

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SKRIPSI

**PROFIL PENGGUNAAN NISTATIN
PADA PASIEN HIV/AIDS DENGAN KANDIDIASIS
(Penelitian dilaksanakan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang)**



ANGGANA MAHARDDHIKA ADIANTI

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASI KLINIS
SURABAYA**

2016

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SKRIPSI

**PROFIL PENGGUNAAN NISTATIN
PADA PASIEN HIV/AIDS DENGAN KANDIDIASIS**

(Penelitian dilaksanakan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang)

ANGGANA MAHARDDHIKA ADIANTI

NIM. 051211131001

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN KLINIS

SURABAYA

2016

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul :

**PROFIL PENGGUNAAN NISTATIN
PADA PASIEN HIV/AIDS DENGAN KANDIDIASIS**
(Penelitian dilaksanakan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang)

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet, *digital library* Perpustakaan Universitas Airlangga atau media lain untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi skripsi/karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, Agustus 2016



Anggana Mahardiana

NIM: 051211131001

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Anggana Maharddhika Adianti

NIM : 051211131001

Fakultas : Farmasi

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir yang saya tulis dengan judul :

PROFIL PENGGUNAAN NISTATIN

PADA PASIEN HIV/AIDS DENGAN KANDIDIASIS

(Penelitian dilaksanakan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang)

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil dari plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, Agustus 2016



Anggana Maharddhika Adianti

NIM: 051211131001

LEMBAR PENGESAHAN

**PROFIL PENGGUNAAN NISTATIN
PADA PASIEN HIV/AIDS DENGAN KANDIDIASIS
(Penelitian dilaksanakan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang)**

SKRIPSI


**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar
Sarjana Farmasi Pada Fakultas Farmasi Universita Airlangga
2016**

**Oleh :
ANGGANA MAHARDDHIKA ADIANTI
NIM. 051211131001**

Skripsi ini telah disetujui

Oleh :

Pembimbing Utama,



Drs. Didik Hasmono, Apt., MS

NIP. 195809111986011001

Pembimbing Serta,

RSUD Dr. Saiful Anwar



Drs. Irfan Affandi, M.Sc., Apt

NIP. 196410171994031000

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Rasa syukur dipanjatkan kepada Allah SWT, Tuhan semesta alam beserta isinya yang atas izin Nya penulisan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Keberhasilan penulisan skripsi ini merupakan bantuan, bimbingan, dan dorongan serta semangat dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Drs. Didik Hasmono, Apt., MS, selaku Dosen Pembimbing Utama dalam penulisan skripsi ini, yang telah dengan tulus dan sabar untuk membimbing serta memberikan banyak motivasi dan bantuan kepada penulis.
2. Bapak Drs. Irfan Affandi, M.Sc., Apt, selaku Pembimbing serta selama pengambilan data di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang telah meluangkan waktu untuk bimbingan serta memberikan saran dan perhatian kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.
3. Bapak Bambang S. Z, S. Si, M. Clin. Pharm., Apt dan Ibu Dr. Aniek Setiya Budiatin, M. Si., Apt, selaku dosen penguji atas saran-saran yang bermanfaat dalam memperbaiki demi kesempurnaan penulisan skripsi ini.
4. Ibu Dra. Liza Pristianty, Apt., M. Si, MM, selaku Dosen Wali yang telah dengan tulus memberikan dukungan, saran, arahan, motivasi, dan semangat kepada penulis.
5. Bapak Prof. Dr. Moh. Nasih, SE., MT., Ak., CMA, selaku Rektor Universitas Airlangga Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis selama menjalani perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

6. Ibu Dr. Hj. Umi Athijah, Apt., MS, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis selama menjalani perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.
7. Ibu Dr. Budi Suprapti, Apt., M. Si, selaku Kepala Departemen Farmasi Klinik atas kesempatannya sehingga penulis dapat melakukan skripsi di departemen ini.
8. Ibu dr. Restu Kurnia Tjahjani, M. Kes. selaku Direktur serta Ibu Sri Endah Noviani, SH, M. Sc. selaku Kepala Bidang Pendidikan dan Penelitian RSUD Dr. Saiful Anwar Malang atas kesempatan dan izin yang telah diberikan kepada penulis untuk melaksanakan penelitian di tempat yang bersangkutan.
9. Kepala Seksi Rekam Medik RSUD Dr. Saiful Anwar Malang atas waktu dan kesempatannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian tepat waktu.
10. Para dosen serta guru yang telah mendidik dan mengajarkan ilmu pengetahuan hingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan sarjana.
11. Kedua orang tua, Gung Murbo dan Lely Adiati atas segala cinta dan kasihnya selama ini yang telah menjadi motivasi utama penulis dalam menyelesaikan naskah ini. Skripsi ini penulis persembahkan untuk mereka.
12. Ketiga kakak, Shelly Yunita Adianti, Diwyacitta Nanda Adianto, dan Ghea Pramita serta keluarga besar yang telah memberikan perhatian, semangat, dan doanya dalam menyelesaikan naskah ini.
13. Teman-teman satu kelompok bimbing skripsi (Intan, Claudia, Annisa, Maxima, Yasmin, Aldila, dan Ashraf) yang sudah saling mendukung dan membantu satu sama lain dalam penulisan skripsi.

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

14. Para ‘dara muda’ tercinta (Intan, Alifia, Yunita, Daniar, Amel, Farah, Nabilla, Acan, Ratih, Mia, Rachma, Enggar, Winda, dan Ariani) yang selalu kompak dan saling mendukung satu sama lain selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.
15. Teman-teman SMA IPA 5 yang selalu kompak dan saling mendukung satu sama lain dalam keadaan apapun.
16. Seluruh teman-teman Farmasi Klinik, teman-teman kelas A, dan seluruh teman satu angkatan 2012 yang telah menjadi keluarga baru atas pertemanan dan perhatiannya selama ini.
17. Segenap karyawan di Farmasi Klinik serta pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu per satu, untuk berbagai bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung yang telah diberikan kepada penulis.

Semoga Allah SWT memberikan kebaikan atas segala bantuan bapak, ibu, serta teman-teman. Penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu masukan, kritik, dan saran sangat penulis harapkan untuk memperbaiki skripsi ini dan bagi pengembangan selanjutnya.

Wassalamu’alaikum Wr. Wb.

Surabaya, Agustus 2016

Penulis

RINGKASAN

**PROFIL PENGGUNAAN NISTATIN
PADA PASIEN HIV/AIDS DENGAN KANDIDIASIS
(Penelitian dilaksanakan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang)**

ANGGANA MAHARDDHIKA ADIANTI

HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) merupakan virus yang mampu menghancurkan sel-sel CD4 yang berfungsi melawan infeksi pada sistem kekebalan tubuh. HIV dapat berkembang lebih lanjut menjadi AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) yaitu sekelompok kondisi medis yang menunjukkan lemahnya kekebalan tubuh sering berwujud infeksi ikutan (infeksi oportunistik). Berkembangnya HIV menjadi AIDS membutuhkan waktu sekitar 2 – 15 tahun tergantung individu masing-masing. Infeksi oportunistik merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas Orang Dengan HIV/AIDS (ODHA). Di Indonesia, kandidiasis merupakan infeksi oportunistik yang paling banyak terjadi setelah TB paru. Kejadian kandidiasis dapat digunakan sebagai indikator menurunnya imun. Nistatin menjadi standar pengobatan untuk kandidiasis orofaringeal. Nistatin merupakan obat lama yang masih sering digunakan untuk profilaksis dan pengobatan infeksi *Candida*. Namun, beberapa penelitian melaporkan bahwa nistatin kurang efektif digunakan sebagai profilaksis dan pengobatan pada infeksi *Candida* pada seseorang yang mengalami depresi sistem imun.

