien HIV-TB. Usia Pasien terbanyak yaitu pada rentang 25-34 tahun sebanyak 15 Pasien (42,86%). Pasien HIV-TB yang menggunakan jenis OAT kombipak sebanyak 5,71%, sedangkan pasien yang menggunakan OAT-KDT/FDC sebanyak 94,29%. Pasien dengan OAT kategori 1 sebanyak 94,28% dan kategori 2 sebanyak 5,71%. Pasien menerima OAT intensif kategori 1 paling banyak sebesar 94,29% dengan dosis dominan yang diterima pasien yaitu 3 tablet 4FDC. OAT fase lanjutan kategori 1 paling banyak digunakan dengan dosis 3 tablet 2FDC. Paket kombipak yang digunakan dengan dosis rifampisin 450 mg 1x1, isoniazid 300 mg 1x1, pirazinamid 1500 mg 1x1 dan ethambutol 750 mg 1x1. Dari 35 pasien, 17 diantaranya merupakan pasien TB ekstra paru yang mendapatkan terapi fase lanjutan kurang dari 4 bulan, lebih dari 4 bulan (7-10 bulan) dan tepat 4 bulan. DRP yang terjadi berupa efek samping aktual sebesar 37,14%, diantaranya *skin rash* disertai gatal, gangguan liver, trombositopenia, demam, ruam, dan pusing. Interaksi potensial yang terjadi sebesar 88,57 %. Interaksi potensial terbanyak adalah interaksi farmakokinetik (88,97 %).

Kesimpulan dari penelitian ini, pemilihan OAT yang paling banyak digunakan yaitu paket OAT FDC dengan rute oral. Dosis dominan yang diterima pasien yaitu 3 tablet 4FDC dan 3 tablet 2FDC. Frekuensi OAT pasien yaitu fase intensif diberikan dosis harian (sehari satu kali) dan fase lanjutan diberikan dosis *intermitten* (tiga kali dalam seminggu). DRP yang terjadi berupa efek samping aktual antara lain *skin rash* disertai gatal, gangguan liver, trombositopenia, demam, ruam, dan pusing serta interaksi potensial obat paling banyak berupa interaksi farmakokinetik.

ABSTRACT

DRUG UTILIZATION STUDY OF ATD (ANTITUBERCULOSIS DRUGS) IN HIV PATIENTS WITH OPPORTUNISTIC TUBERCULOSIS INFECTION

(Study at the TB Departement of Airlangga University Hospital)

Siti Khotijah

Background : In HIV patients, the number and function of CD4 cells decrease progressively, and the disturbance in the function of macrophages and monocytes. HIV infection that destroys CD4 lymphocytes and macrophages cause an increased risk of reactivation and reinfection of *Mycobacterium tuberculosis*. **Objective :** This study aimed to examine the use of antituberculosis drugs and identify drug-related problems (DRP) related to side effects and interactions that may occur. **Methods :** The study was conducted using retrospective observational data for the period January 2017 to December 2020. The data were analyzed descriptively. **Results :** HIV-TB patients who used separate drug ATD as many as 5.71%, while patients using FDC were 94.29%. Patients with ATD category 1 were 94.28% and category 2 were 5.71%. Patients received intensive ATD category 1 in the most 94.29% with the dominant dose received by patients was 3 tablets of 4-FDC. The advanced phase OAT category 1 is the most widely used with a dose of 3 tablets of 2-FDC. The problem related to the use of OAT, the actual side effects of 37.14% consist of skin rash with itching (40.00%), liver disorders (10.00%), thrombocytopenia (10.00%), fever (10.00%), rash (10.00%), and dizziness (20.00%). The potential interaction that occurs was 88.57%. The most common potential interactions were 88.97% pharmacokinetic interactions. **Conclusion :** The most widely used selection of ATD was FDC package with the oral route. The dominant dose received by the patient was 3 tablets of 4FDC and 3 tablets of 2FDC. The doses of kombipak used were rifampin 450 mg, isoniazid 300 mg, pyrazinamide 1500 mg and ethambutol 750 mg. The frequency of OAT given was in the intensive phase given a daily dose and the continuation phase was given an intermittent dose. The actual side effects consist of skin rash with itching, liver disorders, thrombocytopenia, fever, rash, and dizziness. The most common potential interactions were pharmacokinetic interactions.

Keyword : Antituberculosis, Pulmonary TB, extrapulmonary TB

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan	ii
SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI	iii
KATA PENGANTAR	iv
RINGKASAN	vi
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 HIV	6
2.1.1 Epidemiologi	8
2.1.2 Etiologi	9
2.1.3 Transmisi HIV	10
2.1.4 Patogenesis HIV	10
2.1.5 Manifestasi Klinis	12
2.1.6 Terapi Pengobatan dan Pencegahan	13
2.2 Tinjauan Tuberkulosis	23
2.2.1 Etiologi	23
2.2.2 Epidemiologi	24
2.2.3 Transmisi Infeksi TB	25
2.2.4 Patofisiologi	25
2.2.5 Manifestasi Klinis	27
2.2.6 Klasifikasi Penyakit dan Tipe Penderita	27
2.2.7 Profilaksis Tuberkulosis	29

2.2.8 Terapi Tuberkulosis	30
2.2.9 Penatalaksanaan OAT	37
2.3 Interaksi OAT.....	42
2.3.1 Interaksi Rifampisin dengan Obat ARV.....	42
2.3.2 Interaksi Isoniazid dengan Terapi Lain	45
2.3.3 Interaksi Rifampisin dengan Terapi Lain.....	46
2.4 <i>Drug Related Problem</i> (DRP).....	47
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	49
3.1 Kerangka Konseptual	49
3.2 Uraian Kerangka Konseptual	50
BAB IV METODE PENELITIAN	52
4.1 Rancangan Penelitian	52
4.2 Populasi Penelitian	52
4.3 Jumlah dan Teknik Sampling.....	52
4.4 Sampel Penelitian	52
4.5 Instrumen Penelitian.....	53
4.6 Variabel Penelitian	53
4.7 Definisi Operasional.....	53
4.8 Kerangka Operasional	54
4.9 Prosedur Pengumpulan Data	55
4.10 Pengolahan dan Analisis Data.....	55
4.11 Uji Kelayakan Etik.....	55
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	56
5.1 Demografi Pasien	56
5.2 Gejala dan Tanda Klinis TB Positif Pasien HIV/TB.....	62
5.3 Klasifikasi Penyakit TB.....	63
5.4 Infeksi Oportunistik dan Penyakit penyerta lainnya	65
5.5 Profil Penggunaan OAT	66
5.6 Terapi Selain OAT	76
5.7 Penggunaan ARV (Anti Retroviral).....	77
5.8 <i>DRP (Drug Related Problem)</i>	79
5.9 Status Akhir Pengobatan TB	83
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	84
6.1 Kesimpulan.....	84
6.2 Saran.....	84

DAFTAR PUSTAKA	85
LAMPIRAN.....	90

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
II. 1 Kondisi Klinis Pasien HIV menurut WHO	6
II. 2 Klasifikasi Imunodefisiensi menurut WHO	8
II. 3 Dosis ARV untuk Masing-masing Golongan	14
II. 4 Perbedaan ITBL dan penyakit TB.....	24
II. 5 Dosis OAT lini pertama untuk dewasa yang disarankan).....	38
II. 6 Dosis OAT-KDT Kategori 1	39
II. 7 Dosis OAT-KDT Fase Awal dan Dosis intermitten	39
II. 8 Dosis OAT Kombipak Kategori 1.....	39
II. 9 Dosis OAT-KDT Kategori 2).....	40
II. 10 Dosis OAT-KDT Kategori 2 fase intermitten	40
II. 11 Dosis OAT Kombipak Kategori 2.....	41
II. 12 Interaksi Rifampisin terhadap Golongan NNRTI	44
II. 13 Interaksi Golongan Rifampisin terhadap Protease Inhibitor	45
II. 14 Interaksi Isoniazid dengan Obat lain.....	45
V. 1 Gejala Klinis TB Positif Pasien HIV/TB	63
V. 2 Klasifikasi TB Berdasarkan Lokasi Anatomi	64
V. 3 Infeksi Oportunistik Selain Tuberkulosis	65
V. 4 Penyakit Penyerta Lain Non-Infeksi Oportunistik.....	66
V. 5 Distribusi Regimen OAT Saat Pertama kali Rawat Jalan.....	70
V. 6 Jenis, Rute Pemberian, Durasi, Frekuensi OAT Pasien TB Baru	71
V. 7 Dosis OAT Kategori FDC Fase Intensif Kategori 1	73
V. 8 Dosis OAT Kategori FDC Fase Lanjutan Pasien HIV-TB	73

V. 9 Dosis OAT Jenis Kombipak Kategori 1	74
V. 10 Dosis OAT Kategori FDC Fase Intensif Kategori 2	74
V. 11 Dosis OAT Jenis Kombipak Kategori 2	76
V. 12 Distribusi Kejadian Penggunaan Terapi Selain OAT	76
V. 13 ARV yang digunakan Pasien HIV-TB saat Memulai Terapi Rawat Jalan	78
V. 14 Perubahan ARV	79
V. 15 Efek Samping Aktual Pasien HIV-TB	80
V. 16 Efek Samping Potensial	80
V. 17 Interaksi Potensial OAT berdasarkan Mekanisme Interaksi.....	81
V. 18 Kejadian Interaksi Potensial OAT berdasarkan Keparahan.....	82
V. 19 Status Akhir Pengobatan TB Pada Pasien HIV-TB	83

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2. 1 Struktur HIV	10
2. 2 Siklus Hidup HIV	12
2. 3 Struktur Isoniazid.....	31
2. 4 Struktur Rifampisin.....	32
2. 5 Struktur Pirazinamid	34
2. 6 Struktur Etambutol.....	35
2. 7 Struktur Streptomisin.....	36
3. 1 Skema Kerangka Konseptual.....	49
4. 1 Skema Kerangka Operasional.....	54
5. 1 Inklusi-ekslusi pasien HIV-TB	56
5. 2 Diagram Distribusi Pasien HIV-TB Berdasarkan Rentang Usia	57
5. 3 Distribusi Berat Badan Pasien HIV-TB.....	58
5. 4 Diagram Distribusi Pasien HIV-TB Berdasarkan Status Pekerjaan	58
5. 5 Diagram Distribusi Pasien HIV-TB Berdasarkan Tingkat Pendidikan	59
5. 6 Diagram Distribusi Pasien HIV-TB Berdasarkan Status Pembiayaan	59
5. 7 Diagram Distribusi Faktor Risiko Pasien HIV-TB.....	60
5. 8 Diagram Distribusi Pasien HIV-TB Berdasarkan Status Pernikahan	60
5. 9 Diagram Distribusi Stadium Pasien HIV-TB	61
5. 10 Diagram Distribusi Pasien Berdasarkan Status Immunodefisiensi.....	62
5. 11 Diagram Riwayat Koinfeksi HIV-TB.....	62
5. 12 Diagram Distribusi Riwayat TB Pasien Sebelumnya	64
5. 13 Diagram Distribusi Jenis OAT	67

5. 14 Diagram Distribusi Kategori OAT	68
---	----

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Sertifikat Kelaikan Etik	90
2 Nilai Rujukan Data Laboratorium RS Universitas Airlangga	91
3 Tangkapan Layar <i>Clinical Report Form</i> (CRF)	92

DAFTAR SINGKATAN

3TC	: Lamivudine
ABC	: Abacavir
AIDS	: <i>Acquired Immune Defficiency Syndrom</i>
ARV	: Anti Retroviral
ART	: Anti Retroviral Terapi
ATV	: Atazanavir
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
AZT	: Zidovudine
BB	: Berat Badan
BTA	: Batang Tahan Asam
BCG	: Basil Calmette-Guerin
CD4	: <i>Cluster of Differentiation 4</i>
CYP	: Sitokrom P
D4T	: Stavudine
DDC	: Zalcitabine
DDI	: Didanosine
DNA	: Deoxyribo Nucleic Acid
DRP	: Drug Related Problem
DRV	: Darunavir
E	: Etambutol
EFV	: Efavirenz
EIA	: <i>Enzym Immunoassay</i>
ELISA	: <i>Enzym Linked Immunosorbent Assay</i>
ETR	: Etravirine
FTC	: Emtricitabine
GAG	: Polyprotein
Gp	: Glikoprotein
HIV	: <i>Human Immunodefficiency Syndrome</i>
IDV	: Idinavir
INH	: Isoniazid
IO	: Infeksi Oportunistik
KDT	: Kombinasi Dosis Tetap
KRS	: Keluar Rumah Sakit
Lfx	: Levofloxacin
LPD	: Lembar Pengumpul Data
LPV	: Lopinavir
LTBI	: <i>Laten Tuberculosis Infection</i>
MDR	: <i>Multi Drug Resisten</i>
MRS	: Masuk Rumah Sakit
NVP	: Nevirapine
NNRTIs	: <i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>
NRTI	: <i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>
OAT	: Obat Antituberkulosis
ODHA	: Orang dengan AIDS
PI	: Protease Inhibitor
R	: Rifampisin

RMK	: Rekam Medik Pasien
RNA	: Ribonucleic Acid
SGOT	: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	: Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
XDR	: Extended Drug Resistent
Z	: Pirazinamid

BAB 1**PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang**

HIV merupakan infeksi yang disebabkan oleh virus HIV (*Human Immunodeficiency virus*). Sedangkan tuberkulosis disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Adigun and Singh, 2020). HIV dan tuberkulosis merupakan dua penyakit yang saling berhubungan. Pada penderita HIV jumlah serta fungsi sel CD4 menurun secara progresif, serta terjadi gangguan pada fungsi makrofag dan monosit. Sel CD4 dan makrofag adalah komponen yang penting dalam pertahanan tubuh terhadap mikobakterium. Salah satu aktivator replikasi HIV di dalam sel limfosit tuberkulosis yaitu tumor *necrosis factor alfa*. Sitokin ini dihasilkan oleh makrofag yang aktif dan dalam proses pembentukan jaringan granuloma pada TB. Semakin tinggi kadar tumor *necrosis factor alfa* ini menunjukkan bahwa aktivitas virus HIV juga meningkat. Infeksi HIV yang menghancurkan CD4 limfosit-T dan makrofag menyebabkan peningkatan risiko terjadinya reaktivasi dan reinfeksi dari *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis aktif mempengaruhi replikasi dari HIV. Sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan oleh tuberkulosis granuloma terutama TNF alfa akan meningkatkan jumlah HIV-RNA, sehingga perjalanan infeksi HIV menjadi lebih cepat (Mulyadi & Fitriaka, 2002; Ajmala & Wulandari, 2015).

Kondisi HIV yang tidak dapat diobati disebabkan karena adanya penipisan limfosit-T CD4 yang sangat besar dan adanya imunosupresi berat yang menyebabkan meningkatnya risiko infeksi oportunistik (Dipiro *et al.*, 2020). Infeksi oportunistik merupakan infeksi yang terjadi dengan sering dan berat pada seseorang yang mempunyai sistem imun rendah terutama pada penderita HIV. Jika penderita HIV mempunyai salah satu gejala infeksi oportunistik, maka dapat didiagnosis sebagai AIDS, yang mana merupakan *final stage* HIV yang serius (U.S. Department of Health & Human Services, 2019). Infeksi HIV ini meliputi 4 stadium. Stadium 4 merupakan tahap akhir dari infeksi HIV yang ditandai dengan terjadinya berbagai jenis infeksi oportunistik dan jumlah CD4 kurang dari 200 sel/ μ L (WHO, 2007). Seorang HIV yang tertular TB dari individu lain, maka 100 kali lebih mudah untuk berkembang menjadi penyakit TB aktif daripada pada pasien non-HIV (Wells *et al.*, 2017).

Selain itu, TB menjadi penyebab kematian utama pada pasien HIV dan AIDS (sekitar 40-50%) (Karima dkk., 2017). Kasus baru TB pada tahun 2017 diperkirakan mencapai 842.000 kasus (319 per 100.000 penduduk). Kematian kasus TB mencapai 116.400 (44 per 100.000 penduduk) termasuk diantaranya adalah pasien TB-HIV. Insidensi HIV-TB mencapai 36.000 kasus (14 per 100.000 penduduk) dengan notifikasi kasus (case notification rate/CNR) sebesar 171 per 100.000 penduduk (Kemenkes RI, 2019).

Adanya epidemi HIV ini meningkatkan kasus tuberkulosis (TB) sehingga jumlah penderita TB di masyarakat semakin tinggi. Hal ini menjadi tantangan terbesar pengendalian penyakit TB. Banyak bukti menunjukkan bahwa pengendalian TB tidak berhasil dengan baik tanpa pengendalian HIV. Peningkatan infeksi HIV yang cepat menimbulkan masalah besar pada diagnosis dan pengobatan TB. Tentunya hal ini akan mempengaruhi pengendalian TB (Lisiana dkk., 2011).

Pada pasien dengan positif HIV akan diberikan ART (*Antiretroviral Therapy*) berupa kombinasi obat ARV setiap harinya. Umumnya pasien HIV akan memulai terapi dengan menggunakan obat dari dua golongan ARV yang berbeda. ARV (*Antiretroviral*) dapat mengurangi risiko transmisi HIV. Terapi ARV diindikasikan pada semua ODHA (orang dengan HIV/AIDS) tanpa melihat CD4-nya serta digunakan untuk profilaksis infeksi oportunistik (Kemenkes, 2019). Terapi ARV dapat meningkatkan kualitas hidup penderita HIV dan menurunkan jumlah *viral load* (jumlah virus) dalam darah hingga tidak terdeteksi (Kemenkes, 2014).

Selain itu, pada infeksi TB akan diberikan OAT. Obat antituberkulosis (OAT) merupakan komponen terpenting dalam pengobatan. Beberapa prinsip yang harus dipenuhi untuk mencegah penyebaran lebih lanjut kuman TB yaitu kombinasi minimal 4 macam obat untuk mencegah terjadinya resistensi. Tahap awal OAT akan diberikan selama 2 bulan, sedangkan tahap lanjutan diberikan minimal 4 bulan untuk membunuh sisa kuman khususnya kuman persisten (Kemenkes, 2016). Pada pasien HIV positif yang terdiagnosis TB, maka akan diberikan OAT, ARV dan PPK (Pencegahan Pengobatan kotrimoksazol) (Kemenkes RI, 2019).

Pengobatan dengan OAT dan ARV ini cukup rumit, karena terkait dengan interaksi antarobat yang digunakan, *overlapping* efek samping, IRIS (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*) dan kepatuhan pasien akan polifarmasi (Kemenkes RI, 2019). Penggunaan obat dengan jenis dan jumlah yang banyak mempunyai kesempatan besar

untuk terjadi permasalahan penggunaan obat atau *drug related problem* (DRP) terutama pada penggunaan obat antituberkulosis. Kemungkinan DRP yang terjadi seperti pemilihan obat yang tidak tepat, dosis rendah atau dosis tinggi. Berdasarkan Penelitian yang telah dilakukan di RS Noongan Minahasa pada tahun 2019, dilaporkan DRP kategori pemilihan obat yang tidak tepat sebesar 20%. Salah satu kasus terapi OAT pada suatu pasien, yaitu pasien tuberkulosis dengan keluhan batuk berlendir namun diberikan kodein. Pada dasarnya pemberian kodein dapat menekan batuk yang menyebabkan lendir tidak keluar sehingga mengakibatkan sesak nafas. Gejala tuberkulosis berupa sesak pun bisa muncul atau semakin lebih parah. Masalah terkait dosis yang rendah atau dosis tinggi juga terjadi dengan presentase masing-masing sebesar 20%. Masalah terkait obat meliputi dosis rendah atau tinggi tersebut diakibatkan pemberian OAT KDT tidak diberikan sesuai dengan klasifikasi berat badan (Tuegeh *dkk.*, 2020). Selain itu, masalah lain yang muncul yaitu berhubungan dengan kepatuhan pasien. Hal tersebut dikarenakan pengobatan tuberkulosis merupakan pengobatan jangka panjang, selain masalah kepatuhan juga menimbulkan risiko untuk mengalami reaksi obat yang tidak diinginkan (*Adverse Drug Reactions/ADR*). Prevalensi kejadian ADR di dunia sebesar 69% to 96% (Prasad *et al.*, 2019). Berdasarkan penelitian di beberapa puskesmas di Surabaya yang telah di muat dalam jurnal farmasi komunitas volume 2 tahun 2014 menyebutkan terjadi ADR OAT sebesar 64,3%. Jenis ADR yang muncul berupa efek samping ringan hingga efek samping berat. Efek samping yang muncul mendorong pasien untuk tidak patuh dalam meminum OAT (Priyandani *dkk.*, 2014). Masalah lain yang timbul dalam penggunaan OAT yaitu berupa interaksi. Interaksi ini menimbulkan pengaruh dalam salah satu proses, baik absorpsi, distribusi ataupun metabolisme antar obat, sehingga kadar dalam serum dapat menurun atau meningkat. Terkait dengan terapi, interaksi yang terjadi akan menurunkan efektifitas atau menimbulkan toksisitas. Penggunaan OAT ini mempunyai interaksi terhadap golongan ARV atau terapi penyerta lain seperti golongan antidiabetik, analgesik, PPI, dan lainnya (Veryanti *dkk.*, 2019).

Interaksi obat-obat yang terjadi antara golongan OAT rifamisin antara lain (rifampisin, rifabutin, dan rifapentin) dan beberapa kelas ARV antara lain protease inhibitor, NNRTI, dan NRTI. Hanya ada dua kelas yaitu NRTI (kecuali zidovudine) dan enfuvirtid (diberikan secara parenteral) yang tidak berinteraksi dengan rifamisin (Center of Disease Control and Prevention (CDC), 2013). Rifamisin menyebabkan interaksi karena menginduksi enzim metabolisme dan transporter obat. Sebagai contoh rifampisin,

yang mana merupakan *inducer* poten dari sitokrom enzim P4503A, sub famili enzim tersebut memetabolisme sejumlah besar pada obat-obat yang ada saat ini. Rifamisin mengubah potensinya untuk menginduksi sitokrom enzim P450, sehingga rifampisin dan rifapentin menjadi lebih mempunyai potensi *inducer* yang lebih besar dibandingkan rifabutin. Induksi CYP3A4 oleh rifampisin ternyata mengurangi kadar serum sehingga efektivitasnya menurun (Center of Disease Control and Prevention (CDC), 2013; (Cerrone *et al.*, 2020).

Pemberian nevirapin (NVP) dengan OAT menimbulkan adanya *overlapping* toksisitas antara nevirapin (NVP) dengan terapi lini pertama OAT, seperti ruam kulit dan hepatoksisitas (Center of Disease Control and Prevention (CDC), 2013). Penggunaan PI yang dengan rifampisin dapat mengurangi AUC, Cmin dan Cmax sebesar lebih dari 75%. Pemberian beberapa golongan PI seperti lopinavir (LPV) dengan dosis 400 dan 100 mg seminggu 2 kali dapat menghindari interaksi namun ternyata memunculkan toksisitas. Selain itu, penggunaan rifampisin dengan efavirenz (EFV) yang mana masuk golongan NNRTI, kadar efavirenz berkurang hampir 26%, sehingga dosis efavirens yang ada ditingkatkan hingga 800 mg (jika penderita mempunyai berat badan lebih dari 60 kg) (WHO, 2013; Meintjes *et al.*, 2019).

Berdasarkan uraian diatas, mendorong peneliti untuk melakukan studi penggunaan OAT pada pasien HIV-TB. Sehingga, diharapkan dari penelitian ini, dapat memberikan gambaran detail tentang profil penggunaan OAT pada pasien HIV-TB dan DRP yang mungkin terjadi serta bagaimana upaya untuk mengatasi atau mengurangi terjadinya *Drug Related Problems* (DRPs) masing-masing obat, sehingga dapat dicapai terapi efektif bagi pasien TB-HIV.

1.2 Rumusan Masalah

- (1) Bagaimanakah profil penggunaan OAT pada pasien HIV yang dikaji melalui pemilihan OAT, rute pemakaian, dosis yang digunakan, dan frekuensi pemberian OAT?
- (2) Bagaimana permasalahan terkait efek samping penggunaan OAT, interaksi yang terjadi antara OAT dan ARV serta terapi lain pada pasien HIV-TB?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengkaji profil penggunaan obat antituberkulosis pada pasien TB-HIV di Rumah Sakit Universitas Airlangga

1.3.2 Tujuan Khusus

- (1) Mengkaji penggunaan obat antituberkulosis pada pasien HIV meliputi pemilihan OAT, rute pemakaian, dosis yang digunakan, frekuensi pemberian OAT
- (2) Mengidentifikasi *drug related problem* (DRP) terkait efek samping dan interaksi yang mungkin terjadi dengan penggunaan obat antituberkulosis pada pasien HIV tersebut.

1.4 Manfaat Penelitian

- (1) Memberikan informasi serta masukan bagi farmasis mengenai penggunaan obat antituberkulosis pada pasien HIV sebagai upaya peningkatan kualitas pelayanan kesehatan pada pasien.
- (2) Memberikan informasi mengenai penggunaan obat antituberkulosis yang banyak digunakan oleh pasien sehingga berguna dalam penyediaan obat di Instalasi Farmasi Rumah Sakit Universitas Airlangga.
- (3) Sebagai sarana untuk belajar meneliti bagi mahasiswa

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 HIV

Human Immunodeficiency Virus atau yang disebut HIV merupakan virus yang dikelompokkan dalam genus *lentivirus* dalam family *retroviridae*, sub famili *orthoretrovirinae*. Berdasarkan karakteristik genetik dan perbedaan antigen virus, HIV diklasifikasikan menjadi tipe 1 dan 2 (Advisory *et al.*, 2016). Virus HIV mempunyai diameter sekitar 110 nm. Virus ini dilingkupi oleh lipid, yang mana didalamnya terdapat glikoprotein gp41, transmembran *trimetric* dan glikoprotein gp120 yang terdapat dalam permukaan. Kedua protein virus ini berperan untuk melekat pada sel inang dan dikodekan oleh gen env oleh RNA genom virus. Dibawah selubung lipid (*envelope lipid*) merupakan matriks protein p17, protein inti p24 dan p6, serta protein nukleokapsid p7 (terikat RNA), semua itu dikodekan oleh gag gen virus (Dipiro *et al.*, 2020). Infeksi HIV ini meliputi 4 stadium (Kemenkes RI, 2014). Stadium 1 merupakan kondisi asimtomatis, sedangkan stadium 4 merupakan tahap akhir dari infeksi HIV yang ditandai dengan terjadinya berbagai jenis infeksi oportunistik dan jumlah CD 4 kurang dari 200 sel/ μ L (WHO, 2007). Stadium klinis HIV menurut WHO sebagai berikut:

Tabel II. 1 Kondisi Klinis Pasien HIV menurut WHO (Kemenkes RI, 2014)

Stadium Klinis	Kondisi Klinis
Stadium Klinis 1	Asimtomatik, limfadenopati generalisata persisten (kelenjar limfa membengkak > 1 cm pada 2 atau lebih lokasi yang tidak berdekatan).
Stadium Klinis 2	▪ Penurunan berat badan derajat sedang yang tidak dapat dijelaskan (< 10 %) ▪ Infeksi saluran napas atas berulang (episode saat ini, ditambah 1 episode atau lebih dalam 6 bulan) ▪ Herpes zoster, keilitis angularis ▪ Sariawan berulang (2 episode atau lebih dalam 6 bulan) ▪ Erupsi papular pruritik ▪ Dermatitis seboroik, infeksi jamur pada kuku ▪ Hepatosplenomegali persisten yang tidak dapat dijelaskan

Lanjutan **Tabel II.1**

Stadium Klinis	Kondisi Klinis
Stadium Klinis 2	▪ Eritema linea gingiva ▪ Infeksi virus wart luas ▪ Moluskum contagiosum luas
Stadium Klinis 3	▪ Penurunan berat badan >10% ▪ Diare, demam yang tidak diketahui penyebabnya >1 bulan ▪ Kandidiasis oral atau oral hairy leukoplakia ▪ TB Paru dalam 1 tahun terakhir ▪ Limfadenitis TB ▪ Infeksi bakterial yang berat: pneumonia, piomiosis ▪ Anemia (<8 gr/dl) ▪ Trombositopeni kronik (<50 x 10⁹ per liter)
Stadium Klinis 4	▪ Sindroma wasting HIV ▪ Pneumoni pneumocystis ▪ Pneumonia bakterial yang berat berulang dalam 6 bulan ▪ Kandidiasis esofagus ▪ Herpes simpleks ulseratif >1 bulan ▪ Limfoma ▪ Sarkoma kaposi ▪ Kanker serviks yang invasive ▪ Retinitis CMV ▪ TB ekstra paru ▪ Toksoplasmosis ▪ Ensefalopati HIV ▪ Meningitis kriptokokus ▪ Infeksi mikobakteria non-TB meluas ▪ Lekoensefalopati multifokal progresif ▪ Kriptosporidiosis kronis, mikosis meluas

Pada tabel II.1, Stadium Klinis 1 HIV merupakan kondisi asimtomatis dan virus akan semakin berkembang sesuai dengan imunitas masing-masing individu, hingga pada stadium klinis rentan terjadi berbagai infeksi oportunistik.

Tabel II. 2 Klasifikasi Imunodefisiensi menurut WHO (Kemenkes RI, 2014)

Imunodefisiensi	Jumlah CD4 menurut Umur			
	≤ 11 bulan	12 -35 bulan	36 – 59 bulan	≥ 5 tahun - dewasa
Tidak ada	> 35%	>30%	>25%	>500 sel/mm ³
Ringan	30-35%	25-30 %	20-25%	350-499 sel/mm ³
Sedang	25-30%	20-25%	15-20%	200-349 sel/mm ³
Berat	<25%	<20%	<15%	<200 sel/mm ³ atau <15%

Pada tabel II.2 CD4 merupakan parameter untuk mengetahui tingkat perkembangan virus HIV dalam tubuh, karena CD4 akan lebih dulu terdeteksi daripada kondisi klinisnya. Jumlah CD4 akan selalu berkembang sesuai dengan kondisi individu (Kemenkes RI, 2014).

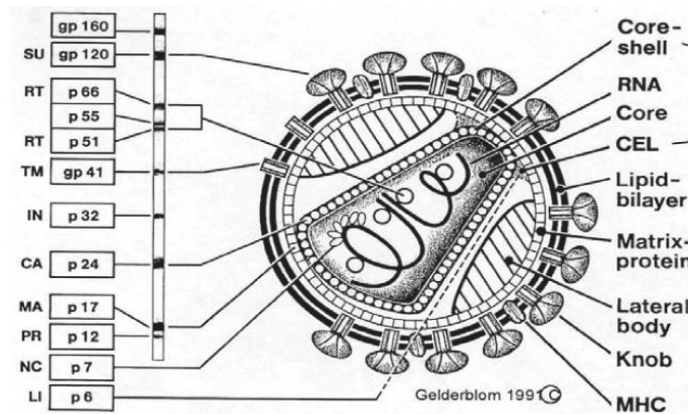
2.1.1 Epidemiologi

Pada tahun 2019, terdapat 38 juta penduduk dengan HIV dengan rincian golongan dewasa 36,2 juta penduduk dan anak usia 0-14 tahun sebanyak 18 juta. Dimana 1,7 juta diantaranya merupakan orang dengan infeksi baru di tahun 2019. Sebanyak 690 ribu orang meninggal dunia karena AIDS di tahun 2019 (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2019). Indonesia masuk ke dalam negara ke-5 paling berisiko HIV/AIDS di Asia. Laporan kasus baru HIV meningkat setiap tahunnya sejak pertama kali dilaporkan pada tahun 1987. Peningkatan kasus paling banyak terjadi pada tahun 2016. Dibandingkan dengan tahun 2015, lonjakan kasus sebesar 10.315 kasus. Jumlah kasus yang dilaporkan oleh Ditjen Pencegahan Penanggulangan Penyakit (P2P), data laporan 2017 yang bersumber dari Informasi HIV/AIDS dan IMS (SIHA), jumlah kasus HIV dari tahun 2015-2017 cenderung mengalami peningkatan setiap tahunnya, sedangkan jumlah kasus AIDS relatif stabil. Hal ini dapat dikatakan bahwa semakin banyak ODHA (Orang dengan HIV-AIDS) yang statusnya terinfeksi HIV namun belum masuk pada stadium AIDS. Jumlah kasus HIV pada tahun 2017 terbanyak dilaporkan terdiri dari 5 provinsi, yaitu Jawa Timur, DKI Jakarta, Jawa Barat, Jawa Tengah, dan Papua (Kurniasih, 2018).

2.1.2 Etiologi

HIV terdiri dari 2 tipe, yaitu HIV-1 dan HIV-2. HIV tipe-1 merupakan tipe yang paling dominan dan umum serta merupakan strain yang patogenik. Progresivitas HIV-1 tinggi, lebih cepat meningkatkan nilai *viral load* serta menurunkan nilai CD4. CD4 merupakan reseptor utama dari HIV-1 yang berada pada permukaan limfosit-T, monosit, makrofag, dan sel dendrit. Sedangkan HIV tipe-2 ditemukan di Afrika Barat dan jarang ditemukan. HIV-1 dan HIV-2 merupakan transmisi silang *Simian Immunodeficiency Virus* (SIV) dari simpanse (SIVcpz) dan mangabey hitam (SIVsmm). Infeksi SIV pada host utama, seperti pada simpanse kurang menyebabkan efek patogenik daripada infeksi HIV-1 pada manusia. Sedangkan HIV-2 pada manusia efek patogenik lebih rendah, dimungkinkan SIV tidak mampu beradaptasi dengan baik dan replikasi yang terjadi tidak sempurna pada host manusia. Namun infeksi HIV-2 ini prevalensi terbanyak di Afrika Barat. HIV-2 juga mempunyai transmisi yang rendah, karena jumlah *viral load* yang tersedia juga rendah (Deeks et al., 2015).

Gambar 2.1 Genom provirus HIV atau proviral DNA terbentuk oleh karena enzim *reverse transcriptase* yang mengubah RNA virus menjadi DNA dan masuknya HIV DNA pada genom manusia. Genom DNA terdiri rantai dengan masing-masing ujungnya berupa LTR (*Long Terminal Repeat*). Kode 5'LTR memulai untuk transkripsi gen virus. dari pembacaan 5' menuju 3' dari gen *gag* mengkodekan protein dari luar membrane inti (MA, p17), *capsid protein* (CA, p24), nukleokapsid (NC, p7) dan protein penstabil *nucleic acid* yang lebih kecil. Setelah pembacaan gen *gag* dilanjutkan pembacaan kode gen *pol* untuk enzim protease (PR, p12), enzim *reverse transcriptase* (RT, p51) dan RNase (bersama p66) dan integrase (IN, p32). Didekat gen *pol*, juga terdapat *env*, yang mana terdiri dari dua envelope glikoprotein gp120 (*surface protein*, SU) dan gp41 (*transmembrane protein*, TM). Selain protein struktural, genom HIV juga mengkodekan beberapa regulasi protein, seperti: tat (*Transaktivator protein*) dan rev (*RNA splicing regulator*) untuk memulai replikasi HIV. Selain itu, nef (*negative regulating factor*), vif (*viral infectivity factor*), vpr (*virus protein r*) dan vpu (*virus protein unique*) yang berperan untuk replikasi virus, perkembangan virus dan patogenesis. Kode HIV-2 untuk vpx (*virus protein x*) pengganti vpu, berperan untuk menurunkan patogenisitas. Struktur genom immunodefisiensi virus dari simpanse (SIVcpz) dan gorilla (SIVgor) identik dengan HIV-1 (Advisory et al., 2016).



Gambar 2. 1 Struktur HIV (Advisory, 2016)

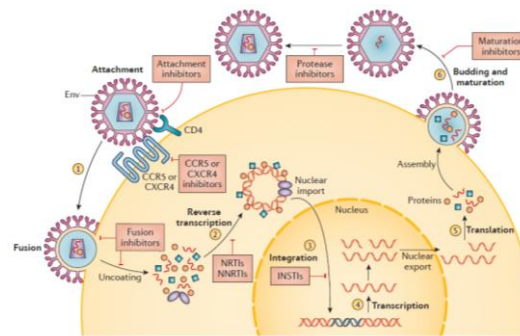
2.1.3 Transmisi HIV

Penularan HIV melalui rute seksual, parenteral, dan perinatal. Transmisi melalui hubungan seksual baik anal maupun vaginal merupakan transmisi yang paling umum. Risiko penularan HIV melalui jarum suntik yang digunakan secara bergantian sering terjadi. Selain itu, infeksi perinatal yang menjadi penyebab utama infeksi HIV pada bayi dan anak. Transmisi dari ibu ke anak sekitar 25% tanpa pemberian ARV (*antiretroviral therapy*). Pemberian ASI dari ibu terinfeksi HIV ke anak juga dapat menularkan HIV (Wells *et al.*, 2017).

2.1.4 Patogenesis HIV

Pada bagian dalam inti virus, terdapat 2 salinan dari ~ 10 kilobase (kb) *sense*-positif, genom RNA virus (memiliki genom RNA diploid), bersama dengan enzim *protease*, *integrase* dan *reverse transcriptase*. Ketiga enzim ini dikodekan oleh virus *pol* gen. Beberapa protein yang disandikan oleh HIV-1 dan HIV-2, dengan berbagai fungsi regulasi atau immunomodulator, termasuk *vif* (viral protein infektivitas), *vpr* (viral protein R), *tat* (transaktivator transkripsi), *rev* (pengatur ekspresi protein virus) dan *nef* (faktor pengatur negatif). Protein tambahan yang ditemukan pada HIV-1 tetapi tidak pada HIV-2 yaitu *vpu* (protein virus U). Demikian pula, *vpx* (protein virus X) ditemukan pada HIV-2 dan bukan HIV-1 (Mandel *et al.*, 2005). HIV merupakan virus yang menginfeksi reseptor CD4 (*Cluster of Differentiation 4*) seperti T-helper, limfosit, monosit, makrofag, sel dendrit dan mikroglia otak. Infeksi terjadi melalui interaksi antara glikoprotein 160/gp 160 (yang terdiri dari sub unit gp120 dan gp 41) pada HIV dengan CD4 yang merupakan interaksi primer dan koreseptor kimokin (interaksi sekunder) pada permukaan sel (Dipiro *et al.*, 2020).

Ada beberapa faktor virus dan host menentukan variabilitas dari infeksi HIV-1 pada perkembangan penyakit pasien. Tropisme seluler ini sebagai fenotip virus dan koreseptor virus ke dalam sel, menjadi faktor utama yang mempengaruhi patogenesis HIV. Infeksi HIV dimulai tanpa adanya gejala maupun rasa sakit. Namun pada permulaan infeksi sudah terlihat menurunnya sistem imun, namun tidak terlalu mempengaruhi kondisi tubuh. Kondisi ini terjadi selama 3 bulan hingga masuk tahapan serokonversi. Tahapan serokonversi ini, pasien telah terdeteksi antibody HIV-nya, namun gejala klinis yang terlihat berbeda-beda diantara individu. Perkembangan dari awal terinfeksi hingga menimbulkan penyakit secara perlahan. Sehingga dibutuhkan beberapa tahun dari infeksi primer hingga menimbulkan penyakit HIV yang menekan sistem kekebalan. Pada tahapan asimtomatik, walaupun individu sehat, namun virus tetap aktif berkembang dan bereplikasi pada getah bening maupun pada aliran darah. Sehingga terjadi ledakan *viral load*, virulensi tinggi, dan penurunan CD4 secara konstan dalam tubuh individu. Pada tahap simptomatik menunjukkan fase akhir dari infeksi HIV (AIDS). Pada tahap ini, jumlah *viral load* dalam tubuh tinggi dan jumlah CD4 menurun hingga lebih rendah dari 200/uL. Kondisi individu rentan terhadap infeksi oportunistik seperti infeksi terhadap *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis carinii*, CMV, toksoplasmosis, dan kandidiasis. HIV melemahkan sistem imun dengan menginfeksi dan merusak sel-T CD4 sehingga terjadi imunodefisiensi. Selain itu, HIV masuk ke dalam reseptor kemokin, untuk menginfeksi sel lain seperti sel monosit dan dendrit. Reseptor kemokin merupakan koreseptor yang penting bagi virus HIV karena dapat menginfeksi sel yang berbeda. Reseptor kemokin yang berperan penting dalam proses masuknya HIV yaitu CCR5 dan CXCR4 (fusin). Makrofag sebagai reservoir utama HIV-1 pada jaringan tubuh. Sehingga makrofag yang terinfeksi HIV dapat ditemukan diberbagai jaringan seperti di otak, paru, limfoid, kulit, sumsum tulang, maupun individu seronegatif. Produksi infeksi yang berda di otak dan limfoid menghasilkan jumlah *viral load* yang lebih besar. Infeksi tetap bertahan hingga berminggu-minggu atau berbulan-bulan setelah dimulainya ART. Makrofag dan monosit berperan utama dalam perkembangan HIV dalam tubuh. Variabilitas dan kerentanan infeksi dari masing-masing individu berbeda diantara individu dewasa dan anak karena perbedaan ekspresi dari reseptor kemokin seperti CCR5, CXCR4, CCR3 dan CD4 (Naif, 2013).



Gambar 2. 2 Siklus Hidup HIV (Deeks et al., 2015)

Pada gambar 2.2, HIV masuk ke dalam sel target melalui CD4 dan reseptor *CC-chemokine 5* (CCR5) atau *CXC-chemokine receptor 4* (CXCR4) melalui interaksi dengan *envelope* (env) glikoprotein (langkah 1). Setelah terjadi fusi dan memecah diri, RNA virus kemudian diubah menjadi DNA melalui enzim *reverse transcriptase* (langkah 2). Kompleks pra-integrasi kemudian dimasukkan ke dalam nukleus, dan DNA virus diintegrasikan ke dalam genom inang (langkah 3). Melalui perantara oleh enzim inang, DNA HIV ditranskripsi menjadi mRNA virus (langkah 4). MRNA ini kemudian dikeluarkan menuju sitoplasma dimana terjadi translasi (langkah 5) untuk membuat protein virus dan virion yang pada akhirnya matang (langkah 6). Setiap langkahnya secara singkat yaitu HIV masuk, transkripsi balik, integrasi dan pematangan protein dalam siklus hidup HIV. Tahapan tersebut merupakan target potensial untuk obat antiretroviral (Deeks et al., 2015).

2.1.5 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinik dari infeksi primer HIV bervariasi, tapi sebagian besar pasien (50% - 90%) mempunyai sindrom akut retroviral. Walaupun gejala yang ditimbulkan tidak spesifik, namun gejala yang sering muncul seperti meningitis, ulser pada kulit maupun pada kelamin, ruam, leukopenia pada infeksi akut. Infeksi primer ini didefinisikan pada pasien dengan jumlah *viral load* lebih dari 10^6 salinan/L serta sel CD4 yang menurun drastis (Center of Disease Control and Prevention (CDC), 2020).

Tanda dan gejala pada individu dewasa yang terinfeksi HIV antara lain demam, pusing, sakit tenggorokan, lemah, gangguan gastrointestinal, berat badan menurun drastis, myalgia, dan limfadenopati. Pada bayi yang baru lahir, tidak timbul gejala HIV. Namun, seringkali menunjukkan tanda-tanda fisik seperti limfadenopati, hepatomegali, splenomegali, gagal tumbuh, turun berat badan, dan lain-lain. Selain itu, pada pasien HIV rentan terjadi infeksi oportunistik. Infeksi oportunistik yaitu infeksi yang terjadi karena

sistem kekebalan tubuh yang melemah, sehingga memudahkan masuknya mikroba (bakteri jamur, virus) masuk ke dalam tubuh dan menjadi patogen. Infeksi oportunistik yang terjadi antara lain : kandidiasis, virus sitomegalia (CMV), herpes simpleks, malaria, *Mycobacterium avium kompleks* (MAC/MAI), *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP), toksoplasmosis, tuberkulosis kriptokosis dan aspergilosis (Kemenkes RI, 2014).

2.1.6 Terapi Pengobatan dan Pencegahan

Pencegahan penularan HIV yang efektif yaitu dengan terapi ARV. Pemberian ARV lebih dini dapat menurunkan penularan sebesar 93%. Penekanan jumlah *viral load* telah terbukti dengan terapi ARV. Penurunan jumlah *viral load* disertai dengan pengurangan perilaku berisiko. Penggunaan ARV yang konsisten dan tepat, penggunaan kondom yang konsisten, perilaku seks dan narkotika-psikotropika secara aman dapat mencegah penularan HIV. Pencegahan penularan vertikal (dari ibu ke anak) dapat dilakukan dengan pendekatan yang komprehensif seperti (Kemenkes RI, 2019) :

- Pencegahan infeksi primer pada wanita usia produksi
- Pencegahan kehamilan yang tidak diinginkan pada wanita yang terinfeksi HIV
- Pencegahan vertikal dari ibu ke bayi
- Penyediaan terapi, perawatan, dan dukungan bagi ibu dengan HIV serta anak dan keluarga

1. Penggunaan Antiretroviral yang ada di Indonesia antara lain (Cahyawati, 2018) :

- a. Golongan nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) terdiri dari zidovudine (AZT), stavudine (d4T), lamivudine (3TC), didanosin (ddl), abacavir(ABC), emtricitabine (FTC).
- b. Golongan nuklotide reverse transcriptase inhibitor (NtRTI) terdiri dari tenofovir (TDF).
- c. Golongan Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) terdiri dari nevirapin (NVP), efavirenz (EFV).
- d. Golongan Protease Inhibitor (PI) terdiri dari lopinavir/ritonavir (LPV/r).

Panduan utama yang ditetapkan pemerintah untuk lini pertama yaitu kombinasi 2 NRTI dan 1 NNRTI. Kombinasi ini berlaku bagi pasien HIV/AIDS yang belum pernah mendapatkan ARV sebelumnya. Pilihan ARV lini pertama untuk dewasa serta ibu hamil dan menyusui, pasien HIV/AIDS dengan TB, pasien HIV/TB dengan koinfeksi hepatitis B antara lain (Kemenkes RI, 2014; Cahyawati, 2018) :

- a. Panduan pilihan: **TDF + 3TC (atau FTC) + EFV** atau bisa nyatakan: tenofovir + lamivudine [atau emtricitabine] + efavirenz dalam bentuk FDC (fixed dose combination) atau KDT (kombinasi 3 dosis tetap)
- b. Panduan alternatif: **AZT + 3TC + EFV** (zidovudine + lamivudine + efavirenz) atau **AZT + 3TC + NVP** (zidovudine + lamivudine + nevirapine) atau **TDF + 3TC (atau FTC) + NVP** (tenofovir + lamivudine (atau emtricitabine) + nevirapine).

Panduan ARV lini kedua pada dewasa yaitu:

- Panduan lini pertama berbasis AZT dan d4T maka diberikan lini kedua berupa RDF (tenofovir)+ 3TC (lamivudine) atau FTC (emtricitabin)) + LPV/r (lopinavir/ritonavir)
- Panduan lini pertama berbasis TDF mak lini kedua diberikan AZT (zidovudine) +3TC (lamivudine) + LPV/r (lopinavir/ritonavir).

Pada tabel II.3 disebutkan dosis yang digunakan untuk masing-masing ARV, frekuensi yang diberikan disesuaikan dengan kekuatan sediaan. Untuk dosis yang diberikan disesuaikan dengan berat badan.

Tabel II. 3 Dosis ARV untuk Masing-masing Golongan (Kemenkes RI, 2014)

Golongan	ARV	Dosis Dewasa
NRTI	Zidovudin (AZT) Kapsul 100mg Tablet KDT	300 mg 2x sehari
	Lamivudin (3TC) Tablet 150 mg Tablet KDT	150 mg 2x sehari/300 mg 1x sehari
	Abacavir (ABC) Tablet 300 mg	300 mg 2x sehari/ 600 mg 1x sehari
	Stavudin (d4T) Tablet 40 mg KDT	30 mg 2x sehari
	Didanosin (ddI) Tablet kunyah 100 mg Enteric-coated beadlet dalam kapsul 125 mg	Berat badan ≥60 kg:200 mg 2x sehari Berat badan <60 kg: 125 mg 2x sehari

Lanjutan **Tabel II.3**

Golongan	ARV	Dosis Dewasa
NRTI	Emtricitabin(FTC) KDT, tidak tersedia Sediaan terpisah	200 mg 1x sehari
	Tenofovir (TDF) Tablet 300 mg KDT	300 mg 1x sehari
	Emtricitabin (FTC) / Tenofovir (TDF) KDT	200 mg/300 mg 1x sehari
NNRTI	Nevirapin (NVP) Tablet 200 mg KDT	Target: 200 mg 2x sehari. Dosis inisial 1x200 mg sehari selama 14 hari kemudian naikan menjadi 2 x 200 mg bila tidak terdapat <i>rash</i> atau efek samping lain
	Efavirenz (EFV) Kapsul 200mg Tablet 600 mg KDT	600 mg 1x sehari
Protease Inhibitor	Lopinavir/ritonavir(LPV/r) Tablet 200 mg/50 mg	400 mg/100 mg 2x sehari
	Darunavir/ritonavir (DRV/r) Darunavir 300 mg terpisah dengan ritonavir 100 mg	600mg/100 mg 2x sehari, atau 800 mg/100 mg 1x sehari

1. Penggolongan ARV

1) Golongan Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)

NRTI difosforilasi secara intraseluler menjadi metabolit difosfat atau trifosfat, dan menghambat kerja enzim reverse transcriptase. Sehingga penggabungan RNA virus ke dalam kromosom hospes dapat dihambat (Pau and George, 2014). Golongan NRTI berkaitan dengan toksisitas mitokondria, manifestasi dari toksisitas mitokondria seperti neuropati perifer, pankreatitis, lipoatrofi dan steatosis hati. Asidosis laktat dapat terjadi, namun jarang, dan dapat berakibat fatal. Lipoatrofi dan resistensi insulin

sering terjadi pada individu dengan penggunaan analog timidin d4T dan AZT serta minimal terjadi dengan penggunaan tenofovir, lamivudine, emtricitabine, dan abacavir (Katzung, 2018).

a. Abacavir

Abacavir merupakan analog guanosisin yang mempunyai absorpsi baik secara oral (83%) dan tidak dipengaruhi makanan. $t_{1/2}$ dicapai selama 1,5 jam. Abacavir melalui siklus glukoronidasi hepatis dan karboksilasi. Penurunan dosis disarankan bagi pasien dengan gangguan hepatis sedang. Abacavir dimetabolisme melalui enzim alkohol dehidrogenasi, sehingga konsentrasi dalam plasma meningkat jika dikonsumsi bersama alkohol. Selain itu, abacavir merupakan salah satu golongan NRTI yang disarankan pada penggunaan saat kehamilan.

Dosis yang direkomendasikan yaitu 300 mg sebanyak dua kali dalam sehari atau 600 mg perharinya. Dosis dikurangi untuk pasien dengan gangguan hepatis (Bryfield, 2014). Reaksi hipersensitivitas terjadi sekitar 8% pasien dan dapat lebih berat saat pemberian dosis sekali tiap harinya. Gejala yang umum terjadi saat abacavir digunakan untuk terapi 6 bulan pertama, seperti: demam, kelelahan, mual, muntah, diare dan nyeri perut. Selain itu, muncul gejala faringitis, dyspnea, batuk, dan peningkatan serum aminotransferase atau kadar kreatinin kinase hingga ruam kulit terjadi hampir pada 50% pasien. Abacavir meningkatkan risiko terjadinya infark miokard (Bryfield, 2014; Katzung, 2018).

b. Didanosine (ddl)

Didanosine (ddl) merupakan sintesis analog deoksidenosin. Bioavailabilitas oral yang dicapai yaitu sekitar 40%. Bentuk sediaan berupa tablet *enteric coated* untuk mencegah inaktivasi oleh asam lambung. Konsentrasi dalam cairan serebrospinal mencapai 20%. Waktu paruh ($t_{1/2}$) dicapai selama 1,5 jam tetapi pada cairan intraseluler, waktu paruh ($t_{1/2}$) dari komponen aktifnya yaitu selama 20-24 jam. Didanosine dieleminasi oleh metabolisme seluler dan melalui ekskresi renal (Katzung, 2018).

Dosis yang digunakan yaitu 400 mg perharinya untuk berat badan lebih dari 60 kg atau 250 mg diberikan dua kali dalam sehari untuk berat badan di bawah 60 kg dan dosis 200 mg untuk berat badan kurang dari 25 kg. Pemberian didanosine direkomendasikan pada saat perut kosong (30 menit sebelum makan atau 2 jam setelah makan) (Bryfield, 2014).

Toksisitas yang muncul dari penggunaan didanosin yaitu neuropati perifer distal. Kondisi yang dapat meningkatkan risiko harus dihindari seperti penggunaan obat bersama alkohol, kehamilan, hipertrigliseridemi, penggunaan bersama zalcitabine, stavudine, isoniazid, vincristine, ribavirin, dan hidroksiurea (Katzung, 2018).

Efek samping yang umum terjadi seperti neuropati perifer dan pankreatitis. Efek samping lainnya seperti diare, lelah, toksisitas SSP (pusing, mual, muntah) dan ruam (Bryfield, 2014). Efek samping lain yang dilaporkan seperti hepatitis, kardiomiopati, *esophageal ulceration*, hipertrigliserida. Pemberian didanosine bersama stavudine meningkatkan risiko asidosis laktat. Pemberian didanosine dosis tinggi menyebabkan neuritis optik. Penggunaan didanosine dengan tenofovir dapat meningkatkan konsentrasi didanosine sehingga dilakukan pengurangan dosis. Allopurinol atau ribavirin merupakan kontraindikasi saat diberikan bersama didanosine. Didanosine dapat mengganggu absorpsi dari delavirdine dan nelfinavir sehingga tidak diberikan pada waktu yang sama (Katzung, 2018).

c. Emtricitabine (FTC)

Emtricitabine merupakan analog terfluorinasi lamivudine. Waktu paruh emtricitabine sangat panjang yaitu lebih dari 24 jam, sehingga penggunaan sekali dalam sehari. Bioavailabilitas oral dari emtricitabine adalah 93% dan absorpsi tidak dipengaruhi oleh makanan dan penetrasinya rendah ke dalam cairan serebrospinal. Eliminasi emtricitabine melalui filtrasi glomerular dan sekresi aktif tubular. Waktu untuk mencapai $t_{1/2}$ yaitu 10 jam (Katzung, 2018). Dosis yang direkomendasikan yaitu 200 mg perharinya atau 240 mg sebagai larutan oral (Bryfield, 2014).

Emtricitabine direkomendasikan untuk digunakan pada kehamilan. Penggunaan emtricitabine dengan tenofovir dapat digunakan sebagai profilaksis *pre-exposure* pada individu berisiko tinggi. Penggunaan lamivudine dan emtricitabine tidak boleh pada waktu yang sama karena dapat menyebabkan mutasi M184V/I (Katzung, 2018).

Efek samping yang paling umum pada penggunaan emtricitabine adalah sakit kepala, diare, mual dan ruam. Selain itu Hampir 3% individu mengalami hiperpigmentasi telapak tangan dan telapak kaki, insomnia, dispepsia, reaksi alergi kulit, dan urtikaria (Bryfield, 2014). Interaksi secara klinis, terutama penggunaan bersama dengan emtricitabine belum pernah dilaporkan. Namun, karena aktivitasnya melawan HBV, maka ketika terapi dihentikan, dapat menyebabkan eksaserbasi HBV (Katzung, 2018).

d. Lamivudine (3TC)

Lamivudine (3TC) merupakan analog sitosin dengan aktivitas *in vitro* yang melawan HBV dan HIV-1. Bioavailabilitas oral melebihi 80% dan tidak dipengaruhi oleh adanya makanan. Waktu paruh serum dicapai selama 2,5 jam. Sedangkan pada intraseluler, waktu paruh senyawa trifosforilasi yaitu 11-14 jam. Lamivudine dieleminasi secara aktif sekresi kation organik dalam bentuk urin (Katzung, 2018). Dosis yang direkomendasikan yaitu 150 mg sebanyak dua kali sehari atau 300 mg per harinya (Bryfield, 2014).

Efek samping yang jarang terjadi seperti sakit kepala, pusing, demam, batuk, insomnia, kelelahan, mulut kering dan rasa tidak nyaman pada gastrointestinal (GIT). Selain itu juga dilaporkan terjadi pankreatitis, anemia, neutropenia dan trombositopeni (Bryfield, 2014). Lamivudine dikontraindikasikan untuk diberikan bersama dengan emtricitabine. Kadar lamivudine dapat meningkat ketika diberikan bersama dengan trimetoprim-sulfametiksazol. Penggunaan lamivudine dan zalcitabine secara bersama harus dihindari, karena keduanya dapat menghambat fosforilasi intraseluler (Katzung, 2018).

e. Stavudine (d4T)

Stavudine merupakan analog timidin (d4T) yang mempunyai bioavailabilitas tinggi, yaitu mencapai 86 % dan tidak bergantung dengan makanan. T_{1/2} serum dicapai dalam waktu 1,1 jam sedangkan waktu paruh (t₁₂) intraseluler dicapai dalam waktu 3,0-3,5 jam dan konsentrasi dalam cairan cerebrospinal mencapai 55% dari plasma. Stavudine diekskresikan melalui sekresi tubular aktif dan filtrasi glomerulus (Katzung, 2018).

Dosis yang digunakan yaitu 40 mg dua kali sehari untuk pasien dengan berat badan diatas 60 kg atau dosis 30 mg untuk berat badan kurang dari 60 kg (Bryfield, 2014). Toksisitas utama yang terjadi berkaitan dengan dosis, yaitu terjadi neuropati sensorik perifer. Selain itu, dapat menimbulkan neurotoksik jika diberikan bersama dengan didanosin, vinkristin, isoniazid dan ribavirin atau pada pasien immunosupresi tingkat lanjut (Katzung, 2018).

Efek samping potensial lainnya seperti pankreatitis, arthralgia dan peningkatan serum aminotransferase. Pada pasien dengan gangguan fungsi hati, harus diperhatikan saat pemberiannya. Kelemahan neuromuskuler secara progresif adalah efek samping yang jarang terjadi. Pada penggunaan stavudine menimbulkan asidosis laktat dengan steatosis hati, lipodistrofi lebih sering dibandingkan dengan jenis NRTI lainnya (Katzung, 2018). Ketika stavudin diberikan bersama antidiabetes golongan metformin,

maka akan menyebabkan asidosis laktat yang fatal dan penggunaan bersama fenil propanolamin menyebabkan krisis hipertensi (Bryfield, 2014).

f. Tenofovir (TAF)

Tenofovir merupakan asiklik nukleosid fosfonat yang analog dengan adenosine dan mempunyai aktivitas menghambat HIV dan HBV. Tenofovir secara kompetitif bekerja dengan menghambat HIV-*reverse transcriptase* dengan dua fosforilasi untuk menghambat sintesis DNA (Katzung, 2018).

Tenofovir disoproxil fumarate merupakan *prodrug* yang larut dalam air. Bioavailabilitas oral meningkat dari 25% (saat tidak ada makanan) menjadi 39% (setelah konsumsi makanan tinggi lemak). Waktu paruh yang dicapai selama 12-17 jam sehingga pemberian dosis tenofovir yaitu sehari sekali yaitu sebesar 300 mg yang setara dengan 245 mg tenofovir disoproxil dan 136 mg tenofovir (Bryfield, 2014). Tenofovir dieliminasi melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubular aktif. Perlu dilakukan penyesuaian dosis terutama pada pasien yang mengalami insufisiensi ginjal. Kombinasi emtricitabine dengan tenofovir digunakan sebagai profilaksis sebelum terpajan pada pasien berisiko tinggi (Katzung, 2018).

Efek samping seperti gangguan gastrointestinal merupakan yang sering terjadi, seperti mual, diare, muntah dan kembung, kelelahan, pusing, serta ruam. Selain itu, penggunaan tenofovir dapat menyebabkan nefritis, sindroma fanconi gangguan tubulus renal, nefrogenik diabetes insipidus dan gagal ginjal (Bryfield, 2014). Seringkali tenofovir dikombinasikan dengan laktosa sehingga pada pasien tertentu terjadi intoleransi laktosa. Selain itu, juga terdapat efek samping berupa gangguan renal akut dan sindrom fanconi. Pemberian tenofovir harus diperhatikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Sehingga pada pasien perlu dipantau kadar serum kreatinin selama terapi tenofovir. Pemberian tenofovir dihentikan ketika terjadi proteinuria, glikosuria atau GFR (*Glomerular Filtration Rate*) kurang dari 30 mL/menit. Tenofovir berkompetisi dengan obat lain, terutama obat yang disekresikan secara aktif melalui ginjal seperti acyclovir, cidofovir, dan ganciclovir. Pemberian tenofovir dengan probenesid merupakan kontraindikasi sehingga perlu dihindari. Pada pemberian bersama telaprevir, maka kadar telaprevir dapat menurun sedangkan kadar tenofovir meningkat (Katzung, 2018).

g. Zidovudine (AZT)

Zidovudine merupakan analog deoksitimidin yang diabsorpsi baik dan didistribusikan dalam jaringan termasuk pada cairan serebrospinal. Kadar obat dalam

serum dicapai 60-65%. Kadar serum yang dicapai yaitu 1 jam, namun dalam intraseluler, kadar serum dalam komponen terfosforilasi yaitu sekitar 3-4 jam, sehingga dalam pemberian diberikan dosis sehari dua kali (Bryfield, 2014). Zidovudine dieleminasi melalui fase glukoronidasi di liver. Zidovudine merupakan ARV profilaksis setelah pajanan HIV (Katzung, 2018). Zidovudine dapat mencegah penularan HIV dari ibu ke anak (Brunton *et al.*, 2011).

Dosis yang direkomendasikan bagi dewasa dengan berat badan 30 kg dan di atasnya yaitu 200-250 mg diberikan dua kali dalam sehari (Bryfield, 2014). Efek samping yang umum terjadi seperti makrositik anemia sekitar 1-4%, dan neutropenia sekitar 2-8%. Saat pemberian terapi zidovudine, memungkinkan terjadi intoleransi gastrointestinal, pusing, maupun insomnia. Pada penggunaan panjang dapat menyebabkan miopati. Lipoatropi merupakan efek samping potensial saat pemberian terapi zidovudin. Penggunaan dosis tinggi menyebabkan perasaan anxietas, bingung, dan tremor berat. Zidovudine kontraindikasi dengan stavudin karena sama-sama bekerja dalam menghambat fosforilasi intraseluler secara kompetitif. Kadar zidovudine dalam serum dapat berubah ketika diberikan bersama dengan atovaquone, lopinavir/ritonavir, atau asam valproat karena terjadi induksi atau penghambatan proses glukoronidasi (Katzung, 2018).

2) Golongan Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTIs)

NNRTI bekerja dengan mengikat HIV-reverse transcriptase. NNRTI mengakibatkan penghambatan alosterik RNA. Penghambatan aktivitas enzim *reverse transcriptase* dengan berikatan di tempat yang dekat dengan aktif enzim dan menginduksi perubahan dari konformasi dari tempat aktif. Tidak seperti NRTI, NNRTI tidak bersaing dengan nukleotida trifosfat. Sehingga tidak memerlukan fosforilasi untuk aktif (Deeks *et al.*, 2015). Generasi kedua NNRTI seperti etravirine dan rilpivirine mempunyai potensi yang lebih tinggi, t_{1/2} lebih panjang dan efek samping yang minimal daripada NNRTI generasi pertama (delavirdine, efavirenz, dan nevirapine). Efek samping yang muncul dari golongan NNRTI seperti intoleransi pada gastrointestinal dan ruam kulit hingga paling parah yaitu terjadi sindrom Steven Johnson. Agen NNRTI sebagai antiretroviral dimetabolisme oleh sitokrom P450 sehingga memungkinkan terjadi potensi interaksi antar obat yang lain (Katzung, 2018).

c. Nevirapine (NVP)

Bioavailabilitas nevirapin dalam bentuk oralnya yaitu lebih dari 90%. Dosis yang direkomendasikan yaitu yaitu 200 mg sebanyak satu kali dalam sehari. Dari dosis 200 mg ditingkatkan hingga 14 hari dengan cara dikonsumsi sebanyak dua kali dalam sehari jika tidak timbul ruam (Bryfield, 2014).

Pemberian nevirapin tidak dipengaruhi oleh makanan atau antasida. Nevirapin mampu untuk menembus plasenta dan terdapat dalam ASI (Brunton et al., 2011). Karena nevirapin mempunyai struktur lipofilik yang besar, sehingga ketersediaan nevirapin dalam cairan serebrospinal juga tinggi, yaitu sebesar 45%. Nevirapin mempunyai $t_{1/2}$ selama 25 sampai 30 jam dan dimetabolisme oleh isoform CYP3A4 menjadi metabolit hidroksilasi dan diekskresi dalam bentuk urin. Penggunaan dosis tunggal nevirapin dapat digunakan sebagai profilaksis HIV perinatal, yaitu sebesar 2 mg/kg untuk bayi dan diberikan selama 3 hari. Nevirapin dikontraindikasikan untuk diberikan kepada kehamilan karena efek samping potensialnya (Katzung, 2018).