Tujuan dari penelitian ini adalah mengkaji profil penggunaan nistatin serta mengidentifikasi kemungkinan “*Drug Related Problems*” yang terjadi. Penelitian dilakukan secara observasional retrospektif terhadap data Rekam Medik Kesehatan pada periode Januari hingga Desember 2014. Terdapat 40 pasien yang memenuhi kriteria inklusi yaitu 26 orang (65%) pria dan 14 orang (35%) wanita. Distribusi usia pasien paling banyak terjadi pada usia 26 hingga 30 tahun yaitu 7 orang (18%) pria dan 6 orang (15%) wanita. Jenis kandidiasis yang paling banyak dialami oleh pasien yaitu kandidiasis oral sebanyak 21 orang (53%). Terdapat 11 pasien (27%) yang mendapatkan terapi nistatin tunggal, 28 pasien (70%) mendapatkan terapi nistatin secara kombinasi, serta 1 pasien (3%) mengalami penggantian terapi nistatin ke antifungi lain. Pilihan terapi kombinasi untuk kandidiasis di RSUD Dr. Saiful Anwar adalah nistatin dan flukonazol. Penggunaan nistatin tunggal yang paling banyak diberikan (3x300.000 UI) PO dan (4x100.000 UI) PO masing-masing

pada 4 pasien (21%) sedangkan pada kombinasi yaitu nistatin (4x300.000 UI) PO + flukonazol (1x400 mg) IV pada 7 pasien (24%).

Dosis nistatin untuk kandidiasis oral atau orofaring adalah 100.000 UI per oral 4 kali sehari setelah makan, minimal 7 hari, dapat dilanjutkan 48 jam setelah lesi sembuh. Pada pasien *immunosuppressed* mungkin dibutuhkan 500.000 UI PO atau lebih 4 kali sehari (PIONas, 2015). Ditemukan DRP pemberian nistatin tunggal pada 8 pasien (20%) dan kombinasi dengan flukonazol pada 11 pasien (28%) tidak sesuai dengan dosis pada literatur yaitu (3x100.000 UI) PO, (3x200.000 UI) PO, (3x300.000 UI) PO, (3x350.000 UI) PO, dan (3x500.000 UI) PO. Perlu dilakukan pengkajian ulang terkait dosis pemberian nistatin yang sesuai pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut sehingga lebih mudah untuk mengidentifikasi DRP aktual secara langsung dibandingkan dengan retrospeksi karena adanya keterbatasan dalam penulisan Rekam Medik Kesehatan.

ABSTRACT

**THE USE PROFILE OF NYSTATIN IN PATIENTS HIV/AIDS
WITH CANDIDIASIS**

(study has done at RSUD Dr. Saiful Anwar Malang)

Anggana Maharddhika Adianti* Didik Hasmono* Irfan Affandi**

*Faculty of Pharmacy Airlangga University

**RSUD Dr. Saiful Anwar

Backgrounds : HIV destroys CD4 cells that protect against infection in the immune system. HIV will progress to AIDS in the form of opportunistic infections (OI). OI is a major cause of morbidity and mortality of ODHA. In Indonesia, the most common OI after lung TB is candidiasis. Nystatin become the standard treatment for oropharyngeal candidiasis but many studies suggest nystatin is not effective if used on someone with immunocompromised.

Objectives : To assess the pattern of nystatin include the dose, route of use, frequency, duration of use associated with the clinical and laboratory data, and identify the possibility of DRP that occurs.

Methods : Observational retrospective from January to December 2014.

Results and Conclusion : The results showed that 40 patients HIV/AIDS with candidiasis. The use of single nystatin most widely prescribed (3x300,000 UI) PO and (4x100,000 UI) PO, while the combination is nystatin (4x300,000 UI) PO + fluconazole (1x400 mg) IV. Guideline nystatin for oropharyngeal candidiasis is 100,000 UI PO 4 times daily after meals, at least 7 days, can be resumed 48 hours after the lesions healed. In immunosuppressed patients may be required to 500,000 UI PO 4 or more times a day. Found the DRP of single in 8 patients (20%) and combination in 11 patients (28%) are not appropriate with literature (3x100,000 UI) PO, (3x200,000 UI) PO, (3x300,000 UI) PO, (3x350,000 UI) PO, and (3x500,000 UI) PO.

Keywords : Nystatin, Candidiasis, Fungi, HIV/AIDS

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH ...	iii
LEMBAR PERNYATAAN.....	iv
LEMBAR PENGESAHAN	v
KATA PENGANTAR.....	vi
RINGKASAN.....	ix
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1 Tujuan Umum	6
1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan tentang HIV/AIDS.....	7
2.1.1 Epidemiologi HIV/AIDS	8
2.1.2 Struktur HIV	11
2.1.3 Daur Hidup HIV.....	12
2.1.4 Transmisi HIV.....	16
2.1.5 Patofisiologi HIV	19
2.1.6 Pemeriksaan Laboratorium HIV	21
2.1.7 Penatalaksanaan Klinis Setelah Diagnosis HIV Ditegakkan	25
2.1.8 Pemberian Terapi Antiretroviral	30
2.2 Tinjauan tentang Infeksi Oportunistik.....	34
2.3 Tinjauan tentang Fungi.....	37
2.4 Tinjauan tentang Kandidiasis	38
2.4.1 Patogenesis.....	40
2.4.2 Kandidiasis Orofaring.....	40

2.4.3	Kandidiasis Esofagitis.....	44
2.4.4	Kandidiasis Vulvovaginal	45
2.4.5	Balantis Kandida/Balanopostitis Kandida	46
2.4.6	Kandidiasis Kutan	46
2.4.7	<i>Invasive Candidiasis</i>	47
2.4.8	Diagnosis Kandidiasis.....	48
2.5	Terapi Antifungi.....	51
2.5.1	Golongan Polien.....	51
2.5.2	Golongan Azol	52
2.5.3	Flusitosin	53
2.5.4	Ekinokandin	54
2.5.5	Terbinafin.....	55
2.6	Tinjauan tentang Nistatin	56
2.6.1	Struktur Nistatin	57
2.6.2	Aktivitas Nistatin	59
2.6.3	Efek Samping Nistatin	59
2.6.4	Farmakokinetik Nistatin.....	59
2.6.5	Interaksi Nistatin	60
2.6.6	Produksi Nistatin.....	60
2.6.7	Dosis Nistatin.....	61
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL		
3.1	Kerangka Konseptual	62
3.2	Kerangka Operasional	66
BAB IV METODE PENELITIAN		
4.1	Rancangan Penelitian	67
4.2	Populasi	67
4.3	Jumlah Sampel	67
4.4	Tempat dan Waktu Penelitian	68
4.5	Kriteria Inklusi	68
4.6	Kriteria Eksklusi.....	68
4.7	Definisi Operasional.....	68
4.8	Prosedur Pengumpulan Data	70
4.9	Analisis Data	70
4.10	<i>Ethical Clearance</i>	71
BAB V HASIL PENELITIAN		
5.1	Jumlah Sampel	72