Efek samping yang terjadi berupa ruam kulit yang terjadi pada 20% pasien saat 4 sampai 6 minggu terapi. Penggunaan nevirapin dihentikan jika ruam yang muncul semakin parah. Ruam parah yang terjadi seperti sindrom Steven Johnson dan nekrosis toksik epidermal. Selain ruam, terdapat efek samping berupa hepatotoksitas. Sehingga perlu kontrol dengan tes liver. Hepatotoksitas terjadi pada 4% pasien dan risiko tinggi pada pasien dengan jumlah CD4 lebih dari 250 sel/mm³ pada wanita, dan lebih dari 400 sel/mm³ pada pria. Efek samping lainnya yang terjadi seperti demam, mual, dan pusing. Apabila nevirapine diberikan bersama dengan fosamprenavir, hal ini menyebabkan interaksi yaitu meningkatnya konsentrasi nevirapin dalam serum. Demikian pula, pemberian bersama artemether/lumefantrine, atazanavir, dolutegravir, elvitegravir/cobicistat, fosamprenavir, ketoconazole, dan rifampisin tidak disarankan (Bryfield, 2014; Katzung, 2018).

d. Efavirenz (EFV)

Dosis yang direkomendasikan yaitu sebesar 600 mg per harinya (Bryfield, 2014). Efavirenz diberikan sehari sekali karena mempunyai waktu paruh ($t_{1/2}$) yang panjang, yaitu 40 sampai 55 jam. Sediaan oralnya mempunyai bioavailabilitas yang baik, yaitu sebesar 45% toksisitas meningkat ketika bioavailabilitasnya juga meningkat karena adanya makanan dengan lemak tinggi, sehingga efavirenz dikonsumsi saat perut kosong. Efavirenz dimetabolisme oleh CYP3A4 dan CYP2B6 menjadi metabolit hidroksilasi yang tidak aktif dan akan dieleminasi melalui feses dalam bentuk *unchanged drug* (karena ikatan dengan albumin besar) (Katzung, 2018).

Efek samping yang paling umum yaitu ruam kulit. Efek samping lain berupa pusing, insomnia, mimpi buruk, sakit kepala bahkan amnesia. Selain itu, sebanyak 28% pasien terjadi efek samping ruam kulit dari ringan hingga berat. Efek samping potensial yang terjadi seperti mual, muntah, diare, kristalurea, meningkatnya enzim liver dan peningkatan kadar kolesterol hingga 10-20%. Efavirenz merupakan golongan NNRTI yang tidak dikontraindikasikan pada kehamilan. Efavirenz yang berperan sebagai penginduksi (*inducer*) atau penghambat dari CYP3A4. Sehingga efavirenz dapat melakukan auto induksi metabolisme dan berinteraksi dengan metabolisme obat lain. Efavirenz dikontraindikasikan dengan boceprevir, elvitegravir/cobicistat, etravirine, indinavir, itraconazole, ketoconazole, dan simeprevir. Interaksi dapat terjadi bila efavirenz diberikan bersama darunavir. Sehingga kadar nevirapine dalam plasma dapat meningkat (Bryfield, 2014; Katzung, 2018).

3) Golongan Protease Inhibitors (PIs)

Golongan protease inhibitor bekerja dengan menghambat pembelahan proteolitik dari HIV gag dan pol polipeptida termasuk struktur esensial (seperti p17, p24, p9 dan p7) dan mengganggu proses enzimatik dari HIV (reverse transcriptase, protease) sehingga mencegah pematangan virus menjadi lebih virulen dan mature (Brunton *et al.*, 2011)

Protease inhibitor merupakan golongan ARV yang dimetabolisme oleh CYP3A4. Pemberian ritonavir, maka efek penghambatannya paling besar. Sedangkan saquinavir, maka efek penghambatannya minimal. Generasi pertama PI (seperti indinavir, nelfinavir, saquinavir dan lopinavir) mempunyai kelarutan yang buruk sehingga penyerapan yang terjadi tidak maksimal (nelfinavir dan saquinavir), terjadi kristalisasi obat di urine (indinavir), gangguan gastrointestinal (nelfinavir, lopinavir), dan hiperlipidemia (lopinavir) (Dipiro *et al.*, 2020). Beberapa golongan PI seperti pada amprenavir dan ritonavir bekerja dengan menginduksi isoform CYP sehingga berpotensi besar untuk terjadi interaksi antar obat-obat baik dengan ARV lain maupun golongan lainnya. Adanya interaksi yang terjadi antar beberapa obat tersebut, maka dosis harus disesuaikan sesuai kebutuhan. Beberapa kombinasi obat dikontraindikasikan. Inhibitor poten ritonavir digunakan sebagai boost (peningkat) kadar dari obat PI lainnya ketika diberikan bersamaan (Katzung, 2018). Golongan yang digunakan di Indonesia yaitu lopinavir/ritonavir.

Dosis lopinavir/ritonavir yang direkomendasikan yaitu 400/100 mg sebanyak dua kali dalam sehari atau dapat diberikan perhari dengan 800/200 mg. Penggunaan bersama dengan darunavir akan meningkatkan kadarnya dalam serum. Sedangkan penggunaan bersama didanosin, efavirenz, fosamprenavir, dan tipranavir dapat menurunkan kadarnya dalam serum. Efek samping yang terjadi pada penggunaan lopinavir yaitu diare, mual, muntah, peningkatan serum lipid, dan peningkatan serum aminotransferase. Penggunaan lopinavir/ritonavir mempunyai risiko tinggi pada pasien dengan infeksi miokardial. Pemberian ritonavir dengan boosted lopinavir, maka akan meningkatkan lebih banyak efek gangguan pada gastrointestinal daripada protease inhibitor (Katzung, 2018).

2.2 Tinjauan Tuberkulosis

2.2.1 Etiologi

Tuberkulosis disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini dimasukkan ke dalam klasifikasi golongan *Mycobacterium tuberculosis* complex, yang mana berupa basil tahan asam. Golongan lainnya seperti *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, dan *Mycobacterium microti*. Kebanyakan organisme mikobakteri ini diklasifikasikan sebagai organisme mikobakteri non-tuberkulosis atau atipikal. *Mycobacterium tuberculosis* merupakan bakteri pembentuk non-spora, non-motil, obligat-aerobik, fakultatif, katalase negatif, intraseluler. Organisme ini bukan gram positif atau gram negatif karena reaksi yang sangat buruk dengan pewarnaan gram. Sel positif lemah terkadang dapat ditunjukkan pada pewarnaan gram, fenomena ini dikenal sebagai “ghost cells” (Adigun and Singh, 2020).

Organisme ini memiliki beberapa keunikan dibandingkan dengan bakteri lain seperti adanya beberapa lipid di dinding sel termasuk asam mycolat, *cord factor*, dan Wax-D. Kandungan lemak yang tinggi pada dinding sel diduga berkontribusi pada sifat infeksi *Mycobacterium tuberculosis* antara lain :

- a. Resistensi terhadap beberapa antibiotik
- b. Kesulitan pewarnaan dengan pewarnaan gram dan beberapa noda lain serta
- c. Kemampuan bertahan dalam kondisi ekstrim seperti keasaman ekstrim atau alkalinitas, situasi oksigen rendah dan kelangsungan hidup intraseluler (dalam makrofag).

Seseorang yang terinfeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis*, maka akan berada di antara dua kondisi, yaitu infeksi TB laten (ITBL) atau infeksi TB aktif (penyakit TB).

Pada TB laten, bakteri *Mycobacterium tuberculosis* tidak menyebabkan sakit, tubuh mampu melawan bakteri untuk mengontrol pertumbuhannya. Penderita dengan TB laten mempunyai ciri, seperti: tidak merasakan sakit, tanpa gejala, tidak menularkan TB, mempunyai hasil positif pada reaksi *skin test* TB atau positif pada tes darah. Infeksi TB laten ini dapat menjadi penyakit TB jika penderita tidak di berikan terapi yang tepat (CDC, 2016). Risiko reaktivasi TB diperkirakan sebesar 5-10%, dengan mayoritas menjadi TB aktif dalam 5 tahun pertama setelah terinfeksi kuman TB. Faktor risiko terpenting dalam perkembangan TB aktif adalah status imunologis (Wijaya, 2017). Beberapa orang yang mempunyai TB laten tidak berkembang menjadi TB aktif, bakteri yang ada dalam tubuh tetap inaktif dalam tubuh. Tetapi pada seseorang yang mempunyai sistem imun rendah, bakteri menjadi aktif, menggandakan diri, dan menyebabkan TB aktif (CDC, 2016). Perbedaan antara ITBL atau TB laten dengan penyakit TB disebutkan dalam tabel II.4. TB laten merupakan infeksi TB yang belum memunculkan gejala sedangkan penyakit TB sudah memperlihatkan gejala.

Tabel II. 4 Perbedaan ITBL dan penyakit TB (Prevention, 2013)

ITBL (Infeksi Tuberkulosis Laten)	Penyakit TB
Tidak terdapat gejala	Terdapat gejala seperti batuk parah lebih dari 3 minggu atau lebih lama, nyeri dada, keluar darah saat batuk atau pada sputum, lemas dan letih, berat badan menurun, hilang nafsu makan, muncul hawa dingin, demam, dan berkeringat saat malam hari.
Pasien tidak merasakan sakit	Pasien merasakan sakit
Tidak dapat menyebarkan bakteri TB	Dapat menyebarkan TB
mempunyai x-ray dada normal dan tes sputum negatif	X-ray dada tidak normal dan tes sputum negatif
Terapi ITBL untuk mencegah penyakit TB	Terapi untuk mengobati penyakit TB

2.2.2 Epidemiologi

Lebih dari seperempat populasi dunia terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*, dan sekitar 1,3 juta orang meninggal karena TB aktif pada tahun 2017 meskipun faktanya dapat disembuhkan (Dipiro *et al.*, 2020). Berdasarkan data WHO, pada tahun 2019 sebanyak 1,4 juta orang meninggal karena TB, sebanyak 208 ribu diantaranya merupakan

pasien dengan HIV. TB masuk dalam 10 penyakit terbanyak yang menyebabkan kematian di dunia. Pada tahun 2019, 10 juta orang diperkirakan menderita TB dengan rincian 5,6 juta merupakan laki-laki, dan 3,2 juta merupakan perempuan, serta 1,2 juta adalah anak-anak. Infeksi TB ini terdapat di semua negara dan mengenai semua golongan usia. Namun, TB merupakan infeksi yang dapat diobati dan dapat dicegah. Prevalensi TB di Indonesia pada tahun 2014 sebesar 297 per 100.000 penduduk. Sedangkan tahun 2017 jumlah kasus TB sebesar 254 per 100.000 atau 25,40 per 1 juta penduduk. Jumlah kasus TB di Indonesia mencapai 420.994 kasus per 17 Mei 2018 (Kemenkes RI, 2018). Selain itu, pandemi HIV menambah permasalahan TB. Ko-infeksi dengan HIV akan meningkatkan risiko kejadian TB secara signifikan, dan TB menjadi penyebab kematian utama pada ODHA (Orang dengan HIV dan AIDS) sekitar 40-50% (Karima *et al.*, 2017).

2.2.3 Transmisi Infeksi TB

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* ditransmisikan melalui batuk atau aktivitas yang lain berupa organisme yang berbentuk aerosol atau disebut juga sebagai *droplet nuclei*. Droplet itu berukuran kecil sekitar 1-5 mm yang mengandung satu sampai tiga basil yang mencapai permukaan alveolar. Orang yang kontak lama dengan pasien Tuberkulosis (untuk selanjutnya disebut TB), 30 % akan terinfeksi (Wells *et al.*, 2017). *Mycobacterium tuberculosis* dibawa partikel di udara (*droplet nuclei*) dihasilkan ketika seorang dengan penyakit TB paru batuk, bersin, berteriak, atau bernyanyi. Bergantung pada lingkungan, Partikel infeksius ini tetap ada di udara setelah beberapa jam. Penularan terjadi bila seseorang menghirup droplet nuklei yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis*, dan inti tetesan melewati mulut atau saluran hidung, saluran pernapasan bagian atas, serta bronkus untuk mencapai alveoli paru-paru (Farhat *et al.*, 2013).

2.2.4 Patofisiologi

Tuberkulosis terjadi dengan diawali adanya infeksi primer, reaktifasi hingga menyebabkan TB milier dan ekstra paru. Pada mulanya, *Mycobacterium tuberculosis* menyebabkan infeksi primer. Sebanyak 95 % pasien dengan infeksi primer tidak muncul gejala (Dipiro *et al.*, 2020).

a. Infeksi Primer

Infeksi bermula adanya partikel *airbone* yang mengandung *M. tuberculosis* terhirup oleh tubuh. Secara klinis, perkembangan infeksi tergantung pada tiga faktor seperti jumlah organisme *Mycobacterium tuberculosis* yang terhirup (dosis penular), virulensi, serta imun yang dimediasi oleh sel inang respon. Pada permukaan alveolar, basil yang

dibawa melalui *droplet nuclei* menuju makrofag paru. Jika makrofag ini menghambat atau membunuh basil, maka infeksi tidak terjadi. Namun, ketika makrofag tidak menghambat atau membunuhnya, maka organisme terus berkembang biak. Makrofag akhirnya pecah, melepaskan banyak basil, dan mikobakteri ini kemudian difagositasi oleh makrofag yang lain. Siklus ini berlanjut selama beberapa minggu sampai *host* mampu melakukannya meningkatkan respons yang lebih terencana. Selama fase awal infeksi ini, *Mycobacterium tuberculosis* berkembang biak secara terus menerus (Dipiro *et al.*, 2020).

Setelah terjadi lisis (penghancuran) maka terbentuk granulasi. Granulasi terjadi setelah adanya lisis oleh makrofag dan adanya sel langerhans, dimana makrofag mempunyai inti di perifer. Keadaan ini menyebabkan lobus bawah paru mengalami fibrosis dan kalsifikasi. Sehingga proses infeksi terjadi di lobus bawah paru disertai pembesaran limfe yang terdapat di hilus. Bisa dikatakan permulaan infeksi yang terjadi di alveoli atau terjadi di kelenjar limfe. *Mycobacterium tuberculosis* akan menyebar ke apeks paru secara hematogen kemudian berdiam diri untuk menunggu reaksi lebih lanjut (Dipiro *et al.*, 2020).

b. Reaktifasi

Sekitar 10% orang yang terinfeksi akan mengalami perkembangan menjadi penyakit reaktifasi. Apeks paru merupakan tempat utama untuk terjadi reaktifasi (85% kasus). Dan setengah dari kasus, reaktifasi terjadi setelah 2 tahun. Kemungkinan hal ini terjadi karena adanya penurunan imunitas seluler, hilangnya klon sel-T spesifik, pemblokiran antibodi, dan organisme di dalam granuloma muncul dan berkembang biak secara ekstraseluler. Respon inflamasi menghasilkan granuloma kaseosa, yang pada akhirnya akan mencair dan menyebar secara lokal, mengarah pada pembentukan lubang (rongga) di paru-paru. Respon imun berkontribusi pada keparahan kerusakan paru-paru, dan DTH memungkinkan multiplikasi mikobakteri intraseluler. Selain itu, terjadinya kerusakan mycobacteria, makrofag, dan neutrofil kemudian mengeluarkan sitokin dan lisosim yang menjadi fokus infeksi. Campuran bahan-bahan toksik tersebut berkumpul dalam alveoli dan saluran pernafasan, menyebabkan nekrosis regional dan keruntuhan struktural. Ketidakstabilan fokus infeksi, menyebabkan infeksi menyebar ke area paru lainnya dan membentuk rongga. Beberapa bahan nekrotik keluar dan membentuk droplet nuclei. Jumlah bakteri dalam rongga mencapai 10^8 per millimeter rongga cairan. Penyembuhan parsial dihasilkan setelah fibrosis, tetapi lesi (jaringan tidak normal) tetap ada dan tetap berkembang. Jika tidak diobati, TB paru akan terus merusak paru, hingga dapat menyebabkan hipoksia, asidosis pernapasan, hingga kematian (Dipiro *et al.*, 2020).

c. Tuberkulosis Milier dan Ektra paru

Granuloma kaseosa yang berada diluar paru mengeluarkan basil tuberkulosis dan menyebabkan penyakit simptomatik. TB ektra paru tanpa penyakit paru jarang terjadi pada normal host, tetapi sering terjadi pada pasien dengan infeksi HIV. Hal ini menyebabkan diagnosis TB menjadi sulit dan seringkali tertunda pada pasien yang tidak memiliki sistem imun yang baik (*immunocompromised*). Penyakit TB ektra paru paling umum terdapat pada limfatik dan pleura. Selain itu juga terjadi pada tulang, persendian, urogenital (sistem reproduksi dan organ kemih), meningeal (membran saraf pusat), dan lainnya. Sedangkan milier TB ini karena organisme berupa inokulum besar memasuki aliran darah dan tersebar luas sehingga membutuhkan pengobatan dengan segera (Dipiro *et al.*, 2020).

2.2.5 Manifestasi Klinis

Tanda serta gejala TB paru pada pasien HIV/AIDS sama halnya dengan pasien non HIV. Gejala utama pasien TB paru yaitu adanya batuk berdahak selama 2-3 minggu atau lebih. Batuk yang terjadi disertai dengan gejala tambahan seperti batuk darah, sesak nafas, dahak bercampur darah, nafsu makan turun sehingga berat badan turun, berkeringat malam hari, dan demam meriang yang terjadi lebih dari 1 bulan (Ditjen PPM & PL, 2014).

2.2.6 Klasifikasi Penyakit dan Tipe Penderita

Klasifikasi penyakit dan tipe pasien TB, berdasarkan bakteriologi (BTA positif, negatif), lokasi/organ tubuh yang sakit (paru atau ektra paru), tingkat keparahan penyakit (ringan atau berat), riwayat pengobatan TB sebelumnya (baru atau kambuh). Berdasarkan pemeriksaan dahak, pasien TB dibagi menjadi pasien TB BTA positif dan BTA negatif (Ditjen PPM & PL, 2014):

a) TB paru BTA positif adalah :

- Sekurang-kurangnya 2 dari 3 spesimen dahak menunjukkan hasil BTA positif
- Apabila hasil satu pemeriksaan spesimen dahak menunjukkan BTA positif dan pemeriksaan radiologi menunjukkan gambaran tuberkulosis aktif
- Apabila hasil pemeriksaan satu spesimen dahak menunjukkan BTA positif dan hasil biakan positif

b) TB paru BTA negatif adalah :

- Hasil pemeriksaan dahak 3 kali menunjukkan hasil negatif , namun gambaran klinis dan radiologi menunjukkan TB paru aktif
- Apabila hasil pemeriksaan dahak 3 kali negatif, tetapi hasil biakan positif

Definisi kasus TB terdiri dari dua, yaitu pasien TB yang terkonfirmasi bakteriologis dan pasien TB yang terdiagnosis secara klinis. Pasien TB yang hasil pemeriksaan mikroskopis langsung, TCM TB atau biakan menunjukkan hasil positif. Kelompok pasien ini terdiri dari (Kemenkes, 2016) :

- 1) Pasien TB paru BTA positif
- 2) Pasien TB paru hasil biakan *Mycobacterium tuberculosis* positif
- 3) Pasien TB paru hasil tes cepat *Mycobacterium tuberculosis* positif
- 4) Pasien TB ekstra paru terkonfirmasi secara bakteriologis, berdasarkan BTA, biakan maupun tes cepat
- 5) TB anak yang terdiagnosis dengan pemeriksaa bakteriologis

Pasien TB yang terdiagnosis secara klinis merupakan pasien yang terdiagnosis sebagai pasien TB aktif menurut dokter dan diberikan pengobatan TB walaupun secara bakteriologis tidak memenuhi. Kelompok pasien ini terdiri dari (Kemenkes, 2016) :

- 1) Pasien TB paru dengan BTA negatif dengan pemeriksaan foto toraks mendukung TB
- 2) Pasien TB paru BTA negative dengan tidak ada perbaikan klinis setelah diberikan antibiotika non OAT dan mempunyai faktor risiko TB
- 3) Pasien TB ekstraparu yang terdiagnosis baik secara klinis maupun laboratoris dan histopatologis tanpa konfirmasi bakteriologis
- 4) TB anak yang terdiagnosis dengan sistem skoring

Berdasarkan lokasi anatominya, tuberkulosis terbagi menjadi (Cahyawati, 2018) :

- a. Tuberkulosis paru, yaitu tuberkulosis yang terdapat pada jaringan (parenkim) paru. Efusi pleura dan limfadenitis di rongga dada (pada hilus dan mediastinum) termasuk dalam tuberkulosis ekstra paru. Milier TB disebut sebagai TB paru karena lesi pada jaringan paru.
- b. Tuberkulosis ekstra paru, yaitu tubekulosis yang terjadi pada organ selain paru. Tuberkulosis ekstra paru ini dapat mengenai pleura, kelenjar limfe, abdomen, saluran kencing, kulit, sendi, selaput otak, dan tulang. Pasien dengan TB ekstraparu didiagnosis dengan hasil pemeriksaan bakteriologis dan klinis.

Klasifikasi pasien berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya dibagi menjadi pasien TB baru TB dan pasien yang pernah diobati. Pasien baru TB merupakan pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya atau sudah menelan OAT namun kurang dari 1 bulan (kurang dari 28 dosis). Sedangkan pasien yang belum pernah diobati TB yaitu pasien yang sebelumnya

pernah menelan OAT selama 1 bulan atau lebih (dosis lebih dari 28 dosis). Pasien yang pernah diobati dengan TB, berdasarkan pemeriksaan terakhir di kelompokkan menjadi (Kemenkes, 2016) :

1) Pasien kambuh

Yaitu pasien TB yang dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap dan didiagnosis TB kembali berdasarkan pemeriksaan bakteriologis dan klinis (kambuh atau reinfeksi).

2) Pasien yang diobati kembali setelah gagal

Yaitu pasien TB yang diobati namun dinyatakan gagal pada pengobatan terakhir.

3) Pasien yang diobati setelah putus obat (lost to follow up)

Yaitu pasien yang pernah diobati dan dinyatakan *lost to follow up* (pengobatan setelah putus obat/default).

4) Lain-lain

Yaitu pasien yang pernah diobati, tetapi hasil pengobatan akhir tidak diketahui.

2.2.7 Profilaksis Tuberkulosis

Pencegahan penularan TB terdiri dari diagnosis dini dan pengobatan TB aktif untuk menghentikan penularan, pencegahan penyakit aktif pada individu yang terpajan atau diketahui terinfeksi laten dan vaksinasi. Namun, vaksinasi dengan vaksin Bacillus Calmette-Guerin (BCG) sebagian besar tidak efektif dalam menghentikan penularan TB (D Heemskerk *et al.*, 2015).

a. Vaksin BCG

Vaksin BCG (Bacille Calmette-Guérin) merupakan vaksin yang berasal dari *Mycobacterium bovis* yang sudah dilemahkan. Vaksinasi BCG didasarkan pada program pengembangan imunisasi diberikan pada bayi 0-2 bulan. Pemberian vaksin BCG pada bayi lebih dari 2 bulan harus didahului dengan uji tuberkulin. Pemberian vaksin BCG tidak disarankan bagi pasien dengan infeksi HIV. Petunjuk pemberian vaksinasi BCG mengacu pada pedoman program pemberian imunisasi kemenkes. Perlindungan vaksin BCG efektif untuk mencegah terjadinya infeksi TB berat seperti TB milier dan TB meningitis (efikasi 80%). Vaksinasi BCG ulang tidak direkomendasikan karena tidak terbukti memberi perlindungan tambahan (Kemenkes, 2016; D Heemskerk *et al.*, 2015).

b. Isoniazid Prophylactic Therapy (IPT)

IPT merupakan pemberian isoniazid sebagai terapi bagi laten TB selama 9 bulan. Piridoksin diberikan bersama dengan isoniazid. Studi menunjukkan kombinasi isoniazid dan rifapentin menunjukkan efektifitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian isoniazid standar selama 9 bulan. Namun kombinasi isoniazid-rifapentin tidak disarankan bagi anak-anak usia dibawah 2 tahun, pasien HIV yang telah menerima ARV, orang dengan resisten rifampisin, dan pada wanita hamil. Pemberian IPT selama 9 bulan bagi orang yang berada pada beban TB tinggi, ternyata tidak menurunkan insidensi kejadian, karena adanya reaktivasi TB. HIV merupakan faktor risiko terbesar yang mengembangkan TB menjadi TB laten dan infeksi aktif TB. Maka pada pasien HIV, harus dilakukan skrining TB aktif terlebih dahulu, untuk menghindari monoterapi TB sebelum pemberian IPT. WHO menyarankan pemberian IPT diperpanjang selama 36 bulan untuk individu yang tinggal ditempat dengan prevalensi HIV dan TB yang tinggi. Pemberian IPT jangka panjang dikhawatirkan akan meningkatkan resistensi isoniazid dan penurunan efektifitas (D Heemsker *et al.*, 2015).

Data dari kemenkes menunjukkan bahwa pencegahan TB aktif pada orang dengan HIV/AIDS (ODHA) diberikan isoniazid (INH) dosis 300 mg/hari dengan maksimal 600 mg/hari selama 6 bulan (pasien tidak terbukti TB aktif dan tidak kontraindikasi terhadap INH). Pemberian INH pada balita yang kontak dengan pasien TB namun tidak terbukti sakit TB, diberikan INH 10 mg/kgBB/hari dengan dosis maksimal 300 mg selama 6 bulan. Pada pasien anak dengan gizi buruk atau HIV diberikan piridoksin 10 mg untuk dosis $INH \leq 200$ mg/hari dan 2×10 mg untuk dosis $INH \geq 200$ mg/hari (Kemenkes, 2016).

2.2.8 Terapi Tuberkulosis

Terapi tuberkulosis diberikan berdasarkan dua tahapan. Antara lain tahap awal dan tahap lanjutan (Kemenkes, 2016; Katzung, 2018).

a. Tahap Intensif

Tahapan awal pemberian OAT (obat antituberkulosis) untuk menurunkan jumlah kuman dalam tubuh secara efektif dan untuk meminimalisir sebagian kuman yang resisten sebelum pasien mendapatkan pengobatan. Pemberiaan OAT tahap awal selama 2 bulan.

b. Tahap lanjutan

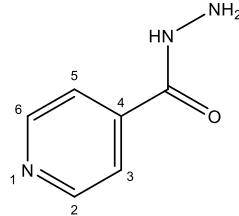
Tahap lanjutan diberikan untuk membunuh sisa kuman yang masih ada dalam tubuh, terutama kuman yang persisten untuk mencegah kekambuhan. Fase lanjutan diberikan selama 4-7 bulan.

Penggolongan obat antituberkulosis (OAT) terdiri dari 2 kelompok, yaitu lini pertama dan lini kedua.

1. Obat Lini Pertama

Obat lini pertama terdiri dari isoniazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), Streptomisin (S), dan Etambutol (E).

1) Isoniazid (H)



Gambar 2. 3 Struktur Isoniazid (Chemdraw ver.25)

- Mekanisme Kerja

Isoniazid bekerja dengan membunuh bakteri (bakterisidal) dengan cara berpenetrasi kedalam makrofag dan melawan pada bagian ekstraseluler dan intraseluler pada organisme. Isoniazid menghambat sintesis asam mikolat yang merupakan komponen utama dari dinding sel bakteri. Isoniazid merupakan *prodrug* yang diaktivasi oleh KatG (*mycobacterial catalase-peroxidase*). Bentuk aktif isoniazid merupakan bentuk kompleks kovalen dengan *acyl carrier* protein (AcpM) dan kasA (karier protein *beta ketoacyl synthase*). Penghambatan sintesis asam mikolat dan pembunuhan sel dilakukan oleh karier protein *beta ketoacyl synthase* (Katzung, 2018).

- Farmakokinetik

Isoniazid dengan mudah diabsorpsi oleh saluran cerna (GIT). Kadar puncaknya dapat berkurang hingga 50% ketika digunakan bersama makanan berlemak. Isoniazid berdifusi ke dalam jaringan dan mencapai kadar 20-100 % pada sistem saraf pusat dan cairan serebrospinal. Isoniazid dimetabolisme di hati oleh *N-asetyltransferase*. Metabolit isoniazid dan bentuk kecil *unchanged drug* di ekskresikan melalui urin. Selain itu, isoniazid menghambat beberapa enzim sitokrom P450 dan konsentrasinya dapat meningkat dengan pemberian terapi fenitoin, karbamazepin dan benzodiazepin (Katzung, 2018).

- Penggunaan Klinis

Dosis yang digunakan yaitu 5 mg/kg, dengan dosis maksimal yaitu 300 mg/kg/hari untuk dikonsumsi setiap hari dalam perut kosong. Dosis 15mg/kg atau maksimal 900 mg digunakan 3 kali dalam seminggu (Bryfield, 2014). Pada saat penggunaan isoniazid, diberikan piridoxin 25-50 mg/ hari untuk menghindari efek

samping neuropati. Isoniazid dapat digunakan sebagai monoterapi untuk tuberculosis laten (Katzung, 2018).

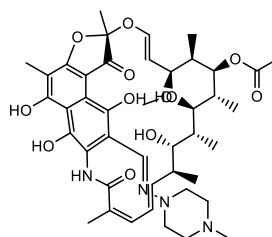
- Efek Samping

Efek samping yang terjadi seperti neuropati perifer (gangguan saraf tepi), psikosis toksik, gangguan fungsi hati, kejang. Neuropati yang terjadi pada pasien dikarenakan kekurangan piridoksin dalam tubuh. Isoniazid sendiri meningkatkan ekskresi piridoksin (vitamin B6) (Katzung, 2018; Dipiro *et al.*, 2020). Efek hematologi juga dilaporkan seperti anemia, agranulasitosis, trombositopenia dan eosinophilia. Reaksi hipersensitifitas juga terjadi seperti *skin eruption* (termasuk eritema). Efek samping lain yaitu mual, muntah, mulut kering, konstipasi, hiperglikemia, sindrom lupus, dan retensi urin (Bryfield, 2014).

- Interaksi

Toksistas paracetamol dapat meningkat saat diberikan bersama isoniazid sehingga penggunaan paracetamol pada dosis normal (4 g per hari) tidak aman bagi beberapa orang. Efek samping yang terjadi pada CNS lebih besar ketika sikloserin diberikan bersama isoniazid. Selain itu, ketika isoniazid diberikan bersama etionamid akan memunculkan reaksi psikosis. Penggunaan bersama asam aminosalisilat, maka dapat meningkatkan kadar serum isoniazid. Absorpsi isoniazid akan berkurang ketika diberikan bersama antasida. Sedangkan simetidin dan ranitidin dapat memengaruhi farmakokinetika isoniazid. Prednisolone dapat menurunkan kadar isoniazid. Penggunaan bersama propranolol, maka dapat menurunkan klirens dari isoniazid (Baxter, 2010).

2) Rifampisin (R)



Gambar 2. 4 Struktur Rifampisin (Chemdraw ver.25)

Rifampisin merupakan turunan semisintesis dari rifamisin. Rifamisin merupakan antibiotik yang diproduksi oleh *Streptomyces mediterranei*. Rifampisin bekerja aktif melawan bakteri gram negatif dan positif, beberapa bakteri enterik, mikobakterium, serta klamidia. Tidak ada resistensi silang yang

terjadi antara antimikroba yang lain, namun resistensi silang terjadi pada turunan rifamisin, antara lain rifabutin dan rifapentin (Katzung, 2018).

- Mekanisme Kerja

Meknisme aksi yang terjadi pada rifampisin, yaitu rifampisin mengikat subunit- β dari DNA bakteri yang bergantung pada DNA polymerase. Hal ini mengakibatkan terhambatnya sintesis RNA. Kemungkinan resistensi mutan yang terjadi pada rpoB, yang mana merupakan subunit- β dari RNA polymerase. Hasil dari mutasi mengakibatkan pengurangan ikatan rifampisin terhadap RNA polymerase. RNA polymerase dari individu tidak dapat mengikat rifampisin. Sifat rifampisin berupa bakterisidal yaitu dengan berpenetrasi ke banyak jaringan dan masuk ke dalam sel fagosit. Sehingga rifampisin dapat membunuh organisme bakteri yang sulit di jangkau oleh obat lain (Katzung, 2018).