5.2	Demografi Pasien	72
5.2.1	Usia dan Jenis Kelamin	72
5.2.2	Penyebaran Infeksi Oportunistik	73
5.2.3	Klasifikasi Kandidiasis.....	73
5.2.4	Kondisi Klinik Pasien saat Diagnosa Kandidiasis Ditegakkan	74
5.2.5	Antifungi Nistatin yang Diberikan	75
5.2.6	Nistatin pada Penggunaan Tunggal	75
5.2.7	Pola Kombinasi Nistatin dengan Flukonazol	76
5.2.8	Penggantian Terapi.....	77
5.2.9	Lama Pemberian Nistatin pada Pasien HIV/AIDS	78
5.2.10	Terapi yang Diberikan Selain Antifungi	79
5.2.11	Lama Perawatan Pasien HIV/AIDS dengan Kandidiasis	81
5.2.12	Kondisi Saat keluar Rumah Sakit.....	82
5.3	Kesesuaian Dosis Nistatin yang Diberikan	82
BAB VI PEMBAHASAN		84
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN		
7.1	Kesimpulan	94
7.2	Saran	94
DAFTAR PUSTAKA		96
LAMPIRAN		104

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
II.1	Epidemi Global Penderita HIV dan AIDS.....	9
II.2	Klasifikasi HIV-AIDS berdasarkan Ketetapan CDC 1993	20
II.3	Kategori Klinis berdasarkan Ketepatan CDC 1993	20
II.4	Sindrom Retroviral Akut HIV	21
II.5	Tes Diagnostik untuk Infeksi HIV.....	22
II.6	Strategi Diagnosis Infeksi HIV oleh WHO	23
II.7	Kriteria Interpretasi Tes anti-HIV dan Tindak Lanjutnya	24
II.8	Stadium Klinis HIV-AIDS Untuk Dewasa.....	25
II.9	Klasifikasi Infeksi HIV dengan Gradien Klinis.....	27
II.10	Korelasi antara Jumlah CD4 dengan Potensi Penyulit HIV	27
II.11	Rekomendasi tes Laboratorium untuk Persiapan Inisiasi ART	29
II.12	Rekomendasi Memulai Terapi Antiretrovirus Penderita Dewasa	30
II.13	ART Lini Pertama untuk Anak Usia 5 Tahun ke Atas dan Dewasa, Termasuk Ibu Hamil dan Menyusui, ODHA Koinfeksi Hepatitis B, dan ODHA dengan TB.....	31
II.14	Daftar Obat anti-HIV Menurut FDA	31
II.15	Prinsip 5C dalam Pemberian ARV	33
II.16	Jenis Infeksi Oportunistik.....	35
II.17	Jumlah Kasus HIV/AIDS yang Dilaporkan Menurut Penyakit Penyerta hingga Maret 2015.....	36
V.1	Distribusi Jumlah Pasien HIV/AIDS-Kandidiasis yang Mendapat Antifungi Nistatin Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin	72
V.2	Infeksi Oportunistik pada Pasien HIV/AIDS selain Kandidiasis.....	73
V.3	Klasifikasi Kandidiasis Pasien HIV/AIDS	74
V.4	Kondisi Klinik Pasien HIV/AIDS	74
V.5	Distribusi Penggunaan Nistatin Pasien HIV/AIDS-Kandidiasis	75
V.6	Nistatin Penggunaan Tunggal.....	75
V.7	Pola Kombinasi Nistatin-Flukonazol Pasien HIV/AIDS dengan Kandidiasis.....	76

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

V.8	Penggantian Terapi Antifungi	77
V.9	Lama Pemberian Nistatin Tunggal	78
V.10	Lama Pemberian Nistatin Kombinasi Flukonazol	79
V.11	Distribusi Pasien yang Mendapat Terapi Antiretroviral ..	79
V.12	Distribusi Pasien yang Mendapat Terapi Antituberkulosis	80
V.13	Distribusi Pasien yang Mendapat Terapi Anti virus	80
V.14	Distribusi Pasien yang Mendapat Terapi Steroid	80
V.15	Distribusi Pasien yang Mendapat Terapi Antibiotik	81
V.16	Lama Perawatan Pasien HIV/AIDS-Kandidiasis	82
V.17	Kondisi Pasien HIV/AIDS-Kandidiasis Saat Keluar Rumah Sakit	82
V.18	Kesesuaian Dosis yang Diberikan dengan Literatur	83

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
2.1	CFR AIDS tahun 2000 sampai dengan Maret 2015	11
2.2	Struktur HIV	11
2.3	Daur Hidup HIV	13
2.4	Hubungan antara Infeksi Oportunistik dengan Jumlah CD4	35
2.5	Kandidiasis Atrofi Akut	42
2.6	Kandidiasis Hiperplastik Kronis	43
2.7	Kheilosis Kandida	44
2.8	Kandidiasis Esofagitis	45
2.9	Kandidiasis Vulvovaginal	46
2.10	Struktur Amfoterisin B	52
2.11	Struktur Nistatin	52
2.12	Struktur Ketokonazol	53
2.13	Struktur Flukonazol	53
2.14	Struktur Vorikonazol	53
2.15	Struktur Posakonazol	53
2.16	Struktur Itrakonazol	53
2.17	Struktur Flusitosin	53
2.18	Struktur Kaspofungin Asetat	54
2.19	Struktur Mikafungin Sodium	55
2.20	Struktur Terbinafin	55
2.21	Struktur Nistatin	57
2.22	Struktur Nistatin A1	58
2.23	Struktur Nistatin A2	58
2.24	Struktur Nistatin A3	58
3.1	Alur Kerangka Konseptual	65
3.2	Alur Kerangka Operasional	66

DAFTAR SINGKATAN

3TC	:	Lamivudin
ABC	:	Abacavir
AIDS	:	<i>Acquired Immuno Deficiency Syndrome</i>
Anti-HCV	:	<i>Antigen Hepatitis C Virus</i>
ART	:	<i>Antiretroviral Therapy</i>
ARV	:	<i>Antiretroviral</i>
ASI	:	Air Susu Ibu
ATV	:	Atazanavir
AZT	:	Zidovudin
BB	:	Berat badan
CCR5	:	<i>CC Chemokine Reseptor 5</i>
CXCR4	:	<i>CXC Chemokine Reseptor 4</i>
CD4	:	<i>Cluster of Differentiation 4</i>
CDC	:	<i>Center for Disease Control</i>
CFR	:	<i>Case Fatality Rate</i>
CMV	:	<i>Cytomegalovirus</i>
CSF	:	<i>Cerebrospinal Fluid</i>
CSH	:	<i>Cell Surface Hydrophobicity</i>
CYP	:	<i>Cytochrome P450</i>
d4T	:	Stavudin
ddi	:	Didanosine
DLV	:	Delavirdine
DNA	:	<i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
DRV	:	Darunavir
dsDNA	:	<i>double-stranded DNA</i>
EFV	:	Evafirenz
ETR	:	Etravirine
eGFR	:	<i>Estimated General Fertility Rate</i>
EIA	:	<i>Enzym Immunoassay</i>
ELISA	:	<i>Enzyme-linked immunoassay</i>
FPV	:	Fosamprenavir
FTC	:	Emtricitabine
gp120	:	<i>Glycoprotein 120</i>
gp41	:	<i>Glycoprotein 41</i>
GT	:	<i>Germ Tubes</i>