- Farmakokinetika

Rifampisin secara oral diabsorbsi dengan baik dan diekskresi dengan baik dalam liver melalui empedu. Kemudian melewati siklus enterohepatik dan diekskresikan dalam bentuk metabolit deasilasi (dalam feses dan sebagian kecil urin). Rifampisin terdistribusi luas ke cairan dan jaringan tubuh. Ikatan terhadap protein yang besar dan mencapai konsentrasi yang adekuat pada cairan serebrospinal dicapai saat terjadi peradangan meningeal (Katzung, 2018).

- Penggunaan Klinis

Secara oral, rifampisin digunakan dalam dosis 10 mg/kg atau maksimal 600 mg/hari atau dua atau tiga kali sehari dalam perut kosong. Untuk dewasa dengan berat badan kurang dari 50 mg diberikan dosis 450 mg dan berat badan diatas 50 mg diberikan dosis 600 mg. penggunaan secara intermitten maka diberikan dosus 600-900 mg. Efek samping yang terjadi lebih besar jika diberikan dosis diatas 900 mg (Bryfield, 2014). Pemberian rifampisin 600 mg per hari selama 4 bulan untuk pasien TB laten yang tidak dapat menerima isoniazid (resistensi isoniazid atau strain yang rentan terhadap rifampisin) (Katzung, 2018). Namun, penggunaan selama 3 bulan bersama dengan isoniazid setiap harinya (Bryfield, 2014).

- Efek Samping

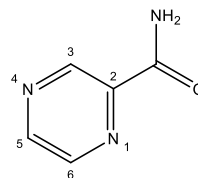
Efek samping yang terjadi yaitu gangguan gastrointestinal berupa mual, muntah, anoreksia, diare dan stres ulu hati. Selain itu terjadi efek samping seperti sindrom flu (gejala influenza berat), hasil ekskresi berwarna merah (urin, feses,

saliva, sputum, air mata dan cairan tubuh lain), gangguan fungsi hati, gangguan ginjal, miopati trombositopeni, demam, ruam kulit, sesak nafas dan anemia hemolitik. Terjadi gangguan pada sistem saraf seperti pusing, *dizziness* dan *drowsiness* (Bryfield, 2014; Katzung, 2018).

- Interaksi

Rifampisin dapat menginduksi secara kuat sitokrom P450 (isoform IA2, 2C9, 2C19, 2D6, dan 3A4). Hal ini menyebabkan peningkatan eliminasi beberapa obat seperti *protease inhibitor*, *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NNRTI), antikoagulan, siklosporin, dll. Pemberian bersama rifampisin ini dapat menurunkan kadar obat dalam serum secara signifikan (Katzung, 2018). Ketika rifampisin diberikan bersama enalapril, maka rifampisin dapat menurunkan kadar dari enalapril (ACE Inhibitor) sehingga efek penurunan tekanan darah tidak efektif. Penggunaan bersama amiodarone juga menurunkan kadar dalam serum. Selain itu, kadar plasma dari golongan NSAIDs (celecoxib, diclofenac) menurun ketika penggunaan bersama rifampisin. Metabolisme losartan (Angiotensin II reseptor antagonist) dan quinine meningkat ketika penggunaan bersama rifampisin (Baxter, 2010).

3) Pirazinamid (Z)



Gambar 2. 5 Struktur Pirazinamid (Chemdraw ver.25)

- Mekanisme Kerja

Pirazinamid bekerja dengan cara menghambat membrane sel bakteri (Brunton *et al.*, 2011). Pirazinamid merupakan golongan nicotinamide, merupakan bentuk yang stabil dan sedikit larut dalam air. Pada pH netral, pirazinamid merupakan bentuk inaktif, tetapi pada pH 5,5 dapat menghambat basil tuberkulosis pada konsentrasi 20 mcg/mL. Pirazinamid merupakan bentuk *prodrug*, sehingga perlu berubah ke bentuk aktifnya. Pirazinamid berubah menjadi asam piranoat oleh enzim pirazinamidase yang dikodekan oleh *pncA*. Target utama dari pirazinamid belum diketahui, namun asam pirazinoat merusak metabolisme sel membrane bakteri dan fungsi transport. Konsentrasi dicapai

sebesar 30-50 mcg/mL selama 1-2 jam setelah pemberian oral dengan dosis yang digunakan sebesar 25 mg/kg/hari (Katzung, 2018).

- Farmakokinetik

Pirazinamid diabsorpsi dengan baik pada GIT dan didistribusikan pada semua jaringan termasuk pada inflamasi meninges. Pirazinamid akan diekskresikan setelah 8-11 jam. Pirazinamid merupakan komponen penting pada lini pertama bersama dengan isoniazid dan rifampisin selama 6 (Katzung, 2018).

- Penggunaan Klinis

Sesuai rekomendasi WHO, maka dosis yang diberikan yaitu 25 mg/kg per hari atau 35 mg/kg sebanyak 3 kali dalam seminggu (Bryfield, 2014).

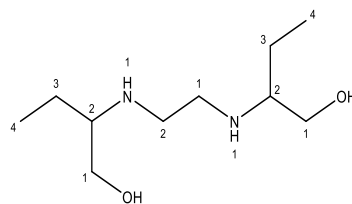
- Efek Samping

Efek samping utama yang terjadi seperti hepatotoksitas (efek samping paling serius), hiperurisemia paling umum terjadi serta adanya serangan gout. Efek samping lainnya seperti anoreksia, mual, muntah, peptic ulcer, dan anemia. Ruam kulit jarang dilaporkan (Bryfield, 2014; Katzung, 2018).

- Interaksi

Pemberian bersama golongan antigout seperti allopurinol, maka kadar akan meningkatkan kadar asam piranoat (metabolit utama dari pirazinamid). Pemberian bersama zidovudine, maka akan menurunkan kadar pirazinamid (Baxter, 2010; Bryfield, 2014)

4) Etambutol (E)



Gambar 2. 6 Struktur Etambutol (Chemdraw ver.25)

- Mekanisme Kerja

Etambutol merupakan antibiotik sintesis yang mudah larut air, stabil panas dan tersedia dalam struktur isomer dektro. Strain yang rentan terhadap *M. tuberculosis* dihambat secara in vitro oleh etambutol. Etambutol menghambat enzim arabinosyl transferase mikrobakteri yang dikode oleh *embCAB* operon. Enzim arabinosyl transferase terlibat dalam reaksi polimerisasi arabinoglukan (komponen utama dari dinding sel mikrobakteri). Resistensi yang terjadi pada

etambutol karena adanya mutasi (over ekspresi dari produk *embgene* atau struktur gen *embB*) (Katzung, 2018). Secara singkat, etambutol ini bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel (Brunton *et al.*, 2011).

- Farmakokinetik

Etambutol diasorbsi secara baik di usus. Bioavailabilitas oral mencapai 80%. Setelah pemberian 25 mg/kg dicapai puncak darah 2-5 mcg/mL selama 2-4 jam. Sebesar 20% obat dieksresi melalui feses dan 50% dalam urin dalam bentuk *unchanged*. Dosis etambutol dikurangi jika klirens yang didapat kurang dari 10 mL/min. Etambutol dapat menembus *blood brain barrier* ketika terjadi inflamasi pada meninges (konsentrasi yang dicapai sekitar 4%-64% tergantung pada tingkat inflamasi meninges). Resistensi etambutol dapat terjadi jika diberikan secara monoterapi. Sehingga pemberian etambutol perlu dikombinasi dengan OAT yang lain (Brunton *et al.*, 2011; Katzung, 2018).

- Penggunaan Klinis

Dosis yang diberikan yaitu 15-25 mg/kg/hari bersama isoniazid dan rifampisin (Brunton *et al.*, 2011; Bryfield, 2014; Katzung, 2018).

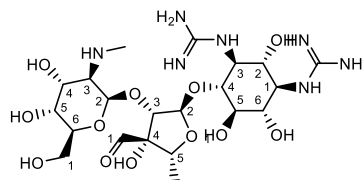
- Efek Samping

Efek samping yang terjadi seperti demam, ruam, nyeri sendi, gangguan gastrointestinal, pusing, halusinasi, gangguan penglihatan, buta warna, dan neuritis perifer (Gangguan saraf tepi), sedangkan reaksi hipersensitifitas jarang terjadi lain (Brunton *et al.*, 2011; Katzung, 2018).

- Interaksi

Penggunaan etambutol bersama antasida, maka dapat menurunkan absorpsi dari etambutol. Serta konsumsi etambutol pada saat perut kosong, karena tidak mempengaruhi farmakokinetiknya (Baxter, 2010).

5) Streptomisin



Gambar 2. 7 Struktur Streptomisin (Chemdraw ver.25)

- Mekanisme kerja

Kebanyakan basil tuberkulosis yang ada dihambat oleh streptomisin. Streptomisin menghambat sintesis protein bakteri dengan targetnya yaitu subunit ribosom 30S (Brunton *et al.*, 2011). Dalam suatu populasi mikroba, terdapat banyak mutan streptomisin yang resisten. Resistensi yang terjadi pada titik mutase di *rpsL*. Gen yang mengkode ribosom S12 protein gen atau gen *rrs* mengkode ribosom 16S rRNA, hal ini mengubah *binding site* dari ribosom. Penetrasi streptomisin pada sel kurang bagus. Dan hanya aktif berperan pada bagian ekstraseluler dari basil tuberkulosis. Streptomisin dapat menembus *blood brain barrier* (BBB) dan konsentrasi terapeutik tercapai ketika terjadi inflamasi meninges (Katzung, 2018).

- **Penggunaan Klinis**

Dosis yang digunakan untuk dewasa yaitu 1 g/hari (15mg/kg/hari) dengan dosis maksimum 1 gram/hari. Dosis maksimal juga dikurangi menjadi 500 hingga 750 mg bagi pasien di atas 40 tahun (Bryfield, 2014). Jika klirens kreatinin kurang dari 30 ml/min atau pasien sedang mendapatkan dialisis, maka dosis yang digunakan yaitu 15 mg/kg sebanyak 2 atau 3 kali dalam seminggu. Streptomisin diberikan sebesar 15 mg/kg/hari untuk pasien yang resisten terhadap obat lain. Secara intramuskular atau intravena tiap hari untuk dewasa diberikan dosis 20-40 mg/kg/hari selama beberapa minggu. Setelah pemberian 15 mg/kg/hari secara intramuskular, konsentrasi pada serum dicapai dalam 30-60 menit sebesar 40 mcg/mL. kombinasi dengan obat lain dapat mencegah terjadinya resistensi (Katzung, 2018).

- **Efek Samping**

Efek samping yang terjadi yaitu ototoksik dan nefrotoksik nyeri ditempat suntikan, syok anafilaktik, anemia, agranulositosis, trombositopeni. Vertigo dan kehilangan pendengaran merupakan efek samping yang paling umum dan permanen. Toksisitas dapat terjadi sehingga untuk menghindarinya, streptomisin digunakan tidak lebih dari 6 bulan (Bryfield, 2014; Kemenkes, 2016; Katzung, 2018).

2.2.9 Penatalaksanaan OAT

Panduan OAT kategori 1 dan kategori 2 diberikan dalam kombinasi dosis tetap (OAT-KDT). Tablet OAT-KDT terdapat kombinasi 2 dan 4 jenis obat didalamnya. Dosis yang diberikan harus sesuai dengan berat badan pasien. Satu paket obat yang

dikemas digunakan untuk satu pasien selama masa pengobatan. Paket kombipak merupakan obat-obat yang berdiri sendiri, seperti isoniazid (H) rifampisin (R), pirazinamid (Z), dan etambutol (E). paket kombipak digunakan untuk pasien yang tidak dapat menerima OAT-KDT (Kemenkes, 2016)

Obat antituberkulosis (OAT) yang diberikan kepada pasien dapat diberikan dengan dosis harian maupun dosis intermiten (diberikan sebanyak 3 kali setiap minggunya) sesuai dengan dosis terapi yang disarankan. Pengendalian Tuberkulosis di Indonesia meliputi:

a. Kategori 1

Regimen OAT karegori 1 diberikan pada pasien baru seperti: pasien TB paru yang terkonfirmasi secara bakteriologis, TB paru yang terdiagnosis klinis, dan pasien TB ekstra paru. Regimen lini pertama yang digunakan yaitu 2(HRZE)/4(HR)3 atau 2(HRZE)/4(HR). Regimen ini mempunyai makna bahwa pengobatan tahap intensif dilakukan 2 bulan dengan kombinasi 4 obat antara lain isoniazid rifampisin, pirazinamid, dan etambutol (2(HRZE)) setiap harinya. Serta tahap lanjutan diberikan selama 4 bulan dengan masing-masing obat HR (isoniaizid, rifampisin) yang diberikan 3 kali dalam seminggu (Kemenkes, 2016). Dosis OAT lini pertama untuk dewasa disebutkan pada tabel II.5 dan dosis OAT-KDT kategori 1 dalam tabel II.6.

Tabel II. 5 Dosis OAT lini pertama untuk dewasa yang disarankan (Kemenkes, 2016)

Obat	Dosis yang disarankan			
	Harian		3 kali per minggu	
	Dosis (mg/kgBB)	Maksimum (mg)	Dosis (mg/kgBB)	Maksimum (mg)
Isoniazid (H)	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampisin (R)	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pirazinamid (Z)	25 (20-30)	-	35 (30-40)	-
Etambutol (E)	15 (15-20)	-	30 (25-35)	-
Streptomisin (S)	15 (12-18)	-	15 (12-18)	-

Tabel II. 6 Dosis OAT-KDT Kategori 1 (2(HRZE)/4(HR) (Kemenkes, 2016)

Berat badan (kg)	Tahap Intensif setiap hari RHZE (150/75/400/275)	Tahap lanjutan Setiap hari RH (150/75)
	Selama 56 hari	Selama 16 minggu
30-37	2 tablet 4KDT	2 tablet
38-54	3 tablet 4KDT	3 tablet
55-70	4 tablet 4KDT	4 tablet
≥71	5 tablet 4KDT	5 tablet

Tabel II. 7 Dosis OAT-KDT Fase Awal dan Dosis intermiten Lanjutan
(2(HRZE)/4(HR3) (Kemenkes, 2016)

Berat badan (kg)	Tahap Intensif setiap hari RHZE (150/75/400/275)	Tahap lanjutan 3 kali dalam seminggu RH (150/150)
	Selama 56 hari	Selama 16 minggu
30-37	2 tablet 4KDT	2 tablet 2 KDT
38-54	3 tablet 4KDT	3 tablet 2 KDT
55-70	4 tablet 4KDT	4 tablet 2 KDT
≥71	5 tablet 4KDT	5 tablet 2 KDT

Tabel II. 8 Dosis OAT Kombipak Kategori 1 (Kemenkes, 2016)

Tahap Pengobatan	Lama Pengobatan	Dosis per hari/kali				Jumlah hari/men elan obat
		Talet Isoniazid @300 mg	Kaplet Rifampisin @450 mg	Tablet Pirazinamid @500 mg	Tablet Etambutol @250 mg	
Intensif	2 bulan	1	1	3	3	56
Lanjutan	3 bulan	2	1	-	-	48

b. Kategori 2

Pengobatan kategori kedua diberikan kepada pasien yang pernah diobati dengan BTA positif. Pengobatan ulang ini karena: pasien kambuh, pasien gagal pengobatan dengan panduan kategori 1, pasien kembali setelah putus obat (*lost to follow up*). Regimen lini kedua yang digunakan yaitu

2(HRZE)S/(HRZE)/5(HR)3E3 atau 2(HRZE)S/(HRZE)/5(HR)E. Regimen yang diberikan pada pasien TB yaitu 2 bulan dengan kombinasi obat HRZE dan streptomisin setiap hari, dilanjutkan 1 bulan HRZE yang diberikan setiap hari, dan 5 bulan selanjutnya diberikan HR sebanyak 3 kali dalam seminggu dan etambutol 3 kali dalam seminggu (Kemenkes, 2016).

Tabel II. 9 Dosis OAT-KDT Kategori 2 (2(HRZE)S/(HRZE)/5(HRE))
(Kemenkes, 2016)

Berat Badan (kg)	Tahap Intensif setiap hari RHZE (150/75/400/275) + S		Tahap Lanjutan Setiap hari RHE (150/75/275)
	Selama 56 hari	Selama 28 hari	Selama 20 minggu
30-37	2 tab 4KDT + 500 mg Streptomisin inj	2 tab 4KDT	2 tablet
38-54	3 tab 4KDT + 750 mg Streptomisin inj	3 tab 4KDT	3 tablet
55-70	4 tab 4KDT + 1000 mg Streptomisin inj	4 tab 4KDT	4 tablet
≥ 71	5 tab 4KDT + 1000mg Streptomisin inj	5 tab 4KDT	5 tablet

Tabel II. 10 Dosis OAT-KDT Kategori 2 fase intermitten (Kemenkes, 2016)

Berat Badan (kg)	Tahap Intensif setiap hari RHZE (150/75/400/275) + S		Tahap Lanjutan 3 kali seminggu RH (150/150) + E(400)
	Selama 56 hari	Selama 28 hari	Selama 20 minggu
30-37	2 tab 4KDT + 500 mg Streptomisin inj	2 tab 4KDT	2 tablet 2 KDT + 2 tab Etambutol
38-54	3 tab 4KDT + 750 mg Streptomisin inj	3 tab 4KDT	3 tablet 2 KDT + 3 tab Etambutol
55-70	4 tab 4KDT + 1000 mg Streptomisin inj	4 tab 4KDT	4 tablet 2 KDT + 4 tab Etambutol

Lanjutan **Tabel II.10**

Berat Badan (kg)	Tahap Intensif setiap hari RHZE (150/75/400/275) + S		Tahap Lanjutan 3 kali seminggu RH (150/150) + E(400)
	Selama 56 hari	Selama 28 hari	Selama 20 minggu
≥ 71	5 tab 4KDT + 1000 mg Streptomisin inj	5 tab 4KDT	5 tablet 2KDT 2 KDT + 5 tab Etambutol

Tabel II. 11 Dosis OAT Kombipak Kategori 2 (Kemenkes, 2016)

Tahap Pengobatan	Lama Terapi	Tablet Isoniazid @300 mg	Kaplet Rifampisin @450 mg	Tablet Pirazinamid @500 mg	Ethambutol		Strep-tomisin
					Tablet @250 mg	Tab @40 mg	
Tahap Awal (Dosis per hari)	2 bulan	1	1	3	3	-	0,75 g
	1 bulan	1	1	3	3	-	-
Tahap Lanjutan (Dosis 3 kali dalam seminggu)	5 Bulan	2	1	-	1	2	-

c. Pengobatan TB pada Pasien HIV

Status HIV tidak mempengaruhi pemilihan kategori OAT pada pasien. Pemberian OAT kepada ODHA sama halnya dengan pasien TB lainnya termasuk wanita hamil. Pasien HIV yang belum pernah mendapatkan terapi, maka diberikan OAT lini pertama selama 6 bulan, yaitu 2 bulan intensif (HRZE) dan 4 bulan lanjutan (HR) dengan aturan pakai 3 kali dalam seminggu. Pada pasien HIV dengan TB ekstra paru (seperti limfadenopati, TB abdomen, efusi pleura) maka diberikan regimen 2 bulan HRZE dan 7 bulan HR. selain itu, pada pasien TB ekstra paru pada sistem syaraf pusat seperti meningitis dan tuberkuloma serta TB tulang sendi diberikan OAT selama 12 bulan. Pada pasien dengan TB meningitis serta perikardial, diberikan tambahan terapi berupa kortikosteroid secara IV, ataupun dapat digunakan secara oral sesuai dengan kondisi

pasien. Kortikosteroid yang digunakan yaitu deksametason 0,3-0,4 mg/kg BB dan *tapering off* selama 6-8 minggu. Kortikosteroid lainnya yaitu prednisone 1 mg/kg dan selama 3-5 minggu sebagai *tapering off* –nya (Kemenkes RI, 2014).

Pasien TB dengan HIV aktif, maka diberikan OAT dan ARV dengan mendahulukan OAT. Pemberian OAT lebih awal dimaksudkan agar mengurangi kesakitan dan kematian pasien. Ketika pasien memulai pengobatan TB, maka harus ditelusuri apakah pasien dalam pengobatan ARV atau tidak. Jika pasien dalam pengobatan ARV, maka pemberian OAT tidak boleh diberikan di tingkat pelayanan dasar (Kemenkes, 2016).

2.3 Interaksi OAT

Pada pemberian terapi HIV dengan TB perlu diperhatikan adanya interaksi antar obat yang digunakan, seperti menurunnya keefektifan dari pengobatan, terjadinya tumpeng tindih efek samping, sindrom pulih imun/IRIS (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*), dan teratogenitas dan keamanan saat kehamilan (Cerrone *et al.*, 2020).

2.3.1 Interaksi Rifampisin dengan Obat ARV

Interaksi obat-obat yang terjadi diantaranya antara golongan OAT rifamisin antara lain (rifampisin, rifabutin, dan rifapentin) dan 5 kelas ARV antara lain protease inhibitor, NRTI, NNRTI, dan integrase inhibitor, dan CCR5 reseptor antagonis. Hanya ada dua kelas yaitu NRTI (kecuali zidovudine dan tenofovir) dan enfuvirtid (diberikan secara parenteral) yang tidak berinteraksi dengan rifamisin (Center of Disease Control and Prevention (CDC), 2013 ; (Cerrone *et al.*, 2020).

a. Rifampisin dan NRTI

Golongan NRTI merupakan golongan yang mempunyai interaksi minimal dengan rifampisin, kecuali tenofovir alafenamid dan zidovudine. Tenofovir alafenamid merupakan substrat dari P-gp. Pemberian rifampisin bersama tenofovir alafenamid secara bersamaan menyebabkan menurunnya kadar AUC tenofovir alafenamid hingga 54 % dan konsentrasi intraseluler menurun sebesar 36%. Kadar intraseluler yang masih tersisa sebesar 76% yang mana lebih tinggi daripada dosis standar dari tenofovir disoproksil fumarat, menunjukkan efikasi dari tenofovir alafenamid tidak disetujui untuk diberikan bersama rifampisin (Cerrone *et al.*, 2020). Pemberiaan bersama antara zidovudine dengan rifampisin menyebabkan kadar AUC zidovudine menurun sebesar 47%, namun konsentrasi dalam intraseluler belum diketahui (Center of Disease Control and Prevention (CDC), 2013).

b. Rifampisin dan NNRTI

Salah satu golongan NNRTI yaitu efavirens (EFV) baik jika digunakan pada pasien HIV yang menerima OAT. Efavirens dapat menurunkan jumlah *viral load* HIV hingga kurang dari 50 salinan/mL. Efavirens berinteraksi lebih ringan daripada nevirapin. Efavirens merupakan substrat dari sitokrom P450 terutama CYP2B6 yang mempunyai kontribusi minor dari CYP3A4. Adanya variabilitas yang tinggi pada konsentrasi efavirens saat diberikan bersama atau tanpa rifampisin disebabkan polimorfisme CYP2B6. Pada tabel II.12, pemberian efavirens dosis 600 mg memberikan efikasi dan hasil klinis yang baik. Pemberian efavirens dengan dosis yang diturunkan menjadi 400 mg, memberikan hasil yang masih dalam rentang efikasi. Namun, penelitian ini masih membutuhkan studi lanjut (Cerrone *et al.*, 2020). Penggunaan efavirens pada dewasa sebesar 600 mg/hari yang dikombinasikan dengan 2 NRTI dapat ditoleransi dengan baik dan efektif dalam menekan virus pada pengobatan TB bersamaan dengan rifampisin. Penggunaan efavirens 800 mg/hari setiap hari dapat meningkatkan kadar dalam plasma dan menyebabkan neurotoksisitas. Penelitian menunjukkan pemberian efavirens dengan dosis ditingkatkan menjadi 800 mg bersamaan rifampisin mencegah kegagalan melawan virus bagi pasien dengan berat badan lebih dari 50 kg. sehingga disarankan terapi HIV dengan TB yang diberikan yaitu efavirens 600 mg dengan 2 NRTI bersama dengan rifampisin (Center of Disease Control and Prevention (CDC), 2013).

Nevirapine dimetabolisme melalui CYP3A4. Penelitian menyebutkan penggunaan nevirapine bersama rifampisin meningkatkan kegagalan virologi pada saat memulai terapi ARV (Cerrone *et al.*, 2020). Nevirapine diberikan kepada pasien dewasa dengan dosis awal 200 mg/2 hari, kemudian diikuti dosis pemeliharaan (*maintenance*) sebesar 400 mg/hari. Dosis pemeliharaan diberikan karena nevirapine menginduksi metabolismenya sendiri serta konsentrasi yang tinggi menyebabkan toksisitas berupa ruam-ruam. Pemberian nevirapine tidak disarankan pada dewasa dan remaja dengan jumlah CD4 >400 sel/mm³ untuk laki-laki, dan >250 sel/mm³ bagi wanita. Pemberian nevirapine bersama rifampisin menimbulkan interaksi farmakokinetik berupa *overlapping* toksisitas seperti hepatotoksitas dan ruam kulit. Studi menemukan bahwa rifampisin mengurangi kadar serum sebesar 20-55%. Penurunan konsentrasi serum ini menyebabkan menurunnya efektivitas dari nevirapine. Selain itu, rilpivirin (generasi kedua NNRTI) dalam bentuk FDC (*Fix Dose Combination*) dengan tenofovir dan emtricitabin. Rifampisin dapat mengurangi AUC rilpivirin hingga 80%, sehingga penggunaan kedua

obat tersebut tidak boleh bersamaan (Center of Disease Control and Prevention (CDC), 2013).

Tabel II. 12 Interaksi Rifampisin Rifabutin terhadap Golongan NNRTI (Cerrone et al, 2019)

ARV	Rifampisin		Rifabutin	
	Efek	Rekomendasi	Efek	Rekomendasi
Nevirapin (NVP)	Menurunkan kadar Nevirapin	Hindari penggunaan secara bersamaan	Menurunkan kadar rifabutin	Diberikan rifabutin 300 mg sehari sekali
Efavirenz (EFV)	Dapat menyebabkan penurunan kadar Efavirenz	Diberikan efavirenz 600 mg tanpa <i>dose adjustment</i> .	Menurunkan kadar rifabutin	Diberikan rifabutin 450 mg sehari sekali

c. Rifampisin dan Protease Inhibitor (PI) (WHO, 2013)

Protease inhibitor merupakan regimen penting untuk terapi infeksi HIV. Namun, pemberian bersama rifampisin dapat mengurangi konsentrasi hingga 90% saat diberikan dosis standar. Namun, jika tidak ada pilihan maka penggunaan rifampisin dapat dilakukan *dose adjustment* dengan pemberian lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mg sebanyak dua kali dalam sehari. Karena pemberian kombinasi tersebut, dapat mengatasi induksi rifampisin (Cerrone *et al.*, 2020). Lopinavir/ritonavir (LPV/r) sebagai ARV lini kedua mempunyai interaksi yang kuat dengan rifampisin. Rifampisin menurunkan kadar plasma dengan meningkatkan metabolisme LPV/r. Jika rifampisin tetap digunakan bersama LPV/r, maka dosisnya harus ditingkatkan menjadi 2 kali dosis normal. Akan tetapi, kedua obat mempunyai efek hepatotoksik, maka fungsi hati harus selalu dipantau. Apabila pasien HIV mempunyai kelainan hati kronis, maka kombinasi obat rifampisin-LPV/r harus dihindari (Kemenkes RI, 2014; Center of Disease Control and Prevention (CDC), 2013). Rifabutin dapat menjadi pilihan dari golongan rifamisin ketika diberikan bersama golongan PI, yang mana induksi CYP3A4 menjadi lebih rendah. Namun, ketika rifabutin diberikan bersama boosted PI (cobistat), maka secara signifikan konsentrasi rifabutin meningkat (karena rifabutin substrat dari CYP3A4), sehingga perlu penyesuaian dosis rifabutin untuk menghindari efek samping yang lebih parah (Cerrone *et al.*, 2020).

Tabel II. 13 Interaksi Golongan Rifamisin (Rifampisin dan Rifabutin) terhadap Protease Inhibitor (Center of Disease Control and Prevention (CDC), 2013 ; (Cerrone et al., 2020))

Terapi HIV	OAT	Interaksi	Rekomendasi
(Pemberian PI kombinasi ritonavir), Lopinavir	Rifampisin	Rifampisin mengurangi kadar maksimum, AUC dan kadar minimal >75%	Hindari penggunaan rifampisin dan PI bersamaan. Penggunaan LPV/r (Kombinasi Lopinavir/Ritonavir) 400 + 100 mg 2 kali sehari, penambahan RTV (ritonavir) 300 mg dapat terjadi toksisitas /tidak memberikan interaksi.
	Rifabutin	Secara signifikan meningkatkan metabolisme rifabutin, dan menyebabkan toksisitas	Diberikan rifabutin 150 mg sehari sekali atau 3 kali dalam seminggu. Dosis PI tidak dirubah.

2.3.2 Interaksi Isoniazid dengan Terapi Lain

Interaksi yang terjadi antara isoniazid dengan antasida, carbamazepine, fenitoin, dan teofilin (Swart and Harris, 2005) (Tabel II.14).

Tabel II. 14 Interaksi Isoniazid dengan Obat lain (Swart and Harris, 2005)

	Interaksi INH	Rekomendasi
Antasida	Kadar INH menurun ketika diberikan bersama dengan	Memberikan INH 1 jam sebelum AIOH ₂ . Meskipun
	Aluminium Hidroksida (AIOH ₂)	didanosin tablet juga mengandung antasida, maka itu juga mempengaruhi bioavailabilitas dari INH.
Carbamazepine	Kadar serum carbamazepine menurun.	Toksisitas dapat terjadi jika dilakukan peningkatan dosis. Pemberian secara bersamaan

Lanjutan **Tabel II.14**

	Interaksi INH	Rekomendasi
		dihindari kecuali efeknya dapat dimonitoring.
Fenitoin	Kadar fenitoin meningkat	Metabolisme yang lambat dari INH menyebabkan toksisitas fenitoin meningkat
Teofilin	Kadar teofilin dalam plasma meningkat	Memonitoring kadar teofilin

2.3.3 Interaksi Rifampisin dengan Terapi Lain

Selain berinteraksi dengan obat dari golongan ARV. Rifampisin juga berinteraksi dengan golongan (Swart and Harris, 2005; Baxter, 2010) :

a. Ca-Channel Blocker (Nifedipin, Amlodipin dan Verapamil)

Rifampisin mengurangi kadar Ca-Channel Blocker dengan meningkatkan metabolisme obat pada dinding gastrointestinal. Untuk mengatasi interaksi tersebut, dapat dimonitoring respon yang muncul, serta dosis dapat dinaikkan.

b. Beta blocker (Propanolol, Carvedilol)

Rifampisin mengurangi kadar beta blocker dengan menginduksi enzim, hal ini menyebabkan AUC carvedilol turun hingga 70%. Sehingga perlu dimonitoring respon pasien berupa tekanan darah, gejala disfungsi hati dan dilakukan *dose adjustment* jika diperlukan.

c. ACE Inhibitor

Rifampisin mempunyai interaksi dengan enalapril sehingga perlu dipantau tekanan darah setelah pemberian atau *withdrawal* dengan rifampisin. Serta dilakukan *dose adjustment* jika diperlukan.

d. Analgesik

Rifampisin berinteraksi dengan parasetamol berupa peningkatan *clearance* parasetamol. Penggunaan bersama diklofenak dapat menurunkan kadar diklofenak, sehingga perlu ditingkatkan dosis yang digunakan. (Swart and Harris, 2005; Baxter, 2010)

e. Antifungal (Ketokonazol, Itraconazol)

Kadar serum ketokonazol berkurang secara nyata saat pemberian bersama dengan rifampisin.

f. Kontrasepsi Oral (Ethinilestradiol, levonorgestrel, norgestrel)

Rifampisin mengurangi efektifitas dengan menginduksi enzim dan terjadi perubahan flora normal pada intestinal dan mengubah siklus enterohepatik pada masing-masing obat. Selain itu, dapat terjadi *bleeding* dan terbentuk pembuahan sehingga kehamilan tidak dapat dicegah.

g. Anti Epilepsi (Carbamazepin, Asam Valproat, dan fenitoin)

Penggunaan secara bersama antara rifampisin dengan carbamazepine dapat meningkatkan kadar carbamazepine dan toksisitas yang terjadi semakin lebih besar. Hal ini dikarenakan metabolisme dari carbamazepine dihambat oleh rifampisin. Sedangkan penggunaan bersama antar rifampisin dengan asam valproate atau fenitoin, maka fenitoin atau asam valproate dapat mengalami penurunan kadar dalam plasma dengan peningkatan klirens masing-masing obat.