Hb	: Hemoglobin
HBsAg	: <i>Hepatitis B Surface Antigen</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HSV	: <i>Herpes Simplex Virus</i>
IDV	: Indinavir
IFA	: <i>Indirect immunofluorescence assay</i>
ILKI	: Ikatan Laboratorium Kesehatan Indonesia
IN	: <i>Integrase</i>
IO	: Infeksi Oportunistik
KDT	: Kombinasi tiga Dosis Tetap
KO	: Kandidiasis Oral
KTS	: Konseling dan Tes HIV Sukarela
KVV	: Kandidiasis Vulvovaginal
LTR	: <i>Long Terminal Repeat</i>
MAC	: <i>Mycobacterium Avium Complex</i>
mm	: <i>milimeter</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
MVC	: Maraviroc
NAPZA	: Narkotika, Alkohol, Psikotropika, dan Zat Adiktif lain
NFV	: Nelfinavir
NNRTI	: <i>Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor</i>
NRTI	: <i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor</i>
NVP	: Nevirapine
ODHA	: Orang dengan HIV dan AIDS
p17	: Protein 17
p24	: Protein 24
PCP	: <i>Pneumocystis Carinii Pneumonia</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PITK	: Inisiatif Pemberi Pelayanan Kesehatan dan Konseling
PI	: <i>Protease Inhibitor</i>
PR	: <i>Protease</i>
RAL	: Raltegravir
RIPA	: <i>Radioimmunoprecipitation antibody assay</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RPV	: Rilprivine
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RT	: <i>Reverse Transcriptase</i>

RTV	:	Ritonavir
SGPT	:	<i>Serum Glutamic Piruvic Transaminase</i>
SIV	:	<i>Simian Immunodeficiency Virus</i>
SQV	:	Saquinavir
T-20	:	Enfuvirtide
TB	:	<i>Tuberculosis</i>
TDF	:	Tenofovir DF
TPV	:	Tipranavir
tRNA	:	<i>Transfer Ribonucleic Acid</i>
WB	:	<i>Western Blot</i>
WHO	:	<i>World Helath Organization</i>
ZDV	:	Zidovudine

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) merupakan virus berantai tunggal yang menyelimuti RNA dan termasuk anggota *Lentivirinae* dan berasal dari subfamili retrovirus. *Lentivirinae* berasal dari kata *Lenti* yang berarti lambat sehingga dapat diartikan siklus infeksi yang terjadi secara lambat. Virus ini menyebabkan penurunan kekebalan tubuh karena virus ini merupakan retrovirus yang memiliki enzim *reverse transcriptase* sehingga dapat merubah RNA berupa *single strain* menjadi *double strain* DNA (dsDNA) dalam *sel host* (Anderson, *et. al.*, 2008). Virus ini menghancurkan sel-sel CD4 yang berfungsi melawan infeksi pada sistem kekebalan tubuh. Hal tersebut menyebabkan tubuh sulit untuk melawan terjadinya infeksi (RCSB PDB, 2011). HIV dapat berkembang lebih lanjut menjadi AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) yaitu sekelompok kondisi medis yang menunjukkan lemahnya kekebalan tubuh, sering berwujud infeksi ikutan (infeksi oportunistik) dan kanker, yang hingga saat ini belum bisa disembuhkan (WHO, 2005). Berkembangnya HIV menjadi AIDS membutuhkan waktu sekitar 2 – 15 tahun tergantung individu masing-masing (WHO, 2015).

HIV terus menjadi masalah kesehatan masyarakat yang utama secara global dimana telah menelan lebih dari 34 juta jiwa sejauh ini. Pada tahun 2014 1,2 juta orang meninggal karena penyebab terkait HIV secara global. Ada sekitar 36,9 juta orang yang hidup dengan HIV pada akhir 2014 (WHO, 2015). Di Indonesia, jumlah kumulatif HIV dari tahun 1987 hingga Maret

2015 sebanyak 167.350 orang, sedangkan kumulatif status AIDS sebanyak 66.835 orang. Hingga saat ini HIV AIDS sudah menyebar di 390 kabupaten atau kota di seluruh provinsi di Indonesia. Pola penularan HIV berdasarkan kelompok umur dalam lima tahun terakhir (sampai Maret 2015) paling banyak terjadi pada kelompok usia 25 – 49 tahun. Pola penularan HIV berdasarkan jenis kelamin dalam tujuh tahun terakhir banyak terjadi pada laki-laki. Kasus infeksi terbanyak terjadi pada provinsi DKI Jakarta yaitu 35.716 kasus. Kasus AIDS terbanyak terjadi pada provinsi Jawa Timur (Ditjen PP & PL, Kemenkes, 2015).

Perjalanan infeksi HIV ditandai dalam tiga tahap: penyakit primer akut, penyakit kronis asimtomatis dan penyakit kronis simtomatis. Kemudian akan memasuki fase stadium lanjut yang ditandai oleh suatu penyakit yang berhubungan dengan penurunan imunitas yang serius. Keadaan tersebut disebut sebagai infeksi oportunistik. Infeksi oportunistik (IO) dapat didefinisikan sebagai infeksi progresif yang disebabkan oleh mikroorganisme dengan sifat patogen atau tidak. Keadaan tersebut dapat menyebabkan penyakit serius sebagai hasil efek predisposisi penyakit lain atau suatu terapi (Rahier, *et al.*, 2013). Insiden IO bergantung pada level immunosupresi (muncul pada $CD4 < 200/mm^3$ atau total *lymphocyte count* $< 1200/mm^3$). Lebih dari 80% IO disebabkan oleh 28 patogen (Lubis, 2011).

IO merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas Orang Dengan HIV/AIDS (ODHA). Sistem imun yang sangat rendah dapat menyebabkan IO berakhir dengan kematian yang dapat terjadi kurang dari dua tahun pasca infeksi kecuali mendapat terapi spesifik yang adekuat untuk infeksi tersebut. Profil IO di Indonesia hingga Maret 2015 yaitu tuberkulosis 170 kasus,

kandidiasis 132 kasus, diare 99 kasus, dermatitis 22 kasus, limfadenopati generalisata persisten 14 kasus, toksoplasmosis 9 kasus, *herpes zoster* 6 kasus, *herpes simpleks* 4 kasus, dan PCP 1 kasus (Ditjen PP & PL, Kemenkes, 2015). Hasil penelitian di klinik VCT RSUD Dr. T.C. Hillers Maumere dari 104 pasien positif HIV insiden IO paling banyak kedua setelah TB paru yaitu kandidiasis oral sebesar 13%. Penelitian di RSUP Kariadi Semarang didapatkan pasien HIV/AIDS dengan infeksi oportunistik kandidiasis orofaringeal sebesar 79% (Sofro dkk, 2013). Kandidiasis orofaringeal merupakan infeksi oportunistik yang disebabkan oleh fungi yang paling umum terjadi pada HIV (Khan, *et. al.*, 2012) dan terjadi pada hampir 90% orang yang terinfeksi HIV (Garcia, *et. al.*, 2014). Pemilihan antifungi topikal sebaiknya menjadi pilihan pertama untuk bentuk lebih ringan dari infeksi. Agen topikal, seperti nistatin dan klotrimazol telah menjadi standar pengobatan untuk kandidiasis orofaringeal.