2.4 Drug Related Problem (DRP)

Drug Related Problem (DRP) merupakan kejadian yang terjadi berkaitan dengan penggunaan terapi obat baik secara aktual atau potensial yang dapat mengganggu luaran terapi yang diinginkan. Klasifikasi masalah yang berkaitan dengan obat terdiri dari 6 golongan, yaitu: reaksi obat yang tidak dikehendaki (*Adverse Drug Reaction*), masalah pemilihan obat (*Drug choice Problem*), masalah pemberian dosis, masalah pemberian/penggunaan obat (obat salah atau tidak ada obat yang digunakan), interaksi obat dan masalah lainnya (PCNE, 2006).

2.4.1 Adverse Drug Reaction (ADR)

ADR atau reaksi obat yang tidak dikehendaki pada penggunaan OAT berupa efek samping ringan hingga berat (Priyandani *dkk.*, 2014). ADR tersebut berupa minor dan mayor. Pasien dengan ADR minor maka tidak perlu pemberhentian terapi, hanya perlu manajemen penggunaan obatnya (pemberian terapi simptomatik). Namun, pasien dengan ADR minor maka perlu dihentikan (Prasad *et al.*, 2019; Kemenkes RI, 2019). Gejala yang muncul ketika terjadi ADR minor seperti rasa sakit bagian abdomen, mual, urin berwarna merah yang disebabkan rifampisin. ADR minor lain seperti rasa terbakar di kaki (disebabkan isoniazid), nyeri sendi (disebabkan pirazinamid) dan gangguan gastrointestinal (penggunaan terapi lain). ADR mayor saat penggunaan terapi OAT antara lain kehilangan pendengaran, *dizziness* (perasaan pusing, pingsan, lemah), *jaundice* (penyakit kuning), hepatitis, ruam kulit dari sedang hingga berat, gangguan penglihatan,

nefrotoksik/toksisitas renal, gangguan elektrolit (hipokalemia dan hipomagnesemia) (Prasad *et al.*, 2019).

2.4.2 Masalah Pemberian Dosis

Masalah Pemberian dosis meliputi dosis terlalu tinggi atau rendah. Pemberian dosis OAT FDC harus diberikan sesuai yang tercantum pada penanggulangan tuberkulosis (Priyandani *dkk.*, 2014).

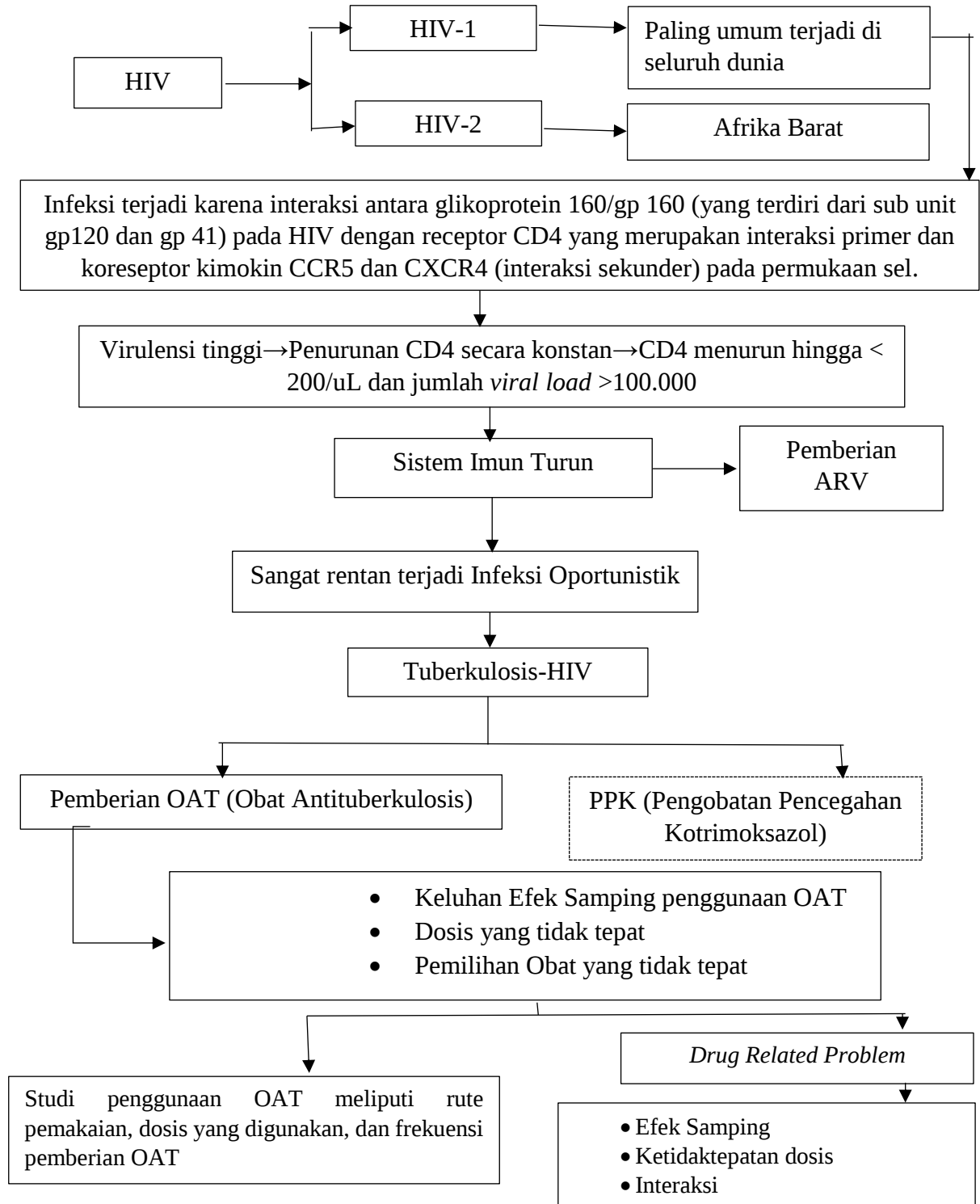
2.4.3 Interaksi Obat

Interaksi yang terjadi secara potensial antar obat atau obat dengan makanan (PCNE, 2006).

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Konseptual



Gambar 3. 1 Skema Kerangka Konseptual

Keterangan:

———— = diteliti

----- = tidak diteliti

3.2 Uraian Kerangka Konseptual

Infeksi HIV disebabkan oleh virus HIV-1 yang mana paling dominan dan umum serta merupakan *strain* yang patogenik (Deeks *et al.*, 2015). Infeksi dimulai oleh adanya interaksi antara glikoprotein 160/gp160 (yang terdiri dari sub-unit gp120 dan gp41) pada HIV dengan reseptor CD4 yang merupakan interaksi primer dan koreseptor kimokin CCR5 (reseptor *CC-chemokine 5*) dan CXCR4 (*XC-chemokine receptor 4*) sebagai interaksi sekunder pada permukaan sel. Setelah *envelope* glikoprotein menempel pada membran, maka terjadi fusi dan memecah diri, RNA virus kemudian ditranskripsikan (*reverse transcriptase*) menjadi DNA. DNA virus yang terbentuk diintegrasikan ke dalam genom inang dan ditranskripsi menjadi mRNA. Virus mRNA ini kemudian dikeluarkan ke sitoplasma dan terjadi translasi untuk membuat protein virus dan virion yang *mature* (Deeks *et al.*, 2015). Infeksi HIV ini meliputi 4 stadium. Stadium 1 merupakan kondisi asimtomatis, stadium 2 sudah mulai ada penurunan berat badan, stadium 3 terjadi penurunan berat badan lebih dari 10%, sedangkan stadium 4 merupakan tahap akhir dari infeksi HIV yang ditandai dengan terjadinya berbagai jenis infeksi oportunistik (World Health Organization, 2007). Jika proses ini terus-menerus terjadi, kondisi imun tubuh semakin turun dengan jumlah *viral load* dalam tubuh tinggi dan jumlah CD4 menurun hingga lebih rendah dari 200/uL serta jumlah *viral load* semakin tinggi lebih dari 100.000 salinan/uL (Kemenkes RI, 2019;WHO, 2007). Kondisi imun yang rendah dari individu memudahkan terserang berbagai infeksi dari jamur, protozoa, bakteri, maupun virus (Kemenkes RI, 2019).

Tuberkulosis merupakan infeksi oportunistik yang paling serius pada pasien HIV (Center of Disease Control and Prevention (CDC), 2013). Ko-infeksi dengan HIV akan meningkatkan risiko kejadian TB secara signifikan, dan TB menjadi penyebab kematian utama pada orang dengan HIV/AIDS (sekitar 40-50%). Pada tahun 2019 sebanyak 1,4 juta orang meninggal karena TB, sebanyak 208 ribu diantaranya merupakan pasien dengan HIV. TB masuk dalam 10 penyakit terbanyak yang menyebabkan kematian di dunia (Karima *dkk.*, 2017).

Penderita TB akan diberikan OAT. Obat antituberkulosis (OAT) merupakan komponen terpenting dalam pengobatan. Beberapa prinsip yang harus dipenuhi untuk mencegah penyebaran lebih lanjut kuman TB yaitu kombinasi minimal 4 macam obat untuk mencegah terjadinya resistensi. Tahap awal OAT akan diberikan selama 2 bulan, sedangkan tahap lanjutan diberikan minimal 4 bulan untuk membunuh sisa kuman

khususnya kuman persister (Kemenkes, 2016). Pada pasien HIV positif yang terdiagnosis TB, maka akan diberikan OAT, ARV, dan PPK (kotrimoksazol) (Kemenkes RI, 2019).

Pengobatan tuberkulosis merupakan pengobatan jangka panjang, sehingga memungkinkan untuk timbul reaksi obat yang tidak diinginkan (*Adverse Drug Reactions/ADR*). Jenis ADR yang muncul berupa efek samping ringan hingga efek samping berat. Efek samping yang muncul mendorong pasien untuk tidak patuh dalam meminum OAT sehingga nantinya akan mempengaruhi hasil terapi pasien (Priyandani dkk., 2014). Selain itu, penggunaan OAT-KDT rentan terjadi masalah dosis yang terlalu rendah maupun dosis yang terlalu tinggi karena penggunaannya yang menyesuaikan berat badan pasien. Pemberian terapi tambahan lain karena adanya keluhan dari pasien perlu diperhatikan pemilihan obatnya, karena dapat mempengaruhi terapi atau memperburuk keadaan pasien (Tuegeh dkk., 2020). Interaksi obat-obat yang terjadi diantaranya antara golongan OAT rifamisin antara lain (rifampisin, rifabutin, dan rifapentin) dan beberapa kelas ARV antara lain protease inhibitor dan NNRTI serta terapi penyerta lainnya (Center of Disease Control and Prevention (CDC), 2013). Selain itu pemberian obat golongan PI (*Protease Inhibitor*) dengan rifampisin dapat mengurangi AUC, Cmin dan Cmax sebesar lebih dari 75% (Organization and Office, 2013). Sehingga, dari pemaparan tersebut, mendorong peneliti untuk melakukan studi terhadap profil penggunaan OAT serta identifikasi efek samping meliputi efek samping, interaksi dan permasalahan dosis yang tidak sesuai.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilaksanakan yaitu penelitian observasional dengan pengambilan data retrospektif dan dianalisis secara deskriptif. Penelitian secara observasional deskriptif berarti peneliti hanya melakukan pengamatan dan analisis data rekam medik pasien tanpa memberikan perlakuan kepada pasien. Pengambilan data yang dilakukan bersifat retrospektif karena data yang digunakan merupakan data rekam medik RS Universitas Airlangga Surabaya pada periode 1 Januari 2017 hingga 31 Desember 2020.

4.2 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah rekam medik kesehatan pasien HIV yang mengalami infeksi oportunistik TB di RS Universitas Airlangga Surabaya.

4.3 Jumlah dan Teknik Sampling

Sampel dalam penelitian ini yaitu rekam medik kesehatan pasien HIV dengan infeksi TB di Poli TB RS Universitas Airlangga Surabaya yang memenuhi kriteria inklusi dan dibatasi waktu (*Time Limited Sampling*) selama periode 1 Januari 2017 hingga 31 Desember 2020.

4.4 Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini yaitu rekam medik kesehatan pasien di poli TB dengan diagnosa HIV dengan infeksi TB yang memenuhi kriteria inklusi.

Kriteria inklusi sampel yaitu:

1. Usia lebih dari 18 tahun
2. Data RMK Pasien HIV-TB rawat jalan di Poli TB RS Universitas Airlangga Surabaya dan mendapatkan terapi obat antituberkulosis (OAT)

Kriteria eksklusi sampel yaitu:

1. Data RMK Pasien yang mana pasiennya dirujuk ke rumah sakit lain setelah mendapatkan satu kali kontrol/kunjungan
2. Data RMK Pasien HIV dengan diagnosis MDR-TB dari awal MRS
3. Data RMK Pasien HIV yang telah terkonfirmasi TB Pre XDR atau TB XDR

4.5 Instrumen Penelitian

E-SIM RSUA, form TB01, ikhtisar HIV/AIDS, dan lembar CFR (*case report form*).

4.6 Variabel Penelitian

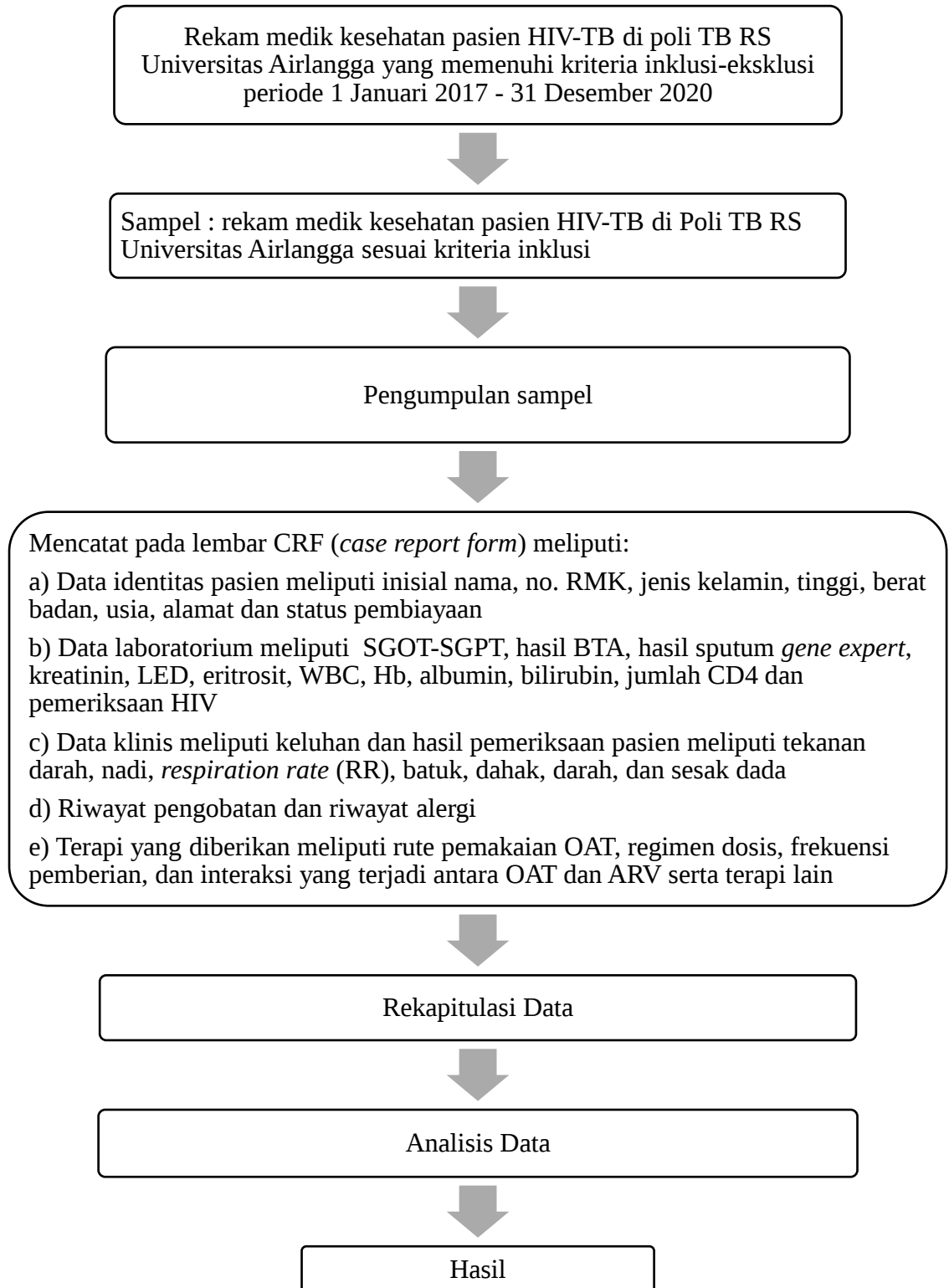
Variabel bebas dalam penelitian meliputi penggunaan antituberkulosis termasuk jenis obat, regimen dosis, frekuensi dan rute penggunaan. Variabel terikat meliputi interaksi obat, efek samping dan penyakit penyerta.

4.7 Definisi Operasional

1. Data rekam medik pasien meliputi nomor rekam medik, data identitas pasien serta data terkait infeksi tuberkulosis pasien meliputi data klinik, data laboratorium, riwayat pengobatan, dan terapi obat yang diberikan.
2. Data identitas pasien meliputi inisial nama pasien, no. RMK, jenis kelamin, tinggi, berat badan, usia, tempat tinggal dan status pembiayaan pasien.
3. Pasien yang dimaksudkan adalah pasien HIV terdiagnosis tuberkulosis dengan usia lebih dari 18 tahun dan mendapatkan terapi antituberkulosis.
4. Data klinik adalah gejala dan keluhan yang dirasakan pasien. Data klinik diperoleh dari pemeriksaan secara fisik meliputi nadi, tekanan darah, dan *respiration rate* (RR). Serta keluhan yang dicatat pada data klinik meliputi batuk (dahak/darah) dan sesak.
5. Data labolatorium meliputi hasil pemeriksaan SGOT-SGPT, BTA, sputum *gene expert*, kadar kreatinin, Hb, eritrosit, dan LED. Jika ada pemeriksaan lain seperti WBC, kadar albumin, bilirubin, jumlah CD4, dan pemeriksaan HIV dapat dicantumkan pada lembar CRF.
6. Efek samping obat yaitu efek yang tidak diinginkan serta mengganggu atau memperparah kondisi pasien setelah penggunaan obat.
7. Interaksi obat adalah interaksi antara OAT (obat antituberkulosis) dengan terapi obat lain yang dapat mempengaruhi terapi tuberkulosis atau menurunkan efektifitas terapi obat lain.
8. *Drug Related Problem* (DRP) yaitu kejadian yang tidak diinginkan yang berpotensi atau secara nyata mempengaruhi terapi yang diinginkan, meliputi efek samping yang tidak diinginkan, dosis terlalu tinggi atau rendah, dan interaksi antar obat.
9. Dosis yaitu kadar obat antituberkulosis yang diberikan kepada pasien TB-HIV.
10. Lama pemberian yaitu jangka waktu pemberian obat yang diberikan kepada pasien TB-HIV yaitu kurang lebih 6 bulan terapi.

11. Frekuensi yaitu jumlah pemberian OAT kepada pasien HIV tiap harinya.
12. Rute obat antituberkulosis yaitu cara pemberian OAT kepada pasien meliputi oral dengan tablet FDC atau kombipak

4.8 Kerangka Operasional



Gambar 4. 1 Skema Kerangka Operasional

4.9 Prosedur Pengumpulan Data

1. Melihat daftar pasien HIV-TB di bagian rekam medik RS Universitas Airlangga Surabaya yang teregistrasi mulai tanggal 1 Januari 2017 – 31 Desember 2020
2. Mengumpulkan dan memilih data rekam medik kesehatan yang memenuhi kriteria inklusi
3. Data yang diambil berupa riwayat terapi pasien saat rawat jalan
4. Mencatat sampel terpilih pada CRF (*Case Report Form*) meliputi:
 - 1) No. RMK, tanggal masuk dan keluar rumah sakit (MRS dan KRS), tanggal kontrol, dan identitas pasien
 - 2) Keluhan dan diagnosis
 - 3) Riwayat penyakit, riwayat alergi dan riwayat obat
 - 4) Profil pengobatan
 - 5) Data klinik dan data laboratorium
5. Melakukan rekapitulasi dan pengolahan data
6. Membuat bahasan tentang profil terapi OAT dan analisis data

4.10 Pengolahan dan Analisis Data

1. Data RMK yang dipindahkan pada CRF (program microsoft excel)
2. Analisis secara deskriptif mengenai demografi pasien HIV-TB, OAT yang sering digunakan pasien, regimen OAT, serta permasalahan yang mungkin terjadi terkait efek samping, kesesuaian pemilihan OAT serta dosisnya
3. Data-data yang diperoleh ditampilkan berupa diagram atau tabel

4.11 Uji Kelaikan Etik

Penelitian ini telah dinyatakan laik etik oleh Komite Etik Penelitian RS Universitas Airlangga ditunjukkan melalui surat keterangan laik etik No. 141/KEP/2021 (Lampiran 1).

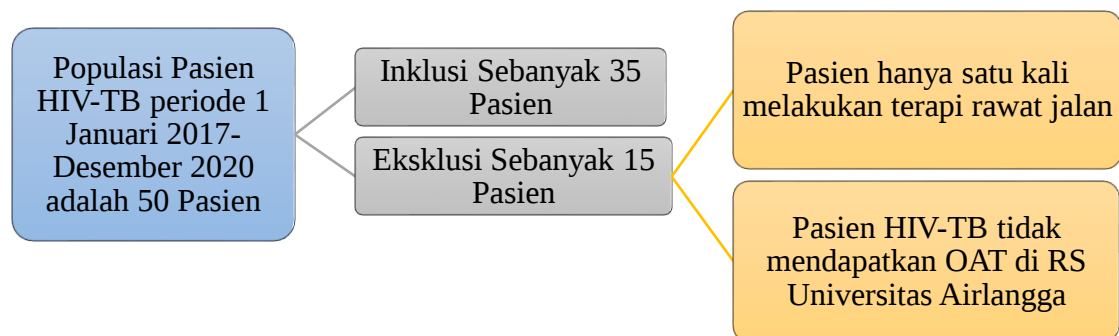
BAB V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilaksanakan di ruang rekam medik RS Universitas Airlangga Surabaya dalam rentan waktu pelaksanaan pada Bulan April hingga Juni 2021 dan telah dinyatakan laik etik oleh Komite Etik Penelitian RS Universitas Airlangga ditunjukkan melalui surat keterangan laik etik No. 141/KEP/2021. Hasil penelitian serta pembahasan meliputi:

5.1 Demografi Pasien

Data demografi pasien meliputi jenis kelamin, usia, berat badan, tingkat pendidikan, status pembiayaan, faktor risiko HIV, status pernikahan dan pekerjaan. Dari penelitian yang telah dilaksanakan di Poli TB RS Universitas Airlangga periode Januari 2017 hingga Desember 2020 diperoleh data rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 35 pasien serta sebanyak 15 data rekam medik dieksklusikan, sesuai dengan gambar 5.1.

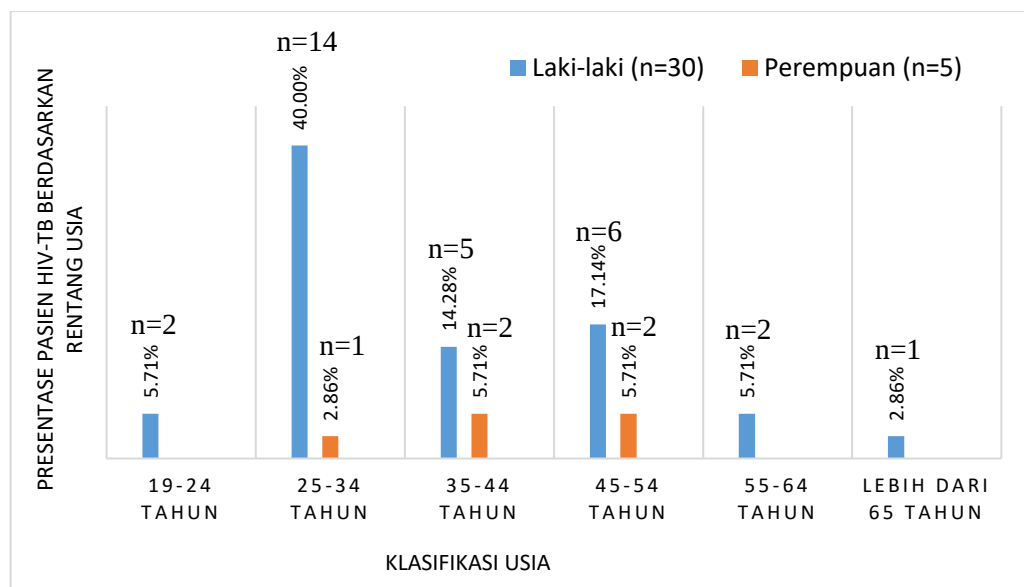


Gambar 5. 1 Inklusi-eksklusi pasien HIV-TB

Tiga puluh lima rekam medik tersebut terdiri dari 30 pasien laki-laki (85,71%) dan 5 pasien merupakan wanita (14,29%) sesuai gambar 5.2. Berdasarkan Vetreany Simmora (2010) dalam Qiyam dkk (2020), menyatakan kasus TB dengan jenis kelamin pria lebih banyak dibandingkan perempuan karena beberapa faktor risiko seperti kebiasaan merokok dan mengkonsumsi alkohol. Penelitian lain menyatakan, laki-laki lebih rentan terkena infeksi TB karena berkaitan dengan kebiasaan merokok, sehingga menyebabkan sistem imunitas saluran pernafasan menjadi mudah untuk terinfeksi. Asap dari rokok yang masuk kedalam saluran pernafasan menyebabkan gangguan pada sistem imunitas saluran pernafasan berupa kerusakan mukosiliar dan respon terhadap antigen menjadi menurun. Hal ini menyebabkan saluran pernafasan lebih mudah untuk terkena tuberkulosis paru. Kebiasaan laki-laki yang sering beraktivitas lebih banyak diluar dapat menjadi faktor pemicu tuberkulosis paru dan berpengaruh terhadap imunitas (Qiyaam dkk., 2020).

Selain itu, pada penelitian Horton, laki-laki kurang mencari atau mengakses perawatan TB dibanyak tempat. Kelompok laki-laki merupakan kelompok berisiko tinggi yang kurang terlayani (Horton *et al.*, 2016).

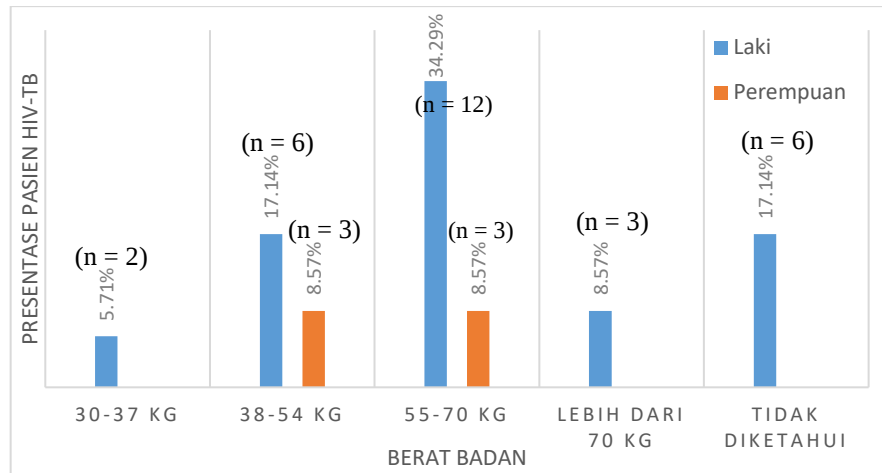
Usia pasien HIV-TB yang menjalani terapi rawat jalan di RS Universitas Airlangga dalam periode Januari 2017 hingga Desember 2020 yaitu dari rentang usia 20 tahun hingga 70 tahun. Usia pasien terbanyak yaitu pada rentang 25-34 tahun sebanyak 15 pasien (42,86%), sesuai pada gambar 5.2. Pada penelitian Zhang 2020 menyebutkan usia 21 hingga 60 tahun berisiko HIV karena berkaitan dengan aktivitas seksual dan risiko penggunaan obat (Zhang *et al.*, 2020).



Gambar 5. 2 Diagram Distribusi Pasien HIV-TB Berdasarkan Rentang Usia (Bappenas, 2018)

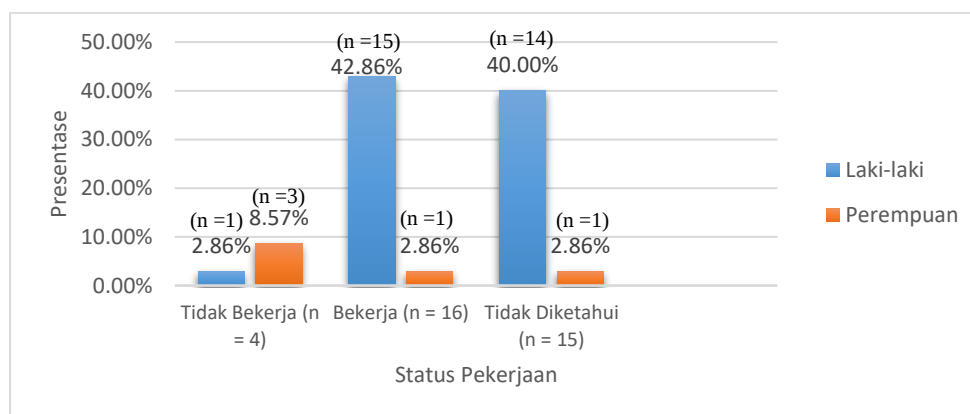
Pada Gambar 5.2, klasifikasi usia ini dibagi menjadi 6 kelompok usia, 19-24 tahun merupakan kelompok usia muda, 25-34 tahun merupakan usia pekerja awal, 35-44 tahun merupakan kelompok paruh baya, 45-54 tahun merupakan kelompok pra-pensiun, 55-64 tahun merupakan kelompok pensiun dan lebih dari 65 tahun adalah kelompok lanjut usia (Bappenas, 2018). Sebanyak 71,42% dari total kasus terjadi pada pasien dengan usia produktif (19-44 tahun). Usia produktif mempunyai mobilitas yang tinggi sehingga risiko terpapar bakteri TB menjadi lebih besar. Selain itu, usia produktif juga mempunyai risiko penularan lebih besar karena interaksi dengan orang lain semakin sering (Mulyani dkk., 2019).

Berdasarkan klasifikasi berat badan, disajikan dalam gambar 5.3. Gambar 5.3 merupakan berat badan pasien ada saat menerima OAT. Data mengenai berat badan ini sebagai acuan untuk menentukan banyaknya dosis OAT yang diterima oleh pasien.



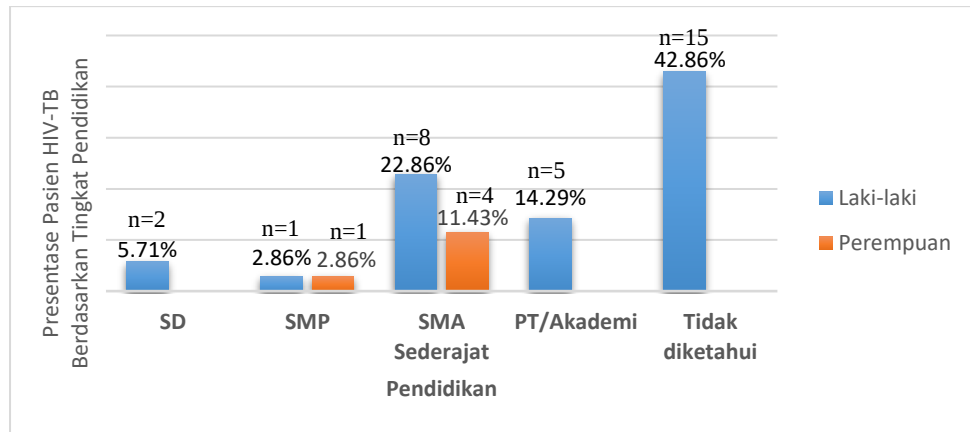
Gambar 5. 3 Distribusi Berat Badan Pasien HIV-TB

Dari data rekam medis tersebut, diketahui dari segi pekerjaan, terdapat 4 pasien yang tidak bekerja (11,43%), 16 pasien bekerja (45,71%), dan 15 pasien tidak diketahui (42,86%), sesuai gambar 5.4. Usia produktif dan kelompok pekerja mempunyai kemungkinan lebih besar terpapar kuman TB (Mulyani dkk., 2019).



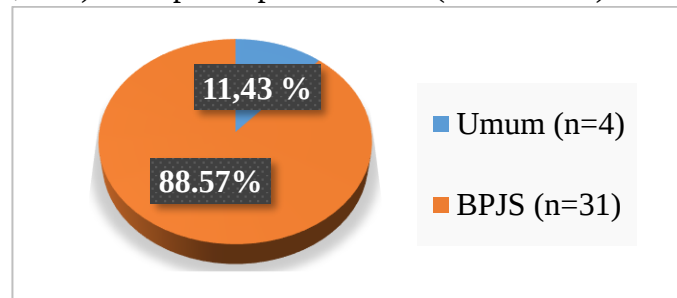
Gambar 5. 4 Diagram Distribusi Pasien HIV-TB Berdasarkan Status Pekerjaan

Tingkat pendidikan mempengaruhi penyebaran penyakit. Melalui tingkat pendidikan yang lebih baik, diharapkan dapat mengurangi penyebaran penyakit. Masyarakat lebih paham mengenai transmisi suatu penyakit, salah satunya HIV yang dapat menyebabkan mortalitas (kematian) yang tinggi pada penderitanya (Kemenkes RI, 2014). Dari penelitian yang telah dilakukan, presentase pasien yang menderita HIV-TB tertinggi yaitu pada tingkat pendidikan SMA sederajat yaitu sebanyak 11 pasien (31,43%), sesuai gambar 5.5.



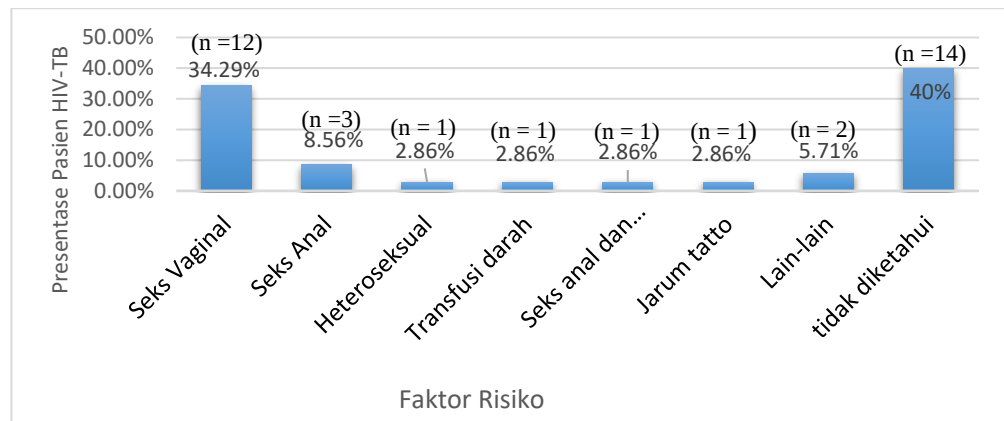
Gambar 5. 5 Diagram Distribusi Pasien HIV-TB Berdasarkan Tingkat Pendidikan

Status pembiayaan pasien, antara lain 4 pasien (11,43%) dengan pembiayaan umum sedangkan 31 pasien (88,57%) merupakan peserta BPJS (Gambar 5.6).



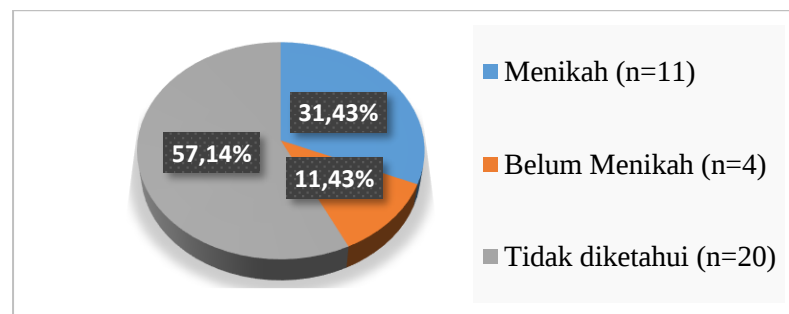
Gambar 5. 6 Diagram Distribusi Pasien HIV-TB Berdasarkan Status Pembiayaan

Berdasarkan data distribusi faktor risiko HIV, sebanyak 16 pasien diketahui faktor risiko penyebab HIV, sedangkan 14 pasien tidak diketahui. Faktor risiko berkaitan dengan meningkatnya tingkat kejadian HIV. HIV sendiri menular melalui tiga cara, yaitu lewat seksual, parenteral dan perinatal. Transmisi melalui hubungan seksual baik anal maupun vaginal merupakan transmisi yang paling umum (Wells *et al.*, 2017). Dari faktor risiko yang diketahui, risiko penularan HIV terbanyak yaitu pada saat hubungan seks melalui vaginal (34,29%), disusul presentase terbanyak kedua yaitu hubungan seksual melalui anal (8,56%) serta faktor risiko lainnya seperti hubungan heteroseksual (2,86%), transfusi darah (2,86%), penggunaan jarum tato (2,86%) dan lain-lain sebesar 5,71% (misalnya : penggunaan pisau cukur), sesuai dengan gambar 5.7.



Gambar 5. 7 Diagram Distribusi Faktor Risiko

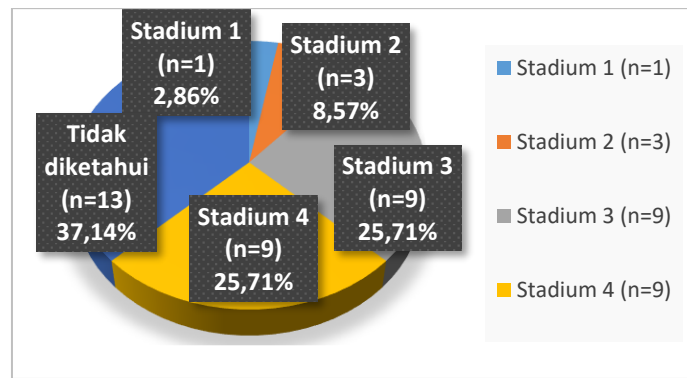
Berdasarkan distribusi status pernikahan pasien, dari data yang diketahui, 31,43% pasien sudah menikah, dan sebanyak 11,43% pasien belum menikah. Besarnya presentase pasien yang belum menikah dibanding dengan pasien yang sudah menikah, serta faktor risiko terbesar adalah hubungan seksual melalui vagina, memungkinkan pasien dapat menularkan dari pasangan resminya (suami-istri), sesuai dengan gambar 5.8.



Gambar 5. 8 Diagram Distribusi Pasien HIV-TB Berdasarkan Status Pernikahan

Berdasarkan stadium klinis dan riwayat koinfeksi pasien HIV-TB, stadium 1 merupakan kondisi asimtomatis, sedangkan stadium 4 merupakan tahap akhir dari infeksi HIV yang ditandai dengan terjadinya berbagai jenis infeksi oportunistik dan jumlah CD 4 kurang dari 200 sel/ μ L (WHO, 2007).

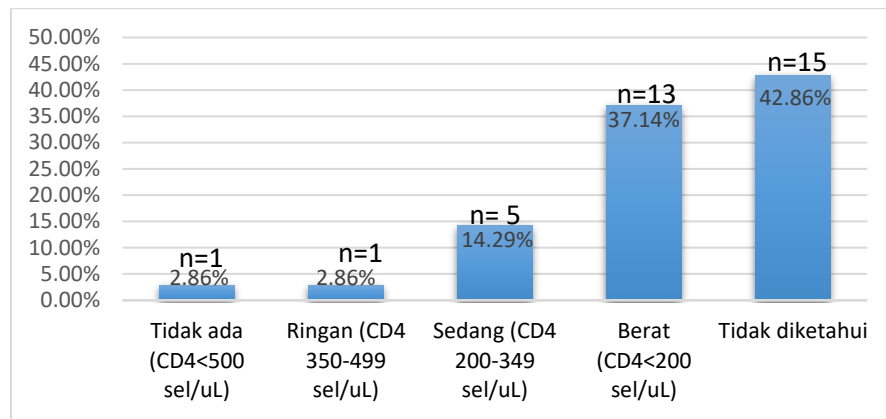
Dari penelitian ini, 22 rekam medis (62,86%) diketahui status stadium HIV-nya. Stadium 3 dan 4 merupakan stadium terbanyak yang diketahui pada saat terdeteksi kondisi HIV-TB, yaitu masing-masing sebesar 25,71% sesuai dengan gambar 5.9. Semakin bertambah stadium HIV pasien, maka kesempatan untuk terkena infeksi oportunistik semakin besar. Tuberkulosis (TB) sering terjadi pada pasien HIV pada stadium 3 dan 4 (Kemenkes RI, 2014). Pada stadium 3 dan 4 risiko terkena TB empat kali lebih besar daripada stadium 1 dan 2 (Karima *et al.*, 2017).



Gambar 5. 9 Diagram Distribusi Stadium Pasien HIV-TB

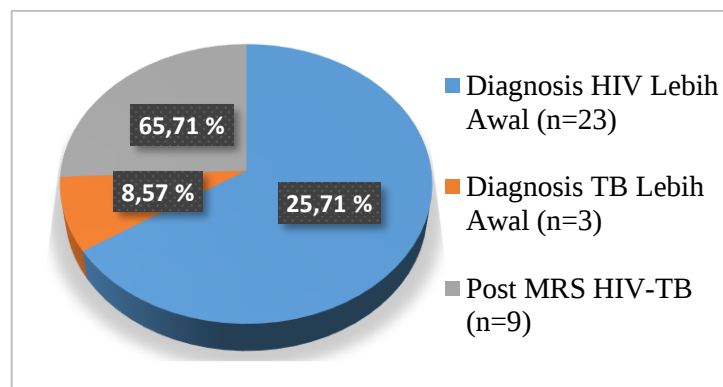
Nilai CD4 normal pada manusia yaitu diatas 500 sel/mikroliter (Mulyani dkk., 2019). CD4 digunakan sebagai parameter untuk mengukur imunodefisiensi. Jumlah CD4 yang rendah menandakan seseorang lebih rentan terkena infeksi dan kesempatan terjadi infeksi oportunistik lebih besar. Penurunan CD4 disebabkan oleh kematian CD4 sehingga terjadi infeksi akut (Ladyani and Kiristianingsih, 2019). Jumlah CD4 yang rendah menunjukkan kondisi klinis TB lebih parah seperti dari hasil sputum BTA positif dan kondisi sindroma wasting (Balcha *et al.*, 2013). Pada penelitian ini, jumlah CD4 awal yang terdeteksi pada pasien, yaitu sebanyak 13 pasien (37,14%) mengalami imunodefisiensi berat, 5 pasien (14,29%) mengalami imunodefisiensi sedang dan 1 pasien (2,86%) mengalami imunodefisiensi ringan serta 1 pasien (2,86%) tidak ada status imunodefisiensi, sesuai dengan gambar 5.10. Jumlah CD4 pada individu berfluktuasi. Namun, pemantauan nilai CD4 dapat digunakan sebagai acuan pemberian ARV maupun penggantian obat (Kemenkes RI, 2014). Status imunodefisiensi “tidak ada” menunjukkan bahwa tidak terjadi imunodefisiensi pada pasien karena jumlah CD4 lebih dari 500 sel/mikroliter. Sedangkan 15 pasien (42,86%) dengan status imunodefisiensinya “tidak diketahui” karena kurangnya data dan hal ini menjadi keterbatasan data dalam penelitian ini.

Selain itu, jumlah CD4 pada pasien HIV-TB digunakan sebagai dasar untuk inisiasi ARV. Pemberian ARV yang terlalu awal pada pasien TB-diagnosis baru HIV berkaitan dengan risiko kematian. risiko lainnya yaitu terjadi IRIS (*Immune reconstitution inflammatory syndrome*). IRIS terjadi pada pasien HIV dan baru terdiagnosa TB atau pasien tidak terdiagnosa TB namun menerima efektif ARV. Waktu yang optimal memulai ARV pada pasien HIV-TB tanpa melihat CD4-nya yaitu 8 minggu pertama setelah memulai pengobatan OAT dan ARV dimulai dalam 2 minggu pertama pada pasien dengan jumlah CD4 kurang dari 50 sel/mikroliter (Manosuthi *et al.*, 2016).



Gambar 5. 10 Diagram Distribusi Pasien Berdasarkan Status Imunodefisiensi

Selain itu, dari penelitian didapatkan status koinfeksi dari pasien HIV-TB. Sebanyak 23 pasien (65,71%) sudah menderita HIV lebih awal daripada tuberkulosis. Sebanyak 3 pasien (8,57%) terdiagnosis tuberkulosis lebih dahulu daripada HIV-nya, serta 9 pasien (25,71%) merupakan pasien post MRS HIV-TB, sesuai dengan gambar 5.11. Adanya data mengenai awal mula terdiagnosis HIV terlebih dahulu maupun tuberkulosis dapat dijadikan patokan mengenai strategi OAT maupun ARV (Kemenkes RI, 2019).



Gambar 5. 11 Diagram Riwayat Koinfeksi HIV-TB

5.2 Gejala dan Tanda Klinis TB Positif Pasien HIV/TB

Gejala klinis TB yang dirasakan oleh pasien saat rawat jalan di poli TB dapat dilihat pada tabel V.1. Gejala klinis yang paling banyak dirasakan adalah batuk yang berkepanjangan, yaitu 27,72% atau sebanyak 28 pasien dari 35 pasien dan sesak nafas sebanyak 22 pasien (21,78%). Penelitian ini didukung oleh penelitian Widyastuti, keluhan sesak, batuk berdarah dan berdarah adalah keluhan yang paling banyak ditemukan baik pada kasus TB primer maupun *relaps* (Widyastuti dkk., 2019). Sesak yang muncul pada pasien TB karena adanya defek restriksi fungsi ventilasi paru serta terganggunya pertukaran gas. Obstruksi jalan napas juga terjadi karena kavitas yang

menghalangi jalan napas (Adane *et al.*, 2013). Pada pasien TB ekstra paru juga mengeluhkan nyeri dada. Nyeri dada disebabkan adanya pleuritik tuberkulosa yang mengakibatkan iritasi pada pleura dan nyeri dada di setiap pergerakan pleura (Hussain, 2016).

Setiap pasien dapat mengalami lebih dari 1 gejala klinis. Misalnya, pada rekam medis IS (No. RMK 0000069***), gejala klinis yang dilaporkan saat melakukan kontrol seperti batuk (23,07%), sesak (15,38%), dan demam (15,38%). Selain itu juga terdapat rasa mual, berat badan turun, keringat malam disertai turunnya nafsu makan (lampiran 1).

Tabel V. 1 Gejala Klinis TB Positif Pasien HIV/TB

Gejala Klinis	Jumlah Pasien	Presentase (%)
Batuk yang berkepanjangan	28	26,17
Sesak Nafas	22	20,56
Nafsu makan turun	15	14,02
Demam	13	12,15
Berat badan turun	11	10,28
Benjolan pada leher	9	8,41
Nyeri dada	6	5,61
Keringat Malam	2	1,87
Batuk berdarah	1	0,93

Keterangan Tabel V.1 :

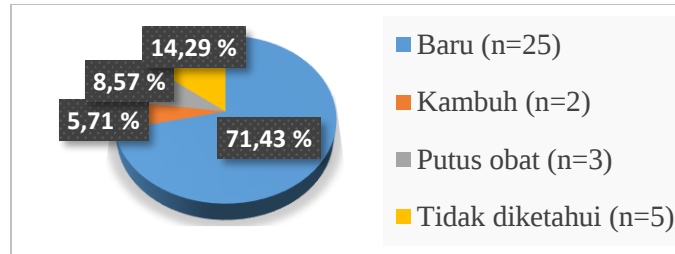
- (1)Seorang Pasien dapat mengalami lebih dari satu gejala klinis Penanda Tuberkulosis
- (2)Masing-masing presentase tanda dan gejala klinis pasien dihitung dari jumlah pasien dengan gejala tertentu dibanding jumlah kejadian gejala klinis TB positif

5.3 Klasifikasi Penyakit TB

5.3.1 Klasifikasi TB berdasarkan riwayat sebelumnya

Gambar 5.12, berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, sebanyak 25 pasien (71,43%) merupakan pasien TB baru, 2 pasien (5,71%) masing-masing adalah pasien kambuh dan 3 (8,57%) pasien putus obat (*lost to follow up*) dan 5 pasien (14,29%) tidak diketahui riwayat TB sebelumnya, karena pada rekam medik pasien tidak dituliskan, hal ini menjadi keterbatasan dalam penelitian ini. Data tentang riwayat TB sebelumnya dari pasien, dapat digunakan untuk menentukan regimen terapi yang diberikan. Kategori 1

diberikan pada pasien baru seperti: pasien TB paru yang terkonfirmasi secara bakteriologis, TB paru yang terdiagnosis klinis dan pasien TB ekstra paru. Sedangkan kategori 2 diberikan kepada pasien kambuh, pasien gagal pengobatan dengan panduan kategori 1, pasien kembali setelah putus obat (*lost to follow up*) (Kemenkes, 2016).



Gambar 5. 12 Diagram Distribusi Riwayat TB Pasien Sebelumnya

Faktor risiko terjadinya kekambuhan antara lain ketidakaturan obat, resistensi obat awal, merokok dan alkoholisme. Jenis kelamin dan berat badan secara signifikan mempengaruhi berat kekambuhan (Azhar, 2012). Jenis kelamin laki-laki mempunyai risiko kekambuhan lebih tinggi daripada perempuan (Zong *et al.*, 2018). Namun pada penelitian ini, 2 pasien kambuh masing-masing adalah laki-laki dan perempuan. Selain itu, kurangnya gizi pada orang dewasa mempengaruhi kondisi fisik dan daya tahan tubuh pasien sehingga kepekaan terhadap infeksi semakin meningkat. Kurangnya pasokan kalori, protein maupun zat besi dapat mengakibatkan risiko kekambuhan TB paru meningkat (Widyastuti dkk., 2019).

5.3.2 Klasifikasi TB Berdasarkan Lokasi Anatomi

Berdasarkan lokasi anatominya, tuberkulosis terbagi menjadi TB paru dan TB ekstra paru (Cahyawati, 2018). Dari penelitian yang telah dilakukan, diketahui pasien dengan TB paru sebanyak 18 pasien (51,43%), pasien dengan TB ekstra paru sebanyak 1 pasien (2,86%) dan pasien dengan TB paru-ekstra paru sebanyak 16 pasien (45,71%). Jenis TB ekstra paru yang terjadi pada pasien rawat jalan di RS Universitas Airlangga antara lain TB kelenjar, milier, pleuritis, pleura, *bone and joint*, laring trakea bronkus, peritonitis, dan TB kulit dan jaringan subkutan, sesuai dengan tabel V.2.

Tabel V. 2 Klasifikasi TB Berdasarkan Lokasi Anatomi

Klasifikasi TB	Jumlah (n=35)	Jumlah (%)
TB Paru	18	51,43
TB Paru+Pleuritis TB	4	11,43
TB Paru + TB Kelenjar	3	8,57

Lanjutan **Tabel V.2**

Klasifikasi TB	Jumlah (n=35)	Jumlah (%)
TB Paru + TB Milier	2	5,71
TB Laring Trakea Bronkus	2	5,71
TB Kelenjar	1	2,86
TB Paru+ TB Meningitis	1	2,86
TB Paru+ TB Milier+ TB Pleuritis	1	2,86
TB Paru+ TB Limfadenopati+ TB Pleura	1	2,86
TB Limfadenopati + TB Bone Joint	1	2,86
TB Paru + TB Peritonitis+ TB Limfadenitis + TB Bone and Joint + TB Kulit dan jaringan subkutan	1	2,86

5.4 Infeksi Oportunistik dan Penyakit penyerta lainnya

Beberapa infeksi oportunistik selain TB yang dialami oleh 35 pasien HIV-TB ditampilkan pada tabel V.3. Infeksi oportunistik selain TB terbanyak yaitu Candidiasis oral, yaitu sebanyak 7 pasien (20,00%). Candidiasis oral merupakan salah satu infeksi oportunistik yang sering ditemui pada penderita HIV yang disebabkan oleh penurunan jumlah CD4. Pada pasien HIV dengan candidiasis oral, maka risiko berkembang 2,5 kali lebih besar menjadi AIDS daripada pasien HIV tanpa candidiasis oral. Infeksi yang disebabkan oleh *Candida albicans* berada dalam rongga mulut non-patogen berubah menjadi hifa yang patogenik. Perubahan dari kondisi non-patogen menjadi patogen disebabkan disfungsi imun. Gangguan pada polimorfonuklear mengakibatkan kerentanan infeksi sistemik dan gangguan imunitas seluler yang diatur oleh sel-T CD4 yang mengurangi perlindungan infeksi mukosa (Putranti *et al.*, 2018). Selain itu, juga terdapat infeksi oportunistik lainnya seperti candidiasis faring, PCP, cytomegalovirus, dan pneumonia. Sebanyak 22 pasien tidak diketahui infeksi oportunistik lainnya (tabel V. 3).

Tabel V. 3 Infeksi Oportunistik Selain Tuberkulosis

Infeksi Oportunistik (IO) Lain	Jumlah (n=35)	Presentase (%)
Tidak terdapat IO selain TB	22	62,86
Candidiasis Oral	7	20,00
PCP (Pneumocystic Carii Pneumonia)	2	5,71
Cytomegalovirus Disease	2	5,71

Lanjutan **Tabel V.3**

Infeksi Oportunistik (IO) Lain	Jumlah (n=35)	Presentase (%)
Candidiasis Faring	1	2,86
Candidiasis + Pneumonia	1	2,86

Keterangan : Infeksi Oportunistik selain TB yang terbanyak yaitu candidiasis oral sebanyak 20,00 %.

Selain adanya infeksi oportunistik berupa infeksi, pasien juga mengalami penyakit lain saat melakukan pengobatan rawat jalan, diantaranya lymphoma non-hodgin, DIH (*Drug Induced Hepatitis*), pruritis, cystitis, pneumothorax, dan lain-lain sesuai yang disajikan dalam tabel V.4. Sebanyak 28 pasien tidak diketahui penyakit penyerta non infeksi, dapat dikatakan bahwa kondisi pasien HIV-TB rawat jalan dalam kondisi yang lebih stabil.

Tabel V. 4 Penyakit Penyerta Lain Non-Infeksi Oportunistik

Penyakit Penyerta Lain	Jumlah (n=35)	Presentase (%)
Tidak terdapat Penyerta lain non infeksi oportunistik	28	80,00
Lymphoma non-hodgin	1	2,86
DIH	1	2,86
Pruritus	1	2,86
Cystitis	1	2,86
Pneumotorax	1	2,86
Collitis + Dispepsia	1	2,86
Carcinoma in situ bronchus and lung + Trombositopenia	1	2,86

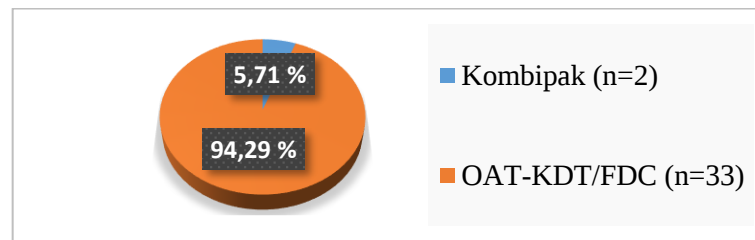
5.5 Profil Penggunaan OAT

OAT akan diberikan kepada pasien TB yang sensitif maupun pasien TB-RO (TB resisten obat). Pengobatan TB sensitif dalam bentuk paket dan satu paket untuk satu pasien TB. Paket TB sensitif antara lain paket dalam bentuk FDC sebagai paket terapi utama dan paket OAT kombipak apabila terdapat efek samping sehingga perlu selektif memilih OAT yang diberikan pada pasien. Sedangkan pasien TB-RO diberikan OAT lini kedua dilengkapi dengan OAT lini pertama yang masih sensitif (Kemenkes, 2016). Terdapat 1 pasien dalam penelitian ini, pada akhir pengobatan terdeteksi TB-RR (TB resistensi rifampisin) yaitu rekam medik VI. Sehingga pengobatan TB rekam medik VI

dilanjutkan dengan regimen TB MDR. OAT pasien HIV-TB meliputi jenis, kategori OAT yang digunakan pasien HIV TB rawat jalan di RS Universitas Airlangga.

5.5.1 Jenis Obat Antituberkulosis

Terdapat 2 jenis tablet OAT yaitu kombipak dan OAT-KDT atau FDC. Paket kombipak merupakan paket obat lepas yang terdiri dari isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol. OAT-KDT atau FDC merupakan OAT paket kombinasi dosis tetap dan digunakan sesuai dengan berat badan pasien. Paket OAT KDT/FDC merupakan paket pengobatan utama, dan apabila terjadi efek samping atau tidak sesuai dengan pasien maka dapat digunakan OAT bentuk kombipak (Kemenkes RI, 2016). Distribusi penggunaan jenis OAT pada pasien pada saat pertama kali rawat jalan dan mendapatkan terapi OAT di RS Universitas Airlangga disajikan pada gambar 5.13.



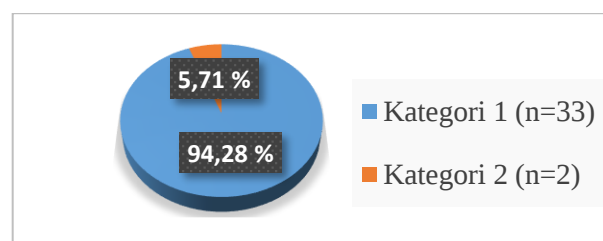
Gambar 5. 13 Diagram Distribusi Jenis OAT

Pada gambar 5.13, jumlah pasien yang menggunakan jenis OAT kombipak sebanyak 2 pasien (5,71%), sedangkan pasien yang menggunakan OAT-KDT/FDC sebanyak 33 pasien (94,29%). Data tersebut merupakan data awal pasien saat menerima OAT rawat jalan, sehingga pada proses perjalanan terapi, jenis OAT tersebut dapat berubah sesuai dengan kondisi masing-masing individu. Penggunaan OAT jenis FDC lebih banyak dipilih daripada OAT kombipak karena FDC lebih menguntungkan. Dosis OAT disesuaikan dengan berat badan sehingga lebih menjamin efektifitas obat dan dapat mengurangi efek samping. Selain itu, penggunaan FDC mengurangi risiko terjadinya resistensi obat dan tingkat kepatuhannya lebih besar, karena tablet OAT yang diminum lebih sedikit dibandingkan tablet kombipak. Penggunaan OAT tunggal mempunyai risiko besar muncul efek samping yang lebih besar dan jumlah tablet yang diminum lebih banyak sehingga mempengaruhi kepatuhan pasien, dan kemudian dapat mempengaruhi kesembuhan pasien. Berdasarkan penelitian, efek samping obat lebih banyak muncul pada OAT Kombipak daripada jenis FDC (Al-shaer *et al.*, 2017). Sedangkan penelitian lain menyebutkan penggunaan OAT FDC lebih nyaman untuk pasien karena konsumsi pil dengan jumlah lebih sedikit, efek samping gastrointestinal lebih ringan, dan menyederhanakan manajemen farmasi (Lima *et al.*, 2017).

Data 33 pasien yang menerima OAT FDC pada satu bulan pertama rawat jalan, 1 pasien diantaranya berubah jenis OAT-nya dari OAT FDC menjadi kombipak. Hal ini terjadi pada rekam medis dengan inisial S (No.RMK 0000125***). Pada rekam medis pasien inisial S (No.RMK 0000125***) mengalami post MRS dengan DIH (*Drug Induced Hepatitis*), kadar SGOT/SGPT antara lain 188/228 u/L. Hapatotoksisitas yang terjadi masuk dalam kategori derajat sedang, yaitu SGPT 5-10 kali batas atas normal (Wesnawa and Kusmiati, 2019). Dalam kasus ini, pemberian OAT dihentikan sementara. Kemudian saat pasien datang lagi untuk kontrol dan kadar SGPT yang dilaporkan yaitu sebesar 41 u/L, sehingga pasein tersebut hanya diberikan paket OAT kombipak. OAT kombipak yang diberikan yaitu ethambutol 1200 mg. Pemberian obat tersebut tidak menimbulkan keluhan bagi pasien. Kemudian pasien diresepkan lagi OAT kombipak berupa rifampisin 600 mg sejumlah 6 tablet untuk 2 minggu serta rifampisin 300 mg per harinya sejumlah 2 tablet. Selain itu, juga diresepkan ethambutol 1000 mg. Dari regimen tersebut, pasien merasakan keluhan seperti badan terasa panas, tangan kemerahan dan bengkak. Sehingga dari kasus tersebut, rifampisin dihentikan dan diberikan kombipak dengan regimen isoniazid 300 mg, ethambutol 250 mg, streptomisin 1 gram. Rifampisin dan pirazinamid tidak diberikan karena kedua obat menimbulkan gangguan fungsi hati, sebagaimana yang terjadi pada pasien ini. Terapi yang diterima oleh rekam medik pasien inisial S (No.RMK 0000125***) dari awal hingga terakhir pengobatan (sekitar 10 bulan), yaitu isoniazid 300 mg dan ethambutol 1000 mg dan streptomisin 1000 mg. kemudian, 10 bulan selanjutnya diberikan isoniazid dan ethambutol (2HES/10HE). Pemberian terapi yang diberikan kepada pasien inisial S (No.RMK 0000125**) sesuai dengan regimen pasien TB dengan DIH dengan 1 OAT hepatotoksik dari WHO dan KEMENKES RI.

5.5.2 Kategori Antituberkulosis

Terapi OAT usia dewasa terdapat 2 kategori OAT, yaitu kategori 1 dengan regimen 2(RHZE)/4(HR)3) dan kategori 2 dengan regimen 2((HRZE)S)/(HRZE)/5(HR)3E3). Penggunaan OAT kategori 1 dan 2 pada pasien HIV-TB rawat jalan di RS Universitas Airlangga ditampilkan dalam gambar 5.14.



Gambar 5. 14 Diagram Distribusi Kategori OAT

Pada gambar 5.14, terdapat 33 pasien (94,28%) yang mendapatkan OAT kategori 1 dan 2 pasien mendapatkan kategori 2 (5,71%). Dari data tersebut, diketahui 2 pasien (5,71%) masing-masing adalah pasien kambuh, 3 (8,57%) pasien putus obat (*lost to follow up*). Sesuai dengan pedoman pengendalian tuberkulosis dalam PMK RI No 67 tahun 2016, kategori 1 diberikan pada pasien baru seperti: pasien TB paru yang terkonfirmasi secara bakteriologis, TB paru yang terdiagnosis klinis, dan pasien TB ekstra paru. Sedangkan kategori 2 diberikan kepada pasien kambuh, pasien gagal pengobatan dengan panduan kategori 1, pasien kembali setelah putus obat (*lost to follow up*). Pada penelitian ini, terdapat 3 pasien yang mendapatkan kategori 2, bukan 5 pasien. 3 pasien putus obat tidak mendapatkan OAT kategori 2, karena pasien tersebut putus obat kurang dari 2 bulan. Informasi mengenai hasil BTA saat putus obat tidak ada, namun total dosis pengobatan yang diterima sebelumnya kurang dari 5 bulan sehingga dalam kasus ini, tetap dilanjutkan dosis kategori 1 yang tersisa sampai seluruh dosis terpenuhi. Kasus ini terjadi pada rekam medis inisial JA (No. RMK 0000058***), HBH (No. RMK 0000131***), dan EA (No. RMK 0000116***). Hal ini sesuai dengan pedoman penanggulangan tuberkulosis dalam PMK RI No 67 tahun 2016. Selain itu, 1 pasien yang mendapatkan OAT kategori 2, namun status riwayat pasien TB paru baru-meningitis. Hal ini dikarenakan TB meningitis dikelompokkan dalam kasus TB ekstra paru berat dan mengancam nyawa. Prinsip pemberian terapi pada pasien TB meningitis dengan mempertimbangkan seberapa efektif kemampuan bakterisidal serta penetrasi ke dalam *blood brain barrier* (BBB). Isoniazid dan pirazinamid mempunyai berat molekul kecil dan keterikatan dengan protein plasma rendah sehingga lebih mudah masuk ke dalam *blood brain barrier* (BBB). Streptomisin mudah menembus sawar darah saat terjadi peradangan meningeal, sehingga juga diberikan pada kasus TB meningitis (Kemenkes RI, 2019). Kasus ini terjadi pada pasien rekam medis NS (No. RMK 0000062***).