Nistatin adalah antibiotik golongan polien makrolida dengan aktivitas fungisida dan fungistatik pada organisme yang sensitif. Organisme tersebut adalah spesies fungi dari genus *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Blastomyces* dan *Coccidioides* (Brescansin, *et. al.*, 2013). Mekanisme kerjanya adalah membentuk ikatan dengan ergosterol pada membran sitoplasma fungi. Ikatan tersebut akan menyebabkan perubahan permeabilitas membran dengan membentuk pori-pori intramembran, dengan demikian fungi akan kehilangan intra-sel penting senyawa, seperti ion dan molekul kecil, dan kemudian sel mengalami kematian (Leibovitz, 2002). Nistatin merupakan obat lama yang masih sering digunakan untuk profilaksis dan pengobatan infeksi *Candida*. Namun, beberapa penelitian

melaporkan bahwa nistatin kurang efektif digunakan sebagai profilaksis dan pengobatan pada infeksi *Candida* pada seseorang yang mengalami depresi sistem imun (Gotzsche, *et. al.*, 2014). Dalam contoh kasus suspensi nistatin masih sering digunakan dalam episode awal kandidiasis orofaringeal, meskipun agen efektif, beberapa laporan sering kambuh pada fase awal, terutama pada pasien dengan penyakit HIV lanjut atau neutropenia. Terapi topikal nistatin jarang dilaporkan terjadi efek samping, walaupun di beberapa kasus terkadang menyebabkan hipersensitivitas kulit yang ditandai dengan ruam dan pruritus (aidsinfo, 2015). Berdasarkan KFT Dr. Soetomo tahun 2014, pemberian dosis nistatin terlalu besar menyebabkan gangguan saluran cerna (seperti mual, muntah, dan diare).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan terhadap 359 pasien yang terinfeksi HIV dengan kandidiasis yang terbagi menjadi 273 kandidiasis oral dan 86 kandidiasis vagina dilaporkan bahwa 50% disebabkan karena *C. albicans* diikuti dengan *C. glabrata* (21.4%), *C. dubliniensis* (13.3%, dilaporkan pertama kali di Iran), *C. krusei* (9.8%), *C. kefyr* (3.1%), *C. parapsilosis* (1.6%), dan *C. tropicalis* (0.8%). Semua spesies kandida tersebut dilaporkan sensitif terhadap amfoterisin B, ketokonazol, nistatin, vorikonazol, dan kasposfungin. Beberapa penelitian dilakukan di Afrika mengenai evaluasi antifungi pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis. Penelitian dilakukan di Ethiopia mengenai evaluasi antifungi untuk kandidiasis oral yang disebabkan oleh *C. albicans* pada pasien yang terinfeksi HIV. Dari 42 pasien, 41 (97,7%) sensitif terhadap amfoterisin B, 40 (95,3%) sensitif nistatin, dan 39 (92.9%) sensitif ketokonazol dan mikonazol (Badiee, *et. al.*, 2010).

Penelitian di Ilam–Iran terhadap 385 sampel dengan 239 sampel yang positif kandidiasis vulvovaginal yaitu 150 isolat *C. albicans* dan 89 isolat non-*albicans*. Dilakukan uji sensitivitas terhadap beberapa antifungi yaitu nistatin 100 µg/disk, flukonazol 10µg/disk, itrakonazol 10µg/disk, ketokonazol 10µg/disk, amfoterisin B 20µg/disk, klotrimazol 10µg/disk, posakonazol 5µg/disk, and vorikonazol 1µg/disk. Didapatkan hasil resistensi terhadap flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, klotrimazol, vorikonazol, posakonazol, nistatin dan amfoterisin B berturut-turut adalah 76%, 62%, 72%, 55%, 6%, 7%, 1% dan 0%. Resistensi tertinggi terjadi pada flukonazol dan ketokonazol sedangkan sensitivitas tertinggi terjadi pada nistatin dan amfoterisin B. Hasil ini dapat dijadikan acuan bahwa nistatin dan amfoterisin B dapat digunakan sebagai antifungi lini pertama terhadap kandidiasis mukosa (Mohamadi, , *et. al.*, 2015).

Berdasarkan latar belakang di atas terlihat perkembangan HIV/AIDS serta infeksi oportunistik yang menyertai akibat fungi saat ini masih perlu mendapat perhatian, terlihat dari masih tingginya prevalensi kasus HIV/AIDS khususnya di Indonesia. Tingginya prevalensi inilah yang mendorong untuk melakukan penelitian terkait HIV/AIDS dan profil penggunaan obat di RSUD Dr. Saiful Anwar. Penelitian dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar karena merupakan salah satu rumah sakit rujukan di 13 wilayah kota dan kabupaten di Jawa Timur, sehingga penelitian terkait kasus HIV/AIDS dan studi penggunaan nistatin sebagai antifungi dapat relevan dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana profil penggunaan nistatin pada pasien HIV dengan kandidiasis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengkaji profil penggunaan nistatin pada pasien HIV dengan kandidiasis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengkaji profil penggunaan nistatin pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis meliputi dosis, rute pemakaian, frekuensi, dan lama penggunaan terkait dengan data klinik dan data laboratorium.
- b. Mengidentifikasi kemungkinan "*Drug Related Problems*" yang terjadi pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan gambaran mengenai profil penggunaan nistatin pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis sehingga tercapai terapi yang aman dan efektif.
2. Data yang diperoleh diharapkan mampu menjadi masukan bagi klinisi dan farmasis pada pelaksanaan terapi nistatin pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang HIV/AIDS

HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) terdapat dua jenis yaitu HIV-1 dan HIV-2. HIV-1 selanjutnya disebut sebagai HIV saja karena HIV-1 lebih umum terjadi pada manusia di dunia (Rajarapu, 2014). HIV-2 dikaitkan dengan SIV (*Simian Immunodeficiency Virus*) yang banyak ditemukan di Afrika Barat karena ditemukan virus sejenis (HIV-2) pada primata. Sehingga sementara ini ditarik kesimpulan bahwa HIV-2 berasal dari primata yang belum lama menyerang manusia (Subowo, 2013). HIV-1 merupakan virus HIV yang pertama diidentifikasi oleh Luc Montainer di Institut Pasteur, Paris, tahun 1983. Karakteristik virus sepenuhnya diketahui oleh Robert Gallo di Washington dan Jay Levy di San Fransisco, tahun 1984 (Nasronudin, 2014).