Distribusi penggunaan OAT pada pasien HIV dengan infeksi oportunistik TB pada saat pertama kali mendapatkan terapi rawat jalan, sesuai yang disajikan dalam tabel V.5. Sebanyak 33 pasien (94,28%) pada saat rawat jalan menerima terapi fase intensif FDC 2RHZE 150/75/400/275 mg. Sebanyak 2 pasien (5,71%) mendapatkan fase intensif terapi kombipak R450 mg/H300mg/ Z1500mg/E750mg, diantaranya merupakan jenis kategori 1 dan kategori 2.

Tabel V. 5 Distribusi Regimen OAT Saat Pertama kali Rawat Jalan

No	Regimen OAT	Dosis	Jumlah Pasien (n=35)	Presentase (%)
1.	RHZE 150/75/400/275	1 Tablet 4 FDC	1	2,86
		2 Tablet 4 FDC	20	57,14
		3 Tablet 4 FDC	8	22,86
		4 Tablet 4 FDC	4	11,43
2.	Rifampisin (R)	450 mg	2	5,71
	Isoniazid (H)	300 mg		
	Pirazinamid (Z)	1500 mg		
	Etambutol (E)	750 mg		

Pemberian dosis pada pasien disesuaikan dengan berat badan saat pengukuran pertama, dan dosis selanjutnya disesuaikan dengan berat badan pasien yang diukur tiap bulannya. Selain faktor perubahan kelompok berat badan, perubahan dosis dapat disebabkan karena munculnya efek samping berat dan obat penggantinya tidak ada (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

5.5.3 Distribusi Penggunaan, Rute Pemakaian, Dosis yang Digunakan dan Frekuensi Pemberian OAT pada Pasien TB Diagnosa Baru dengan HIV

Kategori 1 diberikan pada pasien baru seperti: pasien TB paru yang terkonfirmasi secara bakteriologis, TB paru yang terdiagnosis klinis, dan pasien TB ekstra paru (Kemenkes, 2016). Tabel V.6, sebanyak 30 pasien mendapatkan terapi lengkap di fase intensif dan lanjutan kategori 1 jenis FDC (6 bulan), sedangkan 5 pasien lain mendapatkan terapi fase intensif saja (*lost to follow up* fase lanjutan). Dari kasus tersebut, 18 diantaranya merupakan pasien HIV/TB paru dan 17 diantaranya merupakan pasien HIV-TB ekstra paru.

Pada tabel V.6, Satu dari 31 pasien yang menerima OAT FDC kategori 1 adalah pasien TB paru baru dan meningitis. Sehingga diberikan tambahan terapi streptomisin. Selain itu, terdapat 6 pasien yang mendapatkan terapi lanjutan FDC kategori 1 selama lebih dari 4 bulan karena pasien menderita TB paru dan TB ekstra paru, antara lain 4 pasien mendapatkan regimen RH 150/150 mg selama 7 bulan, 1 pasien RH 150/150 mg selama 9 bulan dan 1 pasien yang lain selama 10 bulan. Pasien dengan terapi RH lebih dari 4 bulan, karena TB yang diderita merupakan TB ekstraparu. Sesuai dengan pedoman dari kemenkes, Pasien TB ekstra paru mendapatkan regimen yang sama sesuai TB Paru.

Namun, beberapa ahli menyarankan untuk menggunakan OAT selama 9 bulan (2HRZE dan 7RH) untuk pasien dengan TB limfadenopati, abdomen dan efusi pleura. Untuk TB meningitis dan TB tulang atau sendi disarankan pengobatan OAT selama 12 bulan (Cahyawati, 2018). Selain itu, pada fase lanjutan kategori 1 terdapat 2 pasien putus obat, karena yang menerima OAT dengan durasi kurang dari 4 bulan.

Pada fase intensif jenis kombipak kategori 1, satu pasien mendapatkan regimen HRZE 450/300/1500/750 mg selama 2 bulan dan pada tabel tidak dituliskan fase lanjutan kombipaknya. Hal ini dikarenakan terapi pasien diganti dengan paket FDC. Penggunaan jenis kombipak diawal, karena riwayat post MRS DIH (*drug induced hepatitis*). Namun pada saat kontrol, tidak diketahui kadar SGOT/SGPTNYA. Hal ini menjadi keterbatasan dalam penelitian ini. Pasien diberikan kembali OAT 2HRZE 150/75/400 275 dan 4HR 150/150 mg. Pasien tidak ada keluhan dan dinyatakan sembuh (Pasien SU (No. RMK 0000062***)).

Tabel V. 6 Jenis, Rute Pemberian, Durasi, Frekuensi OAT Pasien TB Baru

OAT	Regimen dan Rute	Durasi	Frekuensi	Jumlah Pasien
Fase Intensif-FDC/KDT-Kategori 1	RHZE 150/75/400/275 (PO)	2 bulan	1 x 1	30
Fase Lanjutan-FDC/KDT-Kategori 1	HR 150-150 mg (PO)	4 bulan	3x 1 minggu	22
Fase Lanjutan-FDC/KDT-Kategori 1	HR 150-150 mg (PO)	> 4 bulan	3x1 minggu	6
	HR 150/150 mg (PO)	< 4 bulan	3x1 minggu	2
Fase Intensif-Kombipak-Kategori 1	RHZE 450/300/1500/750 mg (PO)	2 bulan	1 x 1	1
Fase Lanjutan-Kombipak-Kategori 1	-	-	-	-

Kepatuhan penggunaan OAT dan ARV adalah penentu hasil pengobatan TB-HIV termasuk menurunnya morbiditas dan kematian serta meminimalkan resistensi OAT

maupun ARV (Yusmaniar and Kurniawan, 2020). Kepatuhan penggunaan OAT dapat diatasi dengan penggunaan dosis intermiten. Penggunaan OAT sendiri dalam pustaka disebutkan untuk fase intensif diminum tiap harinya dan fase lanjutan dapat diminum tiap hari maupun diminum tiga kali dalam seminggu (Kemenkes, 2016). Tabel V.6, pasien HIV-TB pada penelitian ini, frekuensi penggunaan OAT pada fase intensif yaitu diminum tiap harinya (*daily*) dan fase lanjutan diminum tiga kali dalam seminggu (intermiten). Penelitian gopalan menyebutkan, penggunaan OAT perharinya (*daily*) pada pasien yang menerima terapi ARV terbukti lebih baik daripada regimen intermiten dalam hal efikasi dan pencegahan resistensi rifampisin. Namun pada penggunaan OAT perharinya (*daily*) insiden efek hepatotoksik lebih besar daripada regimen intermiten, sehingga perlu pemantauan fungsi hati (Gopalan *et al.*, 2018). Penelitian Jenks menyebutkan pemberian ARV dan OAT dosis terapi harian memberikan kesembuhan klinis lebih besar daripada dosis intermiten (Jenks *et al.*, 2016). Pasien HV-TB di RS Universitas Airlangga diberikan OAT fase intensif dosis *daily* dan fase lanjutan dosis intermiten (seminggu tiga kali) untuk meningkatkan kepatuhan pasien disertai dengan pemantauan fungsi hati (SGOT/SGPT).

Pada tabel V.7, pada pasien SA (No. RMK 0000134***) berada dalam kelompok berat badan 55-70 kg dan akan mendapatkan dosis OAT sebanyak 4 tablet. Namun pada riwayat obat, pasien mendapatkan 3 tablet. Sehingga dosis yang diberikan lebih kecil (*underdose*). Hal ini terjadi karena jumlah tablet yang diberikan menyesuaikan rawat inap pasien (pasien merupakan post MRS), serta pasien hanya 3 kali kontrol dan mengambil obat dalam 1 bulan kemudian pindah ke fasilitas kesehatan lain. Pada saat kontrol pasien tidak melaporkan keluhan-keluhan yang terjadi. Berat badan pasien disini diperoleh pada saat mengunjungi poli lain (poli IHAN) dengan selang waktu 1 hari karena pada data berat badan pada saat berkunjung ke poli TB tidak tercantum. Sedangkan pada pasien HK (No. RMK 0000146***) berada pada kelompok berat badan 55-70 kg, yang mana akan memperoleh OAT sebanyak 4 tablet. Namun riwayat obat yang ada, pasien mendapatkan 5 tablet. Sehingga dalam kasus ini, dosis yang diberikan lebih besar (*high dose*). Hal ini terjadi, karena pasien tidak rutin datang untuk kontrol atau hanya keluarga pasien yang datang untuk mengambil obat, sehingga pemantauan berat badannya tidak maksimal dan berakibat pada ketidaksesuaian berat badan dengan jumlah tablet yang diberikan.

Pada tabel V.7, terdapat 2 pasien yang mengalami perubahan dosis. Dua pasien (Pasien P NO. RMK 0000120*** dan DAS No. RMK 0000105***) pada awalnya

mendapatkan 3 tablet, kemudian berubah menjadi 2 tablet. Kedua pasien tersebut tidak mengalami efek samping berat, namun terjadi perubahan kelompok berat badan.

Tabel V. 7 Dosis OAT Kategori FDC Fase Intensif Kategori 1

Kategori FDC	Tahap Intensif RHZE (150/75/400/275 mg)	Jumlah Pasien	Keterangan
4FDC Kat 1	2 tablet	1	Dosis sesuai pustaka
	3 tablet	19	2 pasien mengalami penggantian menjadi 2 tablet, karena terjadi penurunan berat badan.
4FDC Kat 1	4 tablet	9	1 pasien mendapatkan dosis lebih kecil dibandingkan pustaka
	5 tablet	4	1 pasien mendapatkan dosis lebih besar dibandingkan pustaka

Pada tabel V.8 merupakan dosis yang diberikan pada pasien pada fase lanjutan. Terdapat 32 pasien yang mendapatkan terapi fase lanjutan di RS Universitas Airlangga. Dosis yang diberikan kepada pasien sesuai dengan pedoman dari kemenkes. Pada fase lanjutan juga ditemui perubahan dosis yang diberikan kepada pasien dari 2 tablet 2FDC menjadi 3 tablet 2FDC. Perubahan berat badan ini bukan karena efek samping berat, melainkan untuk menyesuaikan dengan berat badan pasien.

Tabel V. 8 Dosis OAT Kategori FDC Fase Lanjutan Pasien HIV-TB

Kategori FDC	Tahap Lanjutan RH 150/150 mg	Jumlah Pasien	Keterangan
2FDC Kat 1	2 tablet	3	➤ Dosis sesuai pustaka ➤ 2 pasien mendapatkan perubahan dosis dari 2 tablet 2FDC menjadi 3 tablet
	3 tablet	14	Dosis sesuai pustaka
	4 tablet	11	Dosis sesuai pustaka
	5 tablet	4	Dosis sesuai pustaka

Pada tabel V.9, merupakan regimen dosis jenis kombipak yang diterima oleh pasien. Pasien dengan regimen kombipak kategori 1 yaitu pasien SU (No. RMK 0000062***). Pasien dengan kombipak kategori 2 yaitu S (No. RMK 0000125****) dan SSN (No. RMK 0000065***).

Tabel V. 9 Dosis OAT Jenis Kombipak Kategori 1

Jenis Kombipak	Fase/ Regimen	Jumlah /Pasien	Keterangan
Kategori 1	Intensif/ HRZE 450/300/1500/750 mg	1 / SU (No. RMK 0000062***)	➤ Dosis sesuai Pustaka ➤ Fase lanjutan menjadi OAT FDC 2RHZE 150/75/400/275 mg dan 4HR 150/150 mg

5.5.4 Distribusi Penggunaan OAT, Rute pemakaian, Dosis yang digunakan dan Frekuensi pemberian OAT pada Pasien TB diagnosa Kambuh (*relaps*) dengan HIV

Pasien kambuh, pasien gagal pengobatan dengan panduan kategori 1, pasien kembali setelah putus obat (*lost to follow up*) diberikan OAT kategori 2 (Kemenkes, 2016). Tabel V.10, fase Intensif-FDC/KDT-Kategori 2, terdapat 1 pasien yang mendapatkan terapi OAT fase intensif dan terapi OAT lanjutan RH 150/150 mg dengan tambahan ethambutol 400 mg. Hal ini sesuai dengan pedoman dari kemenkes.

Tabel V. 10 Dosis OAT Kategori FDC Fase Intensif Kategori 2

OAT	Regimen dan rute	Durasi	Frekuensi	Jumlah Pasien
Fase Intensif-FDC/KDT-Kategori 2	2RHZE 150/75/400/275 mg (PO) + S 1 gram Inj (Parenteral)	1 bulan	1 x 1	1
Fase Lanjutan-FDC/KDT-Kategori 2	RH 150/150 mg + ethambutol 400mg	4 bulan	3x1 minggu	1

Lanjutan Tabel V.10

OAT	Regimen dan rute	Durasi	Frekuensi	Jumlah Pasien
Fase Intensif-Kombipak-Kategori 2	RHZE 450/300/1500/750 mg (PO) (Tanpa streptomisin)	2 bulan	1 x 1	1
Fase Lanjutan-Kombipak-Kategori 2	4H3R3 600/450 mg	4 bulan	3x1 minggu	1

Tabel V.11, rekam medik SSN (No. RMK 0000065***) mendapatkan OAT jenis kombipak dan FDC selama 12 bulan. Pada pasien SSN (No. RMK 0000065***) merupakan pasien TB paru kambuh (*relaps*) dan pernah mendapatkan OAT lengkap pada tahun 2017. Pada tahun 2018 terdeteksi kembali TB paru, limfadenitis dan TB *bone & joint*. Streptomisin pada pasien ini tidak diberikan karena kondisi klinis pasien menyatakan jika pasien mempunyai vertigo yang sering kambuh. Vertigo merupakan salah satu efek samping dari penggunaan streptomisin (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2017). Perubahan jenis OAT pasien dari kombipak menjadi FDC karena data klinis pasien menunjukkan pasien selalu mengeluhkan gatal dari OAT-nya. Gatal merupakan salah satu efek samping dari penggunaan OAT. Pada penelitian sebelumnya, mengatakan bahwa efek samping obat lebih banyak muncul pada OAT Kombipak daripada jenis FDC (Al-shaer *et al.*, 2017).

Pada fase intensif kombipak kategori 2, terdapat 1 pasien yang mendapatkan regimen HRZE 450/300/1500/750 mg /750 gram Streptomisin selama 2 bulan. Pasien tersebut merupakan pasien rekam medis pasien S (No. RMK 0000125***). Pasien rekam medis pasien S (No. RMK 0000125***) merupakan pasien dengan DIH (*Drug Induced Hepatitis*). Pasien dengan riwayat post MRS dengan kadar sgpt/sgot antara lain 188/228 u/L (Sgpt 5-10 kali batas atas normal) sehingga rifampisin dihentikan. Pada saat kontrol, sgpt pasien diketahui sebesar 41 u/L dan pasien diresepkan OAT paket kombipak. Penggunaan rifampisin tersebut menimbulkan badan terasa panas, tangan kemerahan dan bengkak. Sehingga disini pasien diberikan terapi khusus yaitu 2HES/10HE.

Tabel V. 11 Dosis OAT Jenis Kombipak Kategori 2

Jenis Kombipak	Fase/ Regimen	Jumlah /Pasien	Keterangan
Kategori 2	Intensif/ 2RHZE 450/300/1500/750 mg	1/ SSN (No.RMK 0000065***)	➤ Dosis sesuai Pustaka ➤ Fase lanjutan beralih ke OAT FDC RHZE 150/75/400/275 (Fase Intensif intermitten) dan RH 150/150 mg (Fase Lanjutan) dengan ethambutol 400mg ➤ Streptomisin tidak diberikan
	Intensif 2RHZE 450/300/1500/750 mg +750 mg Inj S	1/ S (No.RMK 0000125***)	➤ Dosis sesuai - Fase lanjutan dengan 4H3R3 600/450 mg

5.6 Terapi Selain OAT

Pasien HIV-TB selain mendapatkan terapi OAT juga mendapatkan berbagai macam terapi farmakologi lainnya. Distribusi terapi yang diterima pasien selain OAT dapat dilihat dalam tabel V.12.

Tabel V. 12 Distribusi Kejadian Penggunaan Terapi Selain OAT

Kelas Terapi	Nama Obat	n	Presentase Penggunaan	Kelas Terapi	Nama Obat	n	Presentase Penggunaan
ARV	Tenofovir 300+Lamivudine 300+ Efaviren 600 (FDC)	76	8.66 %	Antihistamin	Loratadin 10mg	10	1.14 %
	Zidovudin 300mg+Lamivudin 150 mg	65	7.41 %		Cetirize 10mg	25	2.85 %
	Lamivudin 150mg	50	5.70 %		Ranitidin 150 mg	10	1.14 %
	Nevirapin 200mg	40	4.56 %	Bronkodilator	Salbutamol 2 mg	6	0.68 %
	Tenofovir 300 mg	33	3.30 %	Anti Emetik	Donperidon 10mg	4	0.45 %
	Efavirens 600mg	45	5.13 %		Metoclopramid 10 mg	4	0.45 %
	Lopinavir-ritonavir 200/50mg	13	1.48 %	Anti hipertensi	Candesartan 16mg	3	0.34 %
					Adalatoros 30 mg	2	0.22 %
Anti biotik	Cotrimoxazole 480-960 mg	134	15.27 %		Bisoprolol 2,5 mg	2	0.22 %
	Azitromycin 500mg	1	0.11 %	Benzodiazepin	Furosemid 40mg	1	0.11 %
	Asam Fusidat	1	0.11 %		Alprazolam 0,5 mg	2	0.22 %

Lanjutan **Tabel V.12**

	Levofloxacin 500mg	2	0.22 %				
	Gentamisin 0,1 %	3	0.34 %	Suplemen	Kalium Klorida	1	0.11%
					Curcuma 20mg	14	1.59 %
	Cefixime 100 mg	8	0.91 %		Asam Folat + Fe	3	0.34 %
	Ciprofloxacin 500mg	1	0.11 %		Vit E 100mg	3	0.34 %
Anti Jamur	Nistatin	23	2.62 %				
	Fluconazol	1	0.11 %				
	Ketokonazol 2 %	1	0.11 %		Vit B 12 50 mg	1	0.11 %
Statin	Simvastatin 200 mg	3	0.34 %		Vit B6 10mg	13	1.48 %
PPI	Omeprazole 20 mg	13	1.48 %		Tablet tambah darah	2	0.22 %
	lansoprazol 30 mg	3	0.34 %		Vit B1 50 mg	12	1.36 %
	Antasida doen	3	0.34 %		Vitamin B Kompleks	55	6.27 %
Mukolitik	Acetylcysteine 200 mg	38	4.33 %	Anti diare	Attapulgit	4	0.45 %
					Laktulosa	2	0.22 %
	Ambroxol 30 mg	12	1.36 %	Anti ulcer	Sucralfat	3	0.34 %
Antitusif	Codein 10mg	37	4.21 %	Anti platelet	Clopidrogel	1	0.11 %
Analgesik	Paracetamol 500 mg tab	16	1.82 %	Kortikosteroid	Methylprednisolone 16mg	4	0.45 %
NSAID	Tramadol	1	0.11 %	Insulin	Insulin Aspart	6	0.68 %
	Na Diclofenak 25mg	5	0.57 %				
	Aspirin 80 mg	2	0.22 %				
	Asam Mefenamat	2	0.22 %				
	Ibuprofen 400 mg	2	0.22 %				
	Meloxicam	2	0.22 %				

Pada tabel V.12, berbagai terapi diberikan untuk mengatasi keluhan pasien saat datang kontrol. Presentasi terapi non OAT terbesar yaitu pada penggunaan ARV sebesar 36,24 % atau 322 kejadian, kemudian diikuti penggunaan kotrimoksazol sebesar 15,27%. Pada pasien HIV-TB, terapi yang menjadi prioritas utama yaitu memulai terapi TB diikuti kotrimoksazol dan ARV. Pengobatan pencegahan dengan kotrimoksazol (PPK) telah efektif menurunkan angka kematian dan kesakitan pada pasien yang terinfeksi HIV. Serta penggunaan kotrimoksazol dapat menurunkan kejadian infeksi PCP (Ajmala and Wulandari, 2015).

5.7 Penggunaan ARV (Anti Retroviral)

Terapi ARV yang direkomendasikan pada pasien HIV/TB yaitu memulai terapi ARV berapapun jumlah CD4 dan setelah terapi TB dapat ditoleransi, maka diberikan terapi TB secepatnya 2 minggu dan tidak lebih dari 8 minggu. Lini pertama yaitu 2 NRTI dan efavirens atau 2 NRTI dengan nevirapin. Penggunaan efavirens dapat diganti dengan nevirapin. Triple NRTI dapat digunakan selama 3 bulan, jika tidak dapat digunakan

nevirapin atau efavirenz. Untuk lini kedua digunakan 2 NRTI dan golongan protease inhibitor (ritonavir/lopinavir) (Ajmal and Wulandari, 2015). Berikut merupakan distribusi ARV yang diterima oleh pasien HIV-TB pada saat memulai terapi rawat jalan, disajikan dalam tabel V.13.

Tabel V. 13 ARV yang digunakan Pasien HIV-TB saat Memulai Terapi Rawat Jalan

ARV Saat Terdeteksi TB	Jumlah (n=35)	%
Tenofovir (NRTI) 300+Lamivudine 300 (NRTI) + Efaviren 600 (3FDC) (NNRTI)	12	34,29
Zidovudin 300mg/Lamivudin 150 mg (2FDC) + Tenofovir 300 mg	2	5,71
Zidovudin 300mg/Lamivudin 150 mg (2FDC) + Efavirenz 600 mg	4	11,43
Zidovudin 300mg/Lamivudin 150 mg (2FDC) + Nevirapin 200 mg	3	8,57
Tenofovir 300mg + Lamivudine 150 mg + Efaviren 600 mg	3	8,57
Tenofovir 300mg + Lamivudine 150 mg + Nevirapin 200 mg	3	8,57
Tenofovir 300 mg + Lamivudine 150 mg + Lopinavir-ritonavir	1	2,86
ARV di Faskes Lain	7	20,00

Terdapat 3 pasien yang mengalami perubahan regimen obat ARV, sesuai yang ditampilkan dalam tabel V.14. Penggantian salah satu jenis ARV karena terjadi efek samping yang mengganggu. Penggunaan ARV pada pasien HIV dengan infeksi oportunistik TB, maka pemberian terapi ARV golongan NRTI yang direkomendasikan adalah zidovudine (AZT) atau tenofovir (TDF) yang dikombinasikan dengan lamivudine (3TC) atau emtricitabine (FTC). Serta NNRTI yang direkomendasikan adalah nevirapin (EFV) atau nevirapin (NVP) (Ajmal & Wulandari, 2015). Keempat pasien yang mengalami perubahan ARV, pada awalnya mendapatkan terapi lini pertama antara lain 2 NRTI dengan efavirenz maupun nevirapin. Pada kasus rekam medik JA (No. RMK 0000058***), pasien mengalami ruam dan pusing ketika mengkonsumsi efavirenz. Sehingga sesuai dengan regimen penggantian ARV, maka efavirenz diganti dengan nevirapin. Pada rekam medik VI (No RMK. 0000097***), pada awalnya mendapatkan terapi 2FDC NRTI (zidovudine/lamivudine) dan efavirenz. Namun pasien tidak patuh dalam menggunakan obatnya. Sehingga diganti dengan paket 3FDC untuk meningkatkan

kepatuhan pasien. Pemberian ARV 3FDC pada pasien VI ternyata menimbulkan efek samping berupa mual yang mengganggu sehingga diberikan obat lepas berupa tenofovir 300 mg, lamivudine 150 mg dan nevirapin 200 mg. Efavirenz yang digunakan juga diganti karena pasien mempunyai keluhan gatal-gatal. Pada rekam medik KA (No. RMK 0000106***), penggantian terapi efavirenz menjadi nevirapin karena pasien mengalami gangguan seperti sakit kepala. Pada pustaka menyebutkan, efavirenz dapat menimbulkan efek samping neuropsikiatrik seperti mimpi buruk, sakit kepala maupun depresi (Kemenkes RI, 2019).

Tabel V. 14 Perubahan ARV

ARV Awal	Perubahan ARV ke-1	Perubahan ARV ke-2	Inisial pasien/ RMK
Tenofovir 300 + Lamivudine 300 + Efaviren 600 (3FDC)	Zidovudin 300mg/Lamivudin 150 mg (2FDC) + Efavirenz 600 mg	Zidovudin 300mg/Lamivudin 150 mg (2FDC) + Nevirapin 200 mg	JA / No. RMK 0000058***
Zidovudin 300mg/Lamivudin 150 mg (2FDC) + Efavirenz 600 mg	Tenofovir 300 mg + Lamivudine 300 + Efavirenz 600 (3FDC)	Tenofovir 300mg + Lamivudine 150 mg + Nevirapin 200 mg	VI / No RMK. 0000097***
Tenofovir 300mg + Lamivudine 150 mg + Efaviren 600 mg	Tenofovir 300mg + Lamivudine 150 mg + Nevirapin 200 mg	-	KA / No. RMK 0000106***

Keterangan : Obat yang bercetak tebal merupakan obat yang terlibat dalam proses perubahan terapi ARV

5.8 DRP (*Drug Related Problem*)

5.8.1 Efek samping

Penggunaan terapi antituberkulosis pada pasien HIV-TB memungkinkan untuk timbul *drug related problem* (DRP) atau permasalahan terkait dengan obat. DRP yang terjadi yaitu aktual dan potensial. DRP yang dibahas dalam penelitian ini yaitu efek samping dan interaksi potensial yang terjadi baik dari OAT-ARV maupun OAT-terapi penyakit penyerta. Efek samping yang diketahui dari pasien HIV-TB rawat jalan ditampilkan dalam tabel V.15. Efek samping yang aktual yang dilaporkan relatif rendah yaitu hanya sebesar 37,14%. Dari presentase tersebut, efek samping terbanyak di akibatkan penggunaan rifampisin yaitu sebanyak 4 pasien. Penatalaksanaan dari adanya bercak kemerahan atau *skin rash* berdasarkan pedoman pengendalian tuberkulosis yaitu

diberi antihistamin. Berdasarkan riwayat pasien, sebanyak 3,99% terapi antihistamine diberikan seperti loratadin 10 mg dan cetirizine 10 mg . Penatalaksanaan gangguan liver dapat dilakukan penghentian OAT maupun desensitisasi. (Ditjen PPM & PL, 2014). Terdapat 1 rekam medis yang mengalami efek samping gangguan fungsi liver, sehingga penggunaan rifampisin dihentikan dan diberikan terapi khusus khusus dengan regimen 2HES/10HE.

Tabel V. 15 Efek Samping Aktual Pasien HIV-TB

Efek Samping	Penyebab	Frekuensi (n=10)	%
Skin rash dengan rasa gatal	Rifampisin	4	40,00
Gangguan fungsi liver	Rifampisin- Pirazinamid	1	10,00
Trombositopenia	Rifampisin	1	10,00
Demam	Rifampisin	1	10,00
Ruam	Efavirenz	1	10,00
Pusing	Efavirenz	2	20,00

Selain efek samping aktual, beberapa potensial efek samping dari penggunaan obat antituberkulosis disajikan dalam tabel V.16.

Tabel V. 16 Efek Samping Potensial (Kemenkes RI, 2016;)

Terapi antituberkulosis	Efek Samping Potensial
Rifampisin	Gejala influenza berat, sesak nafas, anemia hemolitik
Isoniazid	Neuropati perifer, psikosis toksik, gangguan fungsi hati, dan kejang.
Pirazinamid	Gout, artritis
Etambutol	Gangguan penglihatan
Streptomisin	Ototoksik, nefrotoksik

5.8.2 Interaksi Potensial

Kejadian potensi interaksi OAT dengan ARV dan terapi penyerta lain di rawat jalan RS Universitas Airlangga sebanyak 31 pasien dengan presentase 88,57%. Sebanyak 4 pasien diantaranya tidak terjadi interaksi potensial. Berdasarkan 31 rekam medis yang mengalami interaksi potensial, 88,97% diantaranya merupakan interaksi farmakokinetik, 0,85% adalah interaksi farmakodinamik dan 10,16% diantaranya adalah interaksi yang

belum diketahui (*unknown*). Penelitian lain mengenai interaksi obat-obat tuberkulosis di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode 2015 juga terjadi interaksi farmakokinetik hampir sama dengan yang dilakukan di RS UNAIR, yaitu sebesar 87,10% (Rasyid *et al.*, 2016). Penelitian lain di RSUD X Jakarta periode 2016 jumlah kejadian interaksi OAT dengan terapi lain sebesar 98,90% dan diantaranya merupakan kejadian interaksi farmakokinetik sebesar 52,3% (Veryanti dkk., 2019). Kejadian interaksi potensial lebih dari 50% sehingga perlu perhatian dari tenaga kesehatan.

Interaksi farmakokinetik yang terjadi pada pasien HIV-TB yang mendapatkan terapi penyakit lain disajikan dalam tabel V.17. Interaksi farmakokinetik terjadi jika obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi kedua sehingga terjadi penurunan aktivitas maupun peningkatan toksisitas. Interaksi farmakodinamik terjadi jika obat yang bekerja pada sistem reseptor, *site action* atau sistem fisiologi yang sama sehingga timbul efek aditif, sinergistik atau antagonis tanpa ada perubahan kadar obat dalam plasma (Veryanti dkk., 2019). Rifampisin berinteraksi dengan parasetamol berupa peningkatan klirens parasetamol. Penggunaan bersama diklofenak dapat menurunkan kadar diklofenak, sehingga perlu ditingkatkan dosis yang digunakan. (Swart and Harris, 2005; Baxter, 2010). Insulin yang digunakan pada pasien HIV-TB yaitu insulin aspart. Mekanisme interaksi insulin belum diketahui, namun isoniazid dapat menurunkan efek insulin aspart. Penggunaan bersama antara isoniazid dan vitamin B6 menyebabkan kadar vitamin B6 menjadi turun (Veryanti dkk., 2019).

Tabel V. 17 Interaksi Potensial OAT berdasarkan Mekanisme Interaksi (Swart and Harris, 2005; Baxter, 2010; (Veryanti dkk., 2019)

NO	Mekanisme	Interaksi		Jumlah Kejadian (n=118)	%
		OAT	Obat Selain OAT		
1.	Farmakokinetik	Rifampisin	Zidovudine	11	9,32
			Nevirapin	10	8,47
2.	Farmakokinetik	Rifampisin	Efavirenz	19	16,10
			Parasetamol	9	7,63
		Rifampisin	Na-diklofenak	5	4,24
		Rifampisin	Omeprazol	7	5,93
		Isoniazid	Antasida	2	1,69
		Isoniazid	Omeprazole	7	5,93
		Rifampisin	Kodein	35	29,66
3.	Farmakodinamik	Streptomisin	Furosemid	1	0,85

Lanjutan **Tabel V.17**

NO	Mekanisme	Interaksi		Jumlah Kejadian (n=118)	%
		OAT	Obat Selain OAT		
4.	Belum diketahui	Rifampisin	Insulin (aspart)	2	1,69
		Isoniazid	Insulin (aspart)	2	1,69
		Isoniazid	Vitamin B6	8	6,78

Potensi efek samping berdasarkan tingkat keparahan/kemaknaan klinisnya, dibagi menjadi *major* (tinggi), *minor* (rendah) dan *moderate* (sedang). Tingkat *major* secara klinis mempunyai tingkat yang signifikan, sehingga dalam penanganannya dengan menghindari kombinasi obat. Hal ini dikarenakan risiko interaksi melebihi manfaatnya. Pada tingkat *moderate*, efek interaksi yang timbul cukup signifikan sehingga penanganannya yaitu dengan menghindari penggunaan bersama antarobat atau menggunakan obat tersebut pada kondisi khusus. Sedangkan tingkat *minor*, efek samping yang ditimbulkan rendah/minimal. Ketika menggunakan obat dengan efek samping *minor*, maka harus dipertimbangkan risiko yang paling minimal, mempertimbangkan obat alternatif, dan menghindari risiko interaksi atau dengan melakukan pemantauan (Drug Interaction Checker, 2021).