HIV merupakan virus berantai tunggal yang menyelimuti RNA dan termasuk anggota *Lentivirinae* dan berasal dari subfamili retrovirus. *Lentivirinae* berasal dari kata *Lenti* yang berarti lambat sehingga dapat diartikan siklus infeksi yang terjadi secara lambat. Virus ini menyebabkan penurunan kekebalan tubuh karena virus ini merupakan retrovirus yang memiliki enzim *reverse transcriptase* sehingga dapat merubah RNA berupa *single strain* menjadi *double strain* DNA (dsDNA) dalam *sel host* (Anderson, et, al., 2008). Virus ini menghancurkan sel-sel CD4 yang berfungsi melawan infeksi pada sistem kekebalan tubuh. Hal tersebut menyebabkan tubuh sulit untuk melawan terjadinya infeksi (RCSB PDB, 2011). HIV dapat berkembang lebih lanjut menjadi AIDS (*Acquired Immuno Deficiency Syndrome*). Berkembangnya HIV

menjadi AIDS membutuhkan waktu sekitar 2 – 15 tahun tergantung individu masing-masing (WHO, 2015).

AIDS (*Acquired Immuno Deficiency Syndrome*) adalah penyakit yang ditandai dengan satu atau lebih penyakit indikator dengan tidak ada penyebab lain selain *immunodeficiency*. Indikator tersebut adalah infeksi oportunistik, keganasan, serta terkait juga HIV *dementia* (Williamss, *et. al.*, 2011). Sebanyak 90% penderita dengan gejala AIDS mempunyai antibodi terhadap HIV (Subowo, 2013). AIDS dapat disebabkan oleh HIV-1 atau HIV-2. Namun, AIDS di dunia lebih banyak disebabkan karena HIV-1 (Fauci, *et. al.*, 2009). AIDS merupakan tahap akhir dari infeksi HIV. Seseorang disebut menderita AIDS jika jumlah CD4 <200 sel/mm³. Ketika sudah memasuki stadium AIDS, seseorang akan berisiko tinggi terkena infeksi oportunistik (Apriani dkk, 2013).

2.1.1 Epidemiologi HIV/AIDS

Karakteristik epidemiologi infeksi HIV berbeda menurut wilayah geografis dan tergantung pada cara penularan, upaya pencegahan pemerintah dan sumber daya, serta faktor budaya (Anderson, *et. al.*, 2008). Saat ini epidemi AIDS dunia sudah memasuki dekade ketiga, namun penyebaran infeksi HIV terus berlangsung dan merampas kekayaan setiap negara karena sumber daya manusia produktifnya menderita (Nasonudin, 2007). Secara global, jumlah orang yang terinfeksi HIV masih bervariasi. Berikut merupakan data epidemi penderita HIV dan AIDS berdasarkan laporan WHO tahun 2014 seperti yang tertera pada Tabel II.1.

Tabel II.1 Epidemi Global Penderita HIV dan AIDS (WHO, 2014)

Karakteristik HIV/AIDS	Keterangan penderita	Jumlah
Jumlah orang hidup dengan HIV (ODHA) tahun 2014	Total	36,9 juta
	Dewasa	34,3 juta
	Wanita	17,4 juta
	Anak-anak (<15 tahun)	2,6 juta
Orang yang baru terinfeksi HIV tahun 2014	Total	2 juta
	Dewasa	1,8 juta
	Anak-anak (<15 tahun)	200.000
Penderita AIDS meninggal dunia tahun 2014	Total	1,2 juta
	Dewasa	1 juta
	Anak-anak (<15 tahun)	150.000

Prevalensi HIV/AIDS di Indonesia masih menjadi masalah kesehatan utama. Hingga saat ini HIV AIDS sudah menyebar di 390 dari 498 kabupaten atau kota di seluruh provinsi di Indonesia. Berbagai upaya penanggulangan sudah dilakukan oleh Pemerintah bekerja sama dengan berbagai lembaga di dalam negeri dan luar negeri. Sejak dilaporkan sampai dengan tahun 2005 (859 kasus) hingga 2013 (29.037 kasus) kasus HIV meningkat cukup signifikan. Sedangkan dilaporkan pada Maret 2015 bahwa kasus HIV menurun yaitu 7.212 kasus. Kasus AIDS di Indonesia menunjukkan hasil fluktuatif. Angka AIDS tahun 2005 sebanyak 5.153 kasus kemudian menurun pada tahun berikutnya (2006) yaitu 3.692 kasus. Kemudian angka tersebut meningkat terus hingga tahun 2013 mencapai 10.163 kasus. Dilaporkan hingga Maret 2015 angka AIDS menurun yaitu 595 kasus (Ditjen PP & PL, Kemenkes RI, 2015).

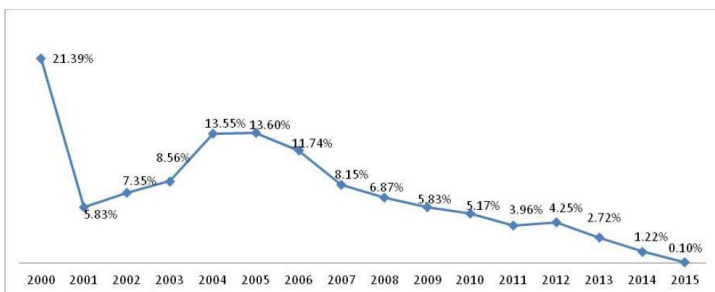
Sejak pertama kali dilaporkan (1987) hingga Maret 2015 jumlah kumulatif kasus HIV sebanyak 167.350 orang, sedangkan jumlah kumulatif kasus AIDS sebanyak 66.835 orang. Angka tersebut tersebar di seluruh Indonesia dengan jumlah kumulatif kasus HIV terbanyak adalah DKI Jakarta (35.716 kasus). 10 besar

provinsi dengan kasus infeksi HIV tertinggi berturut-turut adalah DKI Jakarta, Jawa Barat, Jawa Timur, Papua, Jawa Tengah, Bali, Sumatera Utara, Kepulauan Riau, DI Yogyakarta, dan Sulawesi Selatan. Pola penularan HIV banyak terjadi pada laki-laki pada usia produktif yaitu 25 – 49 tahun dengan transmisi HIV secara heteroseksual (Ditjen PP & PL, Kemenkes RI, 2015).

Tidak berbeda jauh dengan kasus infeksi HIV, kasus AIDS dilaporkan dari tahun 1987 hingga Maret 2015 banyak terjadi pada usia produktif yaitu 20 – 49 tahun dengan persentase kumulatif berturut-turut yaitu sebanyak 32,2% pada umur 20 – 29 tahun, 29,1% pada 30 – 39 tahun, dan 11,5% pada 40 – 49 tahun. Kasus AIDS di Indonesia terjadi dua kali lipat lebih banyak pada laki-laki (54%) dibandingkan perempuan (30%) dengan faktor risiko terbanyak karena heteroseksual (63,6%) diikuti dengan homoseksual (17,3%) dan pengguna narkoba suntik (12,8%). Berbeda dengan kasus HIV, kasus AIDS dilaporkan banyak terjadi pada Jawa Timur (12.352) diikuti Papua (11.841), DKI Jakarta (8.019), Bali (4.811), Jawa Barat (4.210), Jawa Tengah (4.086), Kalimantan Barat (2.172), Sulawesi Selatan (2.105), Nusa Tenggara Timur (1.927), dan Papua Barat (1.734) (Ditjen PP & PL, Kemenkes RI, 2015).