Tabel V. 18 Kejadian Interaksi Potensial OAT berdasarkan Keparahan (Drug Interaction Checker, 2021)

No.	Tingkat Keparahan/ Kemaknaan Klinis	Interaksi Obat		Jumlah Kejadian (n=127)	%
		OAT	Obat Penyakit Penyerta		
1.	Major (Tinggi)	Isoniazid	Paracetamol	9	7,09
		Rifampisin	Nevirapin	10	7,87
		Rifampisin	Zidovudin	11	8,66
		Isoniazid	Clopidrogel	1	0,79
		Streptomisin	Furosemid	1	0,79
		Rifampisin	Efavirenz	19	14,96
		Rifampisin	Na Diklofenak	5	3,94
2.	Moderate (Sedang)	Rifampisin	Omeprazole	7	5,51
		Isoniazid	Omeprazole	7	5,51
		Isoniazid	Insulin	7	5,51
3.	Minor (Rendah)	Isoniazid	Vitamin B6	8	6,29
		Isoniazid	Metilprednisolon	2	1,57
		Isoniazid	Antasida	2	1,57
4.	Belum diketahui/ <i>unknown</i>	Rifampisin	Azitromisin	1	0,79
		Isoniazid	Aspirin	2	1,57
		Rifampisin	Kodein	35	27,55

5.9 Status Akhir Pengobatan TB

Lama pengobatan TB sesuai dengan program yaitu 24 minggu untuk kategori 1 dan 28 minggu untuk kategori 2. Hasil akhir pengobatan pasien tidak hanya bergantung pada lama pengobatan, namun juga tingkat kepatuhan pasien (Mulyani dkk., 2019). Sebanyak 14,29% pasien HIV sudah dinyatakan sembuh dari tuberkulosis, 45,71% mendapatkan pengobatan TB lengkap, 5,71% gagal, 5,71% meninggal, 22,86% putus obat serta 5,71% tidak dievaluasi. Status hasil akhir tidak dievaluasi dapat disebabkan pasien pindah ke fasilitas kesehatan lain sehingga tidak diketahui pengobatannya. Status akhir pengobatan pasien dapat dilihat pada tabel V.19.

Tabel V. 19 Status Akhir Pengobatan TB Pada Pasien HIV-TB

Status Akhir	Jumlah (n=35)	Jumlah (%)	Keterangan
Sembuh	5	14,29	Pasien dengan hasil pemeriksaan bakteriologis positif pada awal pengobatan, pada akhir pengobatan menjadi negatif
Lengkap	16	45,71	Pasien menyelesaikan pengobatan secara lengkap dengan salah satu pemeriksaan sebelum akhir pengobatan yaitu negatif namun tanpa bukti hasil akhir pemeriksaan bakteriologis pada akhir pengobatan
Gagal	2	5,71	Pasien dengan pemeriksaan dahak positif atau kembali positif pada bulan jelima atau lebih masa pengobatan atau kapan saja dengan hasil laboratorium adanya resistensi OAT
Meninggal	2	5,71	Pasien meninggal oleh sebab apapun
Putus Obat	8	22,86	Pasien tidak memulai pengobatannya atau terputus selama 2 bulan atau lebih
Tidak Dievaluasi	2	5,71	Pasien tidak diketahui hasil akhir pengobatannya karena pasien pindah (transfer out) ke kabupaten/kota lain

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai penggunaan obat antituberkulosis pada 35 pasien HIV dengan infeksi oportunistik tuberkulosis rawat jalan di RS Universitas Airlangga pada periode 1 Januari 2017 - Desember 2020 dapat disimpulkan bahwa :

- 1) Pemilihan OAT yang paling banyak digunakan yaitu paket OAT FDC dengan rute oral. Dosis dominan yang diterima pasien yaitu 3 tablet 4FDC dan 3 tablet 2FDC. Dosis kombipak yang digunakan yaitu rifampisin 450 mg, isoniazid 300 mg, pirazinamid 1500 mg dan ethambutol 750 mg. Frekuensi OAT yang diberikan yaitu pada fase intensif diberikan dosis harian (sehari satu kali) dan fase lanjutan yang diberikan yaitu dosis intermiten (tiga kali dalam seminggu).
- 2) Permasalahan penggunaan obat atau *drug-related problem* (DRP) pada pasien HIV-TB dengan penggunaan OAT antara lain terjadi efek samping aktual seperti *skin rash* dengan rasa gatal, gangguan liver, trombositopenia, demam, ruam, dan pusing. DRP lain terkait interaksi potensial obat, terjadi paling banyak berupa interaksi farmakokinetik dengan tingkat keparahan major (tinggi).

6.2 Saran

- 1) Pencatatan berat badan pasien pada RMK sehingga dapat dilakukan evaluasi kesesuaian dosis OAT
- 2) Perlunya pencatatan efek samping aktual pasien yang terjadi pada rekam medik kesehatan

DAFTAR PUSTAKA

- Adane, Akilew Awoke, Kefyalew Addis Alene, Digsu Negese Koye, and Berihun Megabiaw Zeleke. 2013. Non-Adherence to Anti-Tuberculosis Treatment and Determinant Factors among Patients with Tuberculosis in Northwest Ethiopia
- Adigun, Rotimi, and Rahulkumar Singh. 2020. *Tuberculosis*. **StatPearls Publishing**.
- Advisory, German, Committee Blood, Arbeitskreis Blut, and Subgroup Assessment. 2016. Human Immunodeficiency Virus (HIV). pp. 203–22. doi: 10.1159/000445852.
- Ajmala, Indana Eva, and Laksmi Wulandari. 2015. Terapi ARV Pada Penderita Ko-Infeksi TB-HIV. *Jurnal Respirasi*, vol. 1(1): p.22. doi: 10.20473/jr.v1-i.1.2015.22-28.
- Al-shaer, Mohammad H., Hanine Mansour, Hazem Elewa, Pascale Salameh, and Fatima Iqbal. 2017. Treatment Outcomes of Fixed-Dose Combination versus Separate Tablet Regimens in Pulmonary Tuberculosis Patients with or without Diabetes in Qatar. pp. 1–6. doi: 10.1186/s12879-017-2231-1.
- Azhar, Gulrez. 2012. DOTS for TB Relapse in India: A Systematic Review. *Lung India* 29(2):147–53. doi: 10.4103/0970-2113.95320.
- Balcha, Taye Tolera, Zelalem Habtamu Jemal, Gudeta Tibesso, Sten Skogmar, Thomas Scho, and Jonas Bjo. 2013. CD4 Cell Levels during Treatment for Tuberculosis (TB) in Ethiopian Adults and Clinical Markers Associated with CD4 Lymphocytopenia.8(12): pp. 6–12. doi: 10.1371/journal.pone.0083270.
- Baxter, Karen, ed. 2010. *Stockley's Drug Interactions Ninth Edition*. London: **Pharmaceutical Press**.
- Brunton, Laurence L., Bruce A. Chabner, and Bjorn C. Knollmann, eds. 2011. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Sof Therapeutics 12th Edition*. United State: **Mc Graw Hill Medical**.
- Bryfield, Alison, ed. 2014. *Martindale: The Complete Drug References Thirty-Eighth Edition*. London: **Pharmaceutical Press**.
- Cahyawati, Fany. 2018. Tatalaksana TB Pada Orang Dengan HIV / AIDS. *Cermin Dunia Kedokteran*. Vol. 45(9):p. 704–8.
- Center of Desease Control and Prevention (CDC). 2013. Managng Drug Interaction in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. *Managing Drug Interaction in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis*.
- Center of Desease Control and Prevention (CDC). 2020. Opportunistic Infections diakses dari <https://www.cdc.gov/hiv/basics/livingwithhiv/opportunisticinfections.html> pada tanggal 29 December 2020.
- Centers of Disease Control and Prevention. 2016. Latent TB Infection and TB Disease. *U.S Departement of Health & Human Services*. Diakses dari <https://www.cdc.gov/tb/topic/basics/tbinfectiondisease.htm>) pada tanggal 11 December 2020.

- Cerrone, Maddalena, Margherita Bracchi, Sean Wasserman, Anton Pozniak, Graeme Meintjes, Karen Cohen, Robert J. Wilkinson, Maddalena Cerrone, Margherita Bracchi, Sean Wasserman, Graeme Meintjes, Karen Cohen, and Robert J. Wilkinson. 2020. Expert Opinion on Drug Safety Safety Implications of Combined Antiretroviral and Anti-Tuberculosis Drugs. *Expert Opinion on Drug Safety*. pp. 1–19. doi: 10.1080/14740338.2020.1694901.
- D Heemskerk, M Caws, and B Marais. 2015. Prevention - Tuberculosis in Adults and Children. in *Springer*. London.
- Deeks, Steven G., Julie Overbaugh, Andrew Phillips, and Susan Buchbinder. 2015. HIV Infection. *Nature Reviews Disease Primers*. doi: 10.1038/nrdp.2015.35.
- DiPiro, Joseph T., Gary C. Yee, L. Michael Posey, Stuart T. Haines, Thomas D. Nolin, and Vicki L. Ellingrod, eds. 2020. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. Eleventh E. New York: *Mc Graw Hill*.
- Ditjen PPM & PL. 2014. *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis 2014*. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Farhat, Maha R., B. Jesse Shapiro, Karen J. Kieser, Razvan Sultana, Karen R. Jacobson, Thomas C. Victor, Robin M. Warren, Elizabeth M. Streicher, Alistair Calver, Alex Sloutsky, Devinder Kaur, Jamie E. Posey, Bonnie Plikaytis, Marco R. Oggioni, Jennifer L. Gardy, James C. Johnston, Mabel Rodrigues, Patrick K. C. Tang, Midori Kato-Maeda, Mark L. Borowsky, Bhavana Muddukrishna, Barry N. Kreiswirth, Natalia Kurepina, James Galagan, Sebastien Gagneux, Bruce Birren, Eric J. Rubin, Eric S. Lander, Pardis C. Sabeti, and Megan Murray. 2013. Genomic Analysis Identifies Targets of Convergent Positive Selection in Drug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis. *Nature Genetics*., Vol.45(10):1183–89. doi: 10.1038/ng.2747.
- Gopalan, Narendran, R. Kumar Santhakrishnan, A. Natarajan Palaniappan, P. Aravindan Menon, Sekar Lakshman, and P. Chandrasekaran. 2018. Daily vs Intermittent Antituberculosis Therapy for Pulmonary Tuberculosis in Patients With HIV A Randomized Clinical Trial. *American Medical Association* 110029(4):485–93
- Horton, Katherine C., Peter Macpherson, Rein M. G. J. Houben, G. White, and Elizabeth L. Corbett. 2016. Sex Differences in Tuberculosis Burden and Notifications in Low- and Middle-Income Countries : A Systematic Review and Meta- Analysis
- Hussain, Tahziba. 2016. Tuberculous Pleural Effusion Relapse or Re-Infection. Follow up of a Case Report and Review of the Literature. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*., Vol.65(4), p.859–61.
- Jenks, J. D., N. Kumarasamy, C. Ezhilarasi, S. Poongulali, P. Ambrose, T. Yephthomi, and C. Devaraj. 2016. Improved Tuberculosis Outcomes with Daily vs . Intermittent Rifabutin in HIV-TB Coinfected Patients in India. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*., Vol.20(April), p.1181–84.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 2019. *AIDS Data 2019*.
- Karima, Ulya Qoulun, Mondastri Korib Sudaryo, and Nuning Maria Kiptiyah. 2017. Prediktor Kejadian TB Pada ODHA Di Salah Satu RS Pemerintah Bogor, Tahun 2014-2016. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia*., Vol.1(2), p.25–34

- Katzung, G. Betram, ed. 2018. *Basic & Clinical Pharmacology*. 14th ed. California: McGraw Hill Education.
- Kemenkes. 2016. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No 67 Tahun 2016 Tentang Penanggulangan Tuberculosis*.
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. InfoDatin Tuberculosis. *Kementerian Kesehatan RI* 1.
- Kementerian Kesehatan RI. 2019. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/755/2019 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberculosis.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. Pengobatan Pasien Tuberculosis. *Kementrian Kesehatan Republik Indonesia*. pp. 1–117.
- Kementrian Kesehatan RI., 2014. *Peraturan Menteri Kesehatan RI No 87 Tahun 2014 Tentang Pedoman Pengobatan Antiretroviral*. Kementrian Kesehatan RI
- Kementrian Kesehatan RI., 2019. *Keputusan Menteri Kesehatan RI NO HK.01.07/Menkes/90/2019 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana HIV*. Kementrian Kesehatan RI.
- Kementrian Kesehatan RI., 2015. *Rencana Aksi Nasional Pengendalian HIV-AIDS tahun 2015-2019*. pp. 31
- Kurniasih, Nuning. 2018. InfoDatin Situasi Umum HIV/AIDS.
- Ladyani, Festy, and Anisa Kiristianingsih. 2019. Hubungan Antara Jumlah CD4 Pada Pasien Yang Terinfeksi HIV / AIDS Dengan Infeksi Oportunistik Di Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2016. *JK Unila.*, Vol.3(1), p.34–41.
- Lima, Glauro C., Emilia V. Silva, Pérola de O. Magalhães, and Janeth S. Naves. 2017. Efficacy and Safety of a Four-Drug Fixed-Dose Combination Regimen versus Separate Drugs for Treatment of Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brazilian Journal of Microbiology.*, Vol.48(2), p.198–207
- Lisiana, Novi, Raka Karssana, and Rini Noviyani. 2011. Studi Penggunaan Obat Antituberculosis Pada Pada Pasien TB-HIV/AIDS Di RSUP SANGLAH DENAPSAR TAHUN 2009. *Jurnal Manajemen Pelayanan Kesehatan.*, Vol.14(02), p.99.
- Mandel, L. Gerald, E. John Bennet, and Raphael Dolin. 2005. *Principles and Practice of Infectious Diseases 6 Th Edition*. Philadelphia: **Churchill Livingstone**.
- Manosuthi, Weerawat, Surasak Wiboonchutikul, and Somnuek Sungkanuparph. 2016. Integrated Therapy for HIV and Tuberculosis. *AIDS Research and Therapy*. p.1–12. doi: 10.1186/s12981-016-0106-y.
- Meintjes, Graeme, James C. M. Brust, James Nuttall, and Gary Maartens. 2019. Review Management of Active Tuberculosis in Adults with HIV. *The Lancet HIV.*, Vol.6(7), p.463–74. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30154-7.
- Mulyadi, and Yenny Fitriaka. 2002. Hubungan Tuberculosis Dengan HIV/AIDS Correlation between Tuberculosis with HIV / AIDS. *PSIK-FK Unsyiah ISSN 2087-2879* II(2):162–65.

- Mulyani, Yani, Raden Roro Maryana Ulfah, and Rizki Siti Nurfitri. 2019. Incidence Prevalence and Pattern of Tuberculosis Treatment in HIV/AIDS Patients in Regional General Hospital of Bandung City. *Jurnal Kesehatan Komunitas* Vol.5(3), p.241–47. doi: 10.25311/keskom.vol5.iss3.417.
- Naif, Hassan M. 2013. Pathogenesis of HIV Infection. *Infectious Disease Reports* 5(SUPPL.1): p. 26–30. doi: 10.4081/idr.2013.s1.e6.
- Organization, World Health, and Regional Office. 2013. Management of Tuberculosis and HIV Coinfection (Eng).
- Pau, Alice K., and Jomy M. George. 2014. Antiretroviral Therapy Current Drug. *Infectious Disease Clinics of NA.*, Vol.28(3), p.371–402. doi: 10.1016/j.idc.2014.06.001.
- PCNE. 2006. Pharmaceutical Care Network Europe Classification for Drug Related Problem. p.2–3.
- Prasad, Rajendra, Abhijeet Singh, and Nikhil Gupta. 2019. Review Article Adverse Drug Reactions in Tuberculosis and Management. *Indian Journal of Tuberculosis* Vol.66(4), p.520–32. doi: 10.1016/j.ijtb.2019.11.005.
- Priyandani, Yuni, Ayu Fitantri Awanda, N. A. F. Agung, Nurul Ramadhani, Yunita Nita, Mufarrihah, D. Catur Setiawan, Wahyu Utami, and Umi Athijah. 2014. Profil Problem Terapi Obat Pada Pasien Tuberkulosis Di Beberapa Puskesmas Surabaya. *Jurnal Farmasi Komunitas.*, Vol.1(2), p.30–35.
- Putranti, Asmarawati, Rachman B. E, Hadi U, and Nasronudin. 2018. Oral Candidiasis as Clinical Manifestation of HIV / AIDS Infection in Airlangga University Hospital Patients Oral Candidiasis as Clinical Manifestation of HIV / AIDS Infection in Airlangga University Hospital Patients. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science.*
- Qiyaam, Nurul, Nur Furqani, and Dara Junia Hartanti. 2020. Evaluasi Penggunaan Obat Antituberkulosis (OAT) Pada Pasien Tuberkulosis Paru Di Puskesmas Kediri Lombok Barat Tahun 2018. *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian.*, Vol.1(1), p.1. doi: 10.31764/lf.v1i1.1197.
- Rasyid, Andi Ulfah Magefirah, Zulham, Herlina Rante, and Irawati Djaharuddin. 2016. Drug Interactions For Pulmonary Tuberculosis Patients In Dr. Wahidin Sudirohusodo Massar Hospital. *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences.*, Vol.1(2), p.25–29.
- Swart, Annoesjka, and Vanessa Harris. 2005. Drug Interactions With Tuberculosis Therapy. *Continuing Medical Education*, Vol.23(2), p.56–60.
- Tuegeh, Florendo F., Douglas N. Pareta, Randi Tampa'i, and Silvana L. Tumbel. 2020. Analisis Drug Related Problems (DRPs) Pada Pasien Tuberkulosis Di Rawat Inap Rumah Sakit Tipe C Noongan. *Biofarmasetikal* vol 3(1), p.25–30.
- U.S. Department of Health & Human Services. 2019. Opportunistic Infection diakses dari <https://www.hiv.gov/hiv-basics/staying-in-hiv-care/other-related-health-issues/opportunistic-infections> pada tanggal pada 30 Januari 2020.
- Veryanti, Putu Rika, Ni Putu Kristina Dewi, and Dian Pertiwi. 2019. Potensi Interaksi

- Obat Anti Tuberkulosis Di Instalasi Rawat Inap RSUD X Jakarta Periode 2016. *Saintech Farma: Jurnal Ilmu Kefarmasian.*, Vol,12(1): p.23–31.
- Wells, Barbara G., Terry L. Schwinghammer, Joseph T. DiPiro, and Cecily V DiPiro. 2017. *Pharmacotherapy Handbook Tenth Edition*. **McGraw Hill Education**.
- Wesnawa, Made Agustya D. P., and Tutik Kusmiati. 2019. Drug Induced Hepatitis Pada Tuberkulosis Paru Dengan Multisite.vol. 5(2): pp. 41–46.
- Widyastuti, Ni Nyoman Adi, I. Made Bagiada, and Putu Andrika. 2019. Karakteristik Penderita Tuberkulosis Paru Relapse Yang Berobat Di Poli Paru RSUP Sanglah Denpasar Bali Periode Mei 2017 Hingga September 2018. *Intisari Sains Medis* 10(2):328–33. doi: 10.15562/ism.v10i2.386.
- Wijaya, Victor Nugroho. 2017. Infeksi Tuberkulosis Laten - Diagnosis Dan Tatalaksana. *Cdk-257* 44(10):706–9.
- World Health Organization. 2007. *HIV / AIDS Programme Strengthening Health Services to Fight HIV/AIDS*. WHO Library Cataloguing.
- Yusmaniar, Yusmaniar, and Adin H. Kurniawan. 2020. Medication Adherence to Successful Tuberculosis Treatment Outcome among TB/HIV Patient at Prof. Dr. Sulianti Saroso Infectious Disease Hospital. *Pharmacology and Clinical Pharmacy Research* vol 5(3): pp 98. doi: 10.15416/pcpr.v5i3.29166.
- Zhang, Liwen, Wei Xing, Jiani Zhou, Rui Zhang, Yong Cheng, Jin Li, Geng Wang, and Shili Liu. 2020. Characteristics of Tuberculosis Patients in the Integrated Tuberculosis Control Model in Chongqing , China : A Retrospective Study.pp. 1–8.
- Zong, Zhaojing, Fengmin Huo, Jin Shi, Wei Jing, Yifeng Ma, Qian Liang, Guanglu Jiang, Guangming Dai, Hairong Huang, and Yu Pang. 2018. Relapse versus Reinfection of Recurrent Tuberculosis Patients in a National Tuberculosis Specialized Hospital in Beijing, China. *Frontiers in Microbiology.*, Vol.9(AUG), p.1–8. doi: 10.3389/fmicb.2018.01858.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat Kelaikan Etik

Setifikat Kelaikan Etik



**KOMITE ETIK PENELITIAN
RUMAH SAKIT UNIVERSITAS AIRLANGGA**

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
No : 141/KEP/2021

Komite Etik Penelitian Rumah Sakit Universitas Airlangga dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian yang berjudul :

Studi Penggunaan OAT (Obat Anti Tuberkulosis) pada Pasien HIV dengan Infeksi Oportunistik Tuberkulosis

Peneliti : Siti Khotijah

Institusi Penelitian : Rumah Sakit Universitas Airlangga

DAN DINYATAKAN LAIK ETIK

Surabaya, 18 Mei 2021



[Signature]
Ketua Komite Etik Penelitian
Dr. Dr. Nani Esy Margarita Rehatta, dr., SpAn., KMN., KNA
NIDN 19801003 197703 2001

- ❖ Keterangan Lolos Kaji Etik berlaku 1 (satu) tahun sejak tanggal penetapan
- ❖ Jika dalam kurun waktu 1 (satu) tahun penelitian masih belum selesai, maka penelitian akan dihentikan dan peneliti diwajibkan melakukan perpanjangan Keterangan Lolos Kaji Etik

Lampiran 2 Nilai Rujukan Data Laboratorium RS Universitas Airlangga**Nilai Rujukan Data Laboratorium RS Universitas Airlangga**

Jenis Pemeriksaan	Nilai Rujukan	Satuan
HEMOGLOBIN	13.2 - 17.3	g/dl
LEKOSIT	6.0 - 12.0	$10^3/\mu\text{L}$
ERITROSIT	4.4 - 5.9	$10^6/\mu\text{L}$
HEMATOKRIT	40 – 52	%
TROMBOSIT	150 - 440	$10^3/\mu\text{L}$
GLUKOSA SEWAKTU	< 200	mg / dL
SGOT	0 – 50	U / L
SGPT	0 – 50	U / L
ALBUMIN	3.4 – 4.8	g / dL
BUN	8 - 18	mg / dL
KREATININ	0.60 – 1.10	mg/dl
CD4 Absolute	410 - 1590	c/ul
CD4 %	31 - 60	%

Lampiran 3 Tangkapan Layar Clinical Report Form (CRF)

Karakteristik Pasien HIV-TB

Inisial Pasien	No. Rekam medis	Status		Usia	Jenis Kelamin			BB/TB		Jumlah Kunjun gan/ko ntrol (X)	ORGAN								
		UMUM	BPJS		L	P		BB(Kg)	TB (m)		PARU	EKSTRA PARU	PARU-EKSTRA PARU						
													TB PARU + TB LIMFADENO PATI	TB PARU + TB MILIER	TB PARU +TB EFUSI PLEURA	TB PARU + TB PLEURITIS TB	TB PARU + TB MENINGITIS	TB PARU + TB MILIER + TB PLEURITIS	TB PARU + TB MILIER + TB PLEURITIS Ss- PLEURA
CI	0000133***	0	1	24	1	0	3	55,2	-	9	0	0	0	0	1	0	0	0	0
DHE	0000148***	0	1	32	1	0	3	58-66	1,8	13	0	0	0	1	0	0	0	0	0
DHA	0000078***	0	1	26	1	0	2	52-56,3	-	14	1	0	0	0	0	0	0	0	0
HSW	0000111***	1	0	29	1	0	3	61,3-70	-	5	0	0	0	0	0	1	0	0	0
HP	0000052***	0	1	53	1	0	2	41,3	-	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0

AN							Riwayat Pengobatan Sebelumnya					Hasil Akhir Pengobatan							
PARU-EKSTRA PARU																			
TB PARU + TB MENINGITIS	TB PARU + TB MILIER + PLEURITIS	TB PARU + LIMFADENITIS=PLEURA	TB PARU + LIMFADENITIS + TB BONE N JOINT	TB PARU + TB LARING TRAKEA BRONKUS	TB PARU + TB PERITONITIS + TB LIMFADENITIS + TB BONE N JOINT + TB SKEL + JARINGAN lunak		Baru	Kambuh	Diobati setelah gagal	Lost to follow up	Riwayat sebelumnya tdk diketahui	Sembuh	Lengkap	Gagal	Meninggal	Putus obat	Tidak dievaluasi	KET	
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	-	
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	-	
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	-	
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	-	
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	-	
0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	-	

Pendidikan						STATUS PERNIKAHAN					Pekerjaan			FAKTOR RESIKO													
Tidak Sekolah	SD	SMP	SMU	AKAD EMI/P T	TDK DIKETAHUI	MENIKAH	BLM MENIKAH	JANDA	DUDA	TDK DIKETAHUI	Tidak Bekerja	Bekerja	TDK DIKETAHUI	Seks vagina	Seks Anal	Oral sex	Perinatal	Biseksual	Hetroseksual	Homoseksual	Transfusi darah	Jarum Tato	Napza suntuk	TDK DIKETAHUI	LAIN-LAIN		
0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	-	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-	
0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-	
0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	narkoba	
0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-	

Stadium HIV dan Infeksi Oportunistik

Stadium HIV					Imunodefisiensi (Jumlah CD4 SAAT KOINFEKSI HIV-TB)					Koinfeksi HIV-TB			Infeksi Oportunistik lainnya									
1	2	3	4	NO DATA	Tidak ada (CD4 > 500)	Ringan (350-499)	Sedang (200-349)	Berat (<200)	TDK DIKETAH UI	HIV LEBIH DULU	TB LEBIH DULU	POST MRS HIV/TB	Candidiasis	cytomegaloviral disease	Pneumonia	Efusi Pleura	upper respiratory infection	Gastroenteritis & Collitis	Dyspepsia	Lymphoma non hodgin	DIH	Carcinoma in situ bronchus and lung
0	0	1	0	0	-	-	-	74	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	1	-	-	-	-	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
0	0	0	1	0	-	-	369	-	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
1	0	0	0	0	724	-	-	-	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Infeksi Oportunistik lainnya								Riwayat Penyakit Non Infeksi Oportunistik									
Candidiasis	cytomegaloviral disease	Pneumonia	Efusi Pleura	Acute upper respiratory infection	Gastroenteritis & Collitis	Dyspepsia	Lymphoma non hodgin	DIH	Carcinoma in situ bronchus and lung	Pruritus	Cystitis (penyebab ISK)	Trombositopenia	Pneumotorax	DM	Arteriosklerosis	Scabies	TDK ADA RIWAYAT
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Keluhan

Inisial Pasien	NO. RMK	Jumlah Kunjungan	kunjungan 1	Syubjektif														
				Sesak	diare	Lemas	Sering Kencing	Demam	Nafsu makan turun	Mual	muntah	Batuk	Nyeri dada	Benjolan leher kiri	Benjolan diketiak kiri	Pembeng kakan colli limfa	Kemeng-Nyeri	Kaki bengkak
S	0000125***	20	2019/23/Juli	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
DAS	0000105***	17	2019/9/Januari	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
SSW	0000106***	17	2019/23/Januari	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
SSN	0000065***	17	2019/11/Juni	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	

Terapi OAT dan Tambahan

Inisial Pasien	No. RMK	BB (kg)	tanggal	Jenis	JUMLAH	Penggunaan
DHA	00000788***		21/04/2020	Stop TB I (RHZE-150/75/400/275 mg tab) Dewasa	42	1 x 3 Tablet 4FDC, 2JAM Sesudah Makan malam
		52	5/5/2020	Stop TB I (RHZE-150/75/400/275 mg tab) Dewasa	v	1 x 3 Tablet 4FDC, 2JAM Sesudah Makan malam
		52	19/05/2020	v	v	v
			2/6/2020	v	v	v
			16/06/2020	v	v	v
		54,1	30/06/2020	Stop TB I (RH-150/150 mg tab) Dewasa	18	1 x 3 Tablet 2FDC senin rabu juma sebelum makan malam
			14/07/2020	Stop TB I (RH-150/150 mg tab) Dewasa	36	1 x 3 Tablet 2FDC, 2JAM Sesudah Makan malam senin rabu jumat
			11/8/2020	v	15	v
		54,7	18/08/2020	v	36	v
		56	15/09/2020	v		v
		54,5	20/10/2020	v	36	v
		56,3	17/11/2020	Stop TB I (RH-150/150 mg tab) Dewasa	48	1 x 4 Tablet 2FDC Sesudah Makan pagi seminggu 3 kali
		Mual muntah dengan 4 tablet	15/12/2020	Stop TB I (RH-150/150 mg tab) Dewasa	36	1 x 3 Tablet 2FDC Sesudah Makan malam
HSW	0000111***	61,3	12/11/2019	Stop TB I (RH-150/150 mg tab) Dewasa	48	1 x 4 Tablet 2 FDC, 2 JAM Sesudah Makan malam seminggu 3x
			10/12/2019	Stop TB I (RH-150/150 mg tab) Dewasa	v	v
			7/1/2020	v	v	v
		65,2	25/02/2020	Paket Stop TB Kategori II-KDT	48	1 x 4 Tablet RH Sesudah Makan malam
		70	23/03/2020	Stop TB I (RH-150/150 mg tab) Dewasa	96	1 x 4 Tablet RH Sesudah Makan malam

OAT						ARV						Anti Jamur		PPI		Antibiotik							
Stop TB I (RH-150/150 mg)	Stop TB I (RHZE-150/75/400/275 mg tab)	2RHZE 450/30/1500/750	Stop TB Kat II RHZE 150/75/400/275	Stop Kat II Streptomycin 1 g Inj	Etambutol 500mg	Tenofovir 300+Lamivudine 300+Efavirenz 300mg	Lamivudin 150mg/zi	Tenofovir 300mg	Lamivudin 150 mg	Efavirenz 600mg	nevirapin 200mg	Lopinavir /ritonavir	Nistatin (Nyndia Drops 12ml)	Nistatin drop 100000 unit	Omeprazole 20 mg Kapsul Novell	Lansoprazol 30mg	Cotrimoxazol 960mg	Cotrimoxazol 480mg	Ciprofloxacin 500mg	Cefixim 200mg	Cefixim 100 mg		
0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

TERAPI tambahan																							
Mukolitik			Antitusif	Anti emetik			Anti Ulcerant	Statin	Antagonis	ARB	Diuretik	Kortikosteroid	NSAID	Analgesik/Antipiretik				H2 receptor	Antihistamin				
Acetylcysteine 200 mg Kap Etercon	ambroxol 30mg	Ambroxol 15mg	Codein 10mg	Metoclopramide 10mg	Ranitidin 10mg	Ranitidin 150mg	Dompri don 10mg	Sucralfat 100ml	Simvastatin 200 mg	adalat Oros 30 mg	Candesartan 16mg	Furosemid 40mg	Prednison 5mg	MethylPred 8 mg	ASA 80mg	Na diclo 50 mg	Paracetamol 500mg	Antasida doen 60 ml	Metamizol-Diazepam	Ranitidin	Loratadin 10 mg	Cetirizine 10mg	
0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

																						kunjungan 2
Diuretik	Kortikosteroid		NSAID	Analgesik/Antipiretik				H2 receptor	Antihistamin		Betablock	Bronkodi lator			Antidiare		Suplemen					
Furosemid 40mg	Prednison 5mg	MethylPred 8 mg	ASA 80mg	Na diclo 50 mg	Paracetamol 500mg	Antasida doen 60 ml	Metamizol-Diazepam	Ranitidin	Loratadin 10 mg	Cetirizine 10mg	Bisoprolol 2,5 mg (Concor)	Salbutamol 2mg	Analsik Kaplet	Insulin Aspart (flexpen)	Attapulgit (pularex)	Laktulos a 60ml	Becomzet	Vit B1 50mg	Vit B Kompleks	VIT b6 10mg	Curcuma 200mg	
0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

ESO Aktual

	RM	Keterangan	Isoniazid				Rifampisin										Prazinamid		Etambutol	
			Neuropati perifer	Psikosis toksik	gangguan fungsi hati	Kejang	Flu syndrom e	gangguan gastrointestinal	Urine warna merah	gangguan fungsi hati	trombosi topeni	demam	skin rash	sesak nafas	bengkak	anemia hemolitik	Gout	Artritis	Gangguan penglihatan	neuritis perifer
CI	0000133***		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DHE	0000148***		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DHA	0000078***		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HSW	0000111***	jika minum EPV kepala teras pusing berputar2 dan lemas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HP	0000052***		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
JA	0000058***		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
KA	0000112***		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NR	0000055***		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
RR	0000140***		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
S	0000125***		0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
VI	0000097***	fdc diganti zidovudin n nevi	0																	