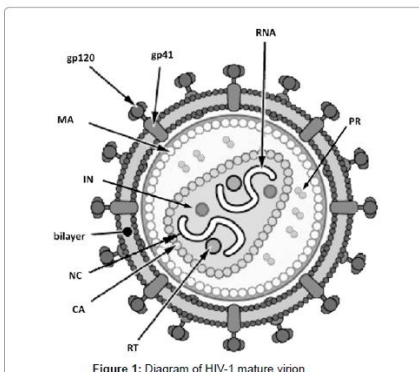
AIDS Case Rate Nasional adalah 19,1. *AIDS Case Rate* adalah kasus AIDS per 100.000 penduduk di suatu wilayah dalam kurun waktu tertentu. *AIDS Case Rate* tertinggi di Indonesia sampai Maret 2015 adalah Papua (369,04), Papua Barat (215,57), Bali (113,43), DKI Jakarta (64,52), Kalimantan Barat (40,41), Sulawesi Utara (35,12), Nusa Tenggara Timur (29,02), Jawa Timur (24,83), Sumatera Barat (21,59), dan Sulawesi Selatan (21,58). *Case Fatality Rate* (CFR) adalah jumlah kematian (dalam

persen) dibandingkan jumlah kasus dalam suatu penyakit tertentu. Pada tahun 2001 (5,83%), CFR menurun signifikan dibandingkan tahun 2000 (21,39%) namun CFR meningkat signifikan pada tahun 2004 yaitu 13,55%. Sejak tahun 2004 hingga Maret 2015 CFR mengalami penurunan (dapat dilihat pada Gambar 2.1). Hal tersebut membuktikan bahwa upaya pengobatan yang dilakukan telah banyak berhasil guna menurunkan angka kematian akibat AIDS (Ditjen PP & PL, Kemenkes RI, 2015).



Gambar 2.1 CFR AIDS tahun 2000 sampai Maret 2015
(Ditjen PP&PL, Kemenkes RI, 2015)

2.1.2 Struktur HIV



NC = Nucleocapsid

CA = Capsid

RT = Reverse Transcriptase

IN = Integrase

PR = Protease

MA = Matrix Protein

Gambar 2.2 Struktur HIV (Rajarapu, 2014)

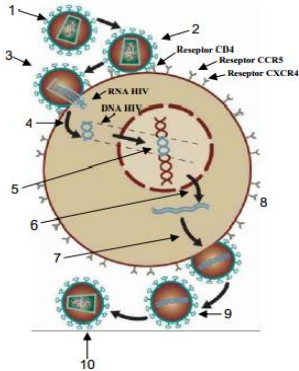
Partikel virus HIV memiliki berat molekul sebesar 9,7 kb dan berdiameter 0,1 μm . HIV diselubungi oleh dua lapis membran

fosfolipid seperti membran sel pada umumnya. Kondisi ini memberikan kemudahan terjadinya fusi antara kedua membran (Subowo, 2013). Berdasarkan pemeriksaan dengan mikroskop elektron memperlihatkan bahwa HIV memiliki banyak tonjolan eksternal yang dibentuk oleh dua protein utama *envelope* virus yaitu gp120 di sebelah luar dan gp41 yang terletak di trans membran. gp120 memiliki afinitas tinggi terutama region V3 terhadap reseptor CD4 sehingga bertanggung jawab pada awal interaksi dengan sel target. Sedangkan gp41 bertanggung jawab dalam proses internalisasi atau adsorpsi (Nasronudin, 2014). Di sebelah dalam selubung luar virus dilengkapi dengan selubung protein (kapsid) (Subowo, 2013).

Di bagian tengah virus terdapat inti yang terdiri atas substansi genetik berbentuk dua untaian RNA (Subowo, 2013). Setiap untaian RNA memiliki sembilan genes yaitu gag, pol, vif, vpr, vpu, env, rev, tat, dan net. RNA diliputi oleh kapsul berbentuk kerucut terdiri atas sekitar 2000 kopi p24 protein virus. Dikelilingi oleh kapsid selubung virus (*envelope*) dimana masing-masing sub unit selubung virus terdiri atas gp120 dan gp41 (Nasronudin, 2014). Terdapat tiga enzim yang berperan penting terhadap siklus hidup HIV yaitu *reverse transcriptase* (RT), *integrase* (IN), dan *protease* (PR) yang juga dikelilingi oleh kapsid yang disebut p17 (Rajarapu, 2014).

2.1.3 Daur Hidup HIV

HIV merupakan retrovirus obligat intraseluler dengan replikasi sepenuhnya di dalam sel *host*.



Gambar 2.3 Daur Hidup HIV (*aidsinfonet, 2014*)

Berdasarkan nomor pada gambar tersebut berikut merupakan daur hidup HIV (Binfar, 2006; Engelman and Cherepanov, 2012; Subowo, 2013; aidsinfonet, 2014; Nasronudin, 2014; Rajarapu, 2014)

1. Virus bebas.
2. Tahap pengikatan dan masuknya virus ke dalam sel

Permukaan gp120 HIV menempel dengan proteoglikan dari lektin permukaan sel *host*. Kemudian gp120 HIV berikatan spesifik dengan reseptor CD4 dan ko-reseptor pada permukaan membran sel target (limfosit T-CD4). Ikatan tersebut menyebabkan konformasi gp120 di antaranya membentuk tempat ikatan untuk ko-reseptor khemokin dari jenis CCR5 (*CC Chemokine Reseptor 5*) dan CXCR4 (*CXC Chemokine Reseptor 4*) dengan melibatkan lebih 100 protein terkait.

Konformasi tersebut menyebabkan gp41 melakukan fusi membran HIV dengan membran sel target. Fusi kedua membran mengakibatkan partikel virus tidak memiliki

selubung lagi sehingga RNA dan komponen virus masuk ke dalam sitoplasma sel *host*.

3. Tahap Penetrasi

Virus berhasil masuk ke dalam sel *host* sehingga RNA dan komponen virus masuk ke dalam sitoplasma. Komponen virus selain dua untai RNA antara lain RT, IN, tRNA^{Lys}, p17, p7, p24, dan Vpr.

4. Tahap *Reverse Transcription*

Genom RNA melalui peran enzim *reverse transcriptase* akan membentuk DNA untai tunggal (*single-stranded DNA*) kemudian terjadi transkripsi membentuk DNA untai ganda (*double-stranded DNA*-dsDNA).

5. Tahap Penyatuan

dsDNA oleh enzim *integrase* dibawa menuju genom sel *host* untuk membentuk suatu kompleks dengan kromosom sel *host*. Genom HIV yang berhasil integrasi ke dalam genom sel *host* disebut provirus. Provirus akan memasuki masa dimana terjadi proses replikasi secara lambat. Virus tetap berada pada masa tersebut selama beberapa tahun sampai adanya peristiwa yang dapat memicu replikasi dengan kecepatan penuh. Keadaan tersebut dapat menimbulkan kematian dan infeksi sel *host* berikutnya.

6. Tahap Transkripsi dan Replikasi

Transkripsi merupakan transfer informasi genetik dari DNA ke mRNA dibantu oleh enzim *polimerase*. 5' LTR (*Long Terminal Repeat*) berperan sebagai promotor transkripsi dan regulator pembentukan cetakan RNA yang tergantung dari faktor transkripsi sel *host* seperti SP-1 dan NF-κB serta Tat protein virus.

7. Lanjutan tahap transkripsi dan replikasi
Setelah transkripsi akan diikuti proses translasi mRNA menghasilkan polipeptida. Polipeptida yang terbentuk bergabung dengan RNA menjadi inti virus baru. Kemudian akan diekspor dari inti dalam keadaan paket siap membentuk virus baru. Protein virus mempunyai berbagai peran dalam memfasilitasi replikasi virus. Proses ekspor dari inti dipandu oleh Rev. Vpr membantu transkripsi sel *host* dan sel terinfeksi. Nef menginduksi *down regulation* reseptor CD4. Vpu bertugas mempromosikan terjadinya degradasi CD4 dalam retikulum endoplasma. Vif diperlukan untuk infektivitas partikel virus baru yang terbentuk.
8. Tahap *Budding*
Immature virus mendesak keluar sel *host* membentuk tonjolan pada permukaan sel kemudian polipeptida mengalami diferensiasi fungsi yang dikatalisasi oleh enzim *protease* menjadi protein dan enzim yang fungsional. Inti virus ini dilengkapi dengan bahan selubung yaitu kolesterol dan glikolipid dari permukaan sel *host* untuk membentuk *envelope*.
9. *Immature* virus berhasil melepaskan diri dari sel *host* yang terinfeksi.
10. Tahap Pematangan
Virus yang matang telah lepas dari sel *host* yang terinfeksi dan siap untuk menyerang sel *host* berikutnya yang disebut sebagai *virion*. Vpu memandu pelepasan *virion* dari membran sel *host*. Dalam satu hari replikasi HIV dapat menghasilkan virus baru yang jumlahnya mencapai sekitar 10 miliar.

2.1.4 Transmisi HIV

Transmisi HIV yang utama diklasifikasikan menjadi tiga cara, yaitu melalui seksual, parenteral, dan perinatal.

2.1.4.1 Transmisi HIV melalui Seksual

Transmisi seksual merupakan prevalensi tertinggi terhadap epidemiologi HIV di beberapa negara. Pada tahun 2008, di Canada diperkirakan 44% dari orang yang baru terinfeksi HIV dikaitkan dengan pria yang memiliki seks dengan laki-laki (LSL) sementara sekitar 36% adalah melalui hubungan heteroseksual (*Public Health Agency of Canada*, 2012). Sedangkan prevalensi transmisi HIV secara heteroseksual di dunia mencapai angka 85% (Anderson, *et. al.*, 2008). Berdasarkan laporan Ditjen PP&PL Kementerian RI tahun 2014, di Indonesia transmisi terbesar terjadi karena heteroseksual (61,5%).

Hubungan seksual terutama melalui anal dan vaginal adalah transmisi utama HIV yang paling umum. Virus ini dapat ditemukan dalam cairan semen, cairan vagina, dan cairan serviks. Virus akan dekonsentrasi dalam cairan semen, terutama bila terjadi peningkatan jumlah limfosit dalam cairan, seperti pada keadaan peradangan genitalia misalnya uretritis, epididimitis, dan kelainan lain yang berkaitan dengan penyakit menular seksual seperti sifilis, herpes, *gonorrhoea*, klamidia, dan trikomoniasis (Anderson, *et. al.*, 2008).

Virus juga dapat ditemukan pada cairan serviks dan cairan vagina. Transmisi infeksi HIV melalui hubungan seksual lewat anus lebih mudah karena hanya terdapat membran mukosa rektum yang tipis dan mudah robek, anus sering terjadi lesi (Fauci, *et. al.*, 2009). Pada kontak seks pervaginal,

kemungkinan transmisi HIV dari laki-laki ke perempuan diperkirakan sekitar 20 kali lebih besar daripada perempuan ke laki-laki. Hal ini disebabkan oleh paparan HIV secara berkepanjangan pada mukosa, vagina, serviks, serta endometrium dengan semen yang terinfeksi (Nasronudin, 2014).

Tindakan pencegahan penularan melalui seksual yang dapat dilakukan adalah meningkatkan edukasi kepada para remaja, penggunaan kondom saat berhubungan, dan mengurangi perilaku berhubungan seksual berisiko tinggi. Selain itu juga dapat dilakukan pengobatan pada penyakit menular seksual. Pencegahan lain yang dapat dilakukan adalah melalui vaksin HIV (Anderson, *et al.*, 2008).

2.1.4.2 Transmisi HIV melalui Parenteral

Transmisi parenteral dari HIV secara luas meliputi infeksi karena paparan darah yang terkontaminasi dari jarum suntik, infus injeksi dengan jarum bekas, penerimaan produk darah, dan transplantasi organ. Pecandu narkoba dengan jarum suntik merupakan penyebab utama transmisi HIV melalui parenteral (Anderson, *et al.*, 2008). Bagi pengguna NAPZA secara parenteral, risiko penularan melalui jarum yang terkontaminasi sebesar 0,7–0,8% (*Public Health Agency of Canada*, 2012).

Diperkirakan bahwa 90–100% orang yang mendapat transfusi darah yang tercemar HIV akan mengalami infeksi. Transmisi parenteral karena menerima transfusi darah atau produk darah yang mengabaikan tes penapisan HIV saat ini jarang terjadi seiring dengan meningkatnya perhatian dan semakin baiknya tes penapisan (Nasronudin, 2014).

Pencegahan dapat dilakukan antara lain menghentikan penyalahgunaan narkoba, mendapatkan jarum dari sumber yang jelas dan terpercaya (misalnya, apotek), tidak pernah menggunakan kembali perlengkapan apapun, menggunakan prosedur steril dalam semua kegiatan suntik, dan aman membuang perlengkapan yang digunakan (artinya tidak membuangnya sembarangan) (Anderson, *et. al.*, 2008).

2.1.4.3 Transmisi HIV melalui Perinatal

Transmisi melalui perinatal atau penularan secara vertikal adalah penyebab paling umum infeksi HIV pada pediatri. Kebanyakan infeksi terjadi selama atau dekat dengan waktu kelahiran, meskipun sebagian kecil dapat terjadi di dalam rahim. Faktor-faktor yang meningkatkan kemungkinan penularan vertikal antara lain pecah ketuban berkepanjangan, korioamnionitis, infeksi genital selama kehamilan, kelahiran prematur, berat lahir kurang dari 2.500 g, penggunaan narkoba selama kehamilan, dan *viral load* yang tinggi saat kehamilan (Anderson, *et. al.*, 2008). Transmisi secara vertikal dapat terjadi dari ibu yang terinfeksi HIV kepada janinnya sewaktu hamil, sewaktu persalinan, dan setelah melahirkan melalui pemberian ASI. Angka penularan selama kehamilan sekitar 5–10%, sewaktu persalinan 10–20%, dan saat pemberian ASI 10–20% (Nasronudin, 2014).

2.1.4.4 Transmisi HIV pada Petugas Kesehatan

Risiko penularan terpapar HIV terhadap petugas kesehatan, petugas laboratorium, dan orang yang bekerja dengan spesimen atau bahan yang terinfeksi HIV kecil namun tetap harus diwaspadai. Berbagai penelitian multi institusi menyatakan bahwa risiko penularan HIV setelah kulit tertusuk

jarum atau benda tajam lainnya yang tercemar oleh darah seseorang yang terinfeksi HIV adalah 0,3% sedangkan risiko penularan HIV akibat paparan bahan yang tercemar HIV ke membran mukosa atau kulit yang mengalami erosi adalah sekitar 0,09% (Nasronudin, 2014)

2.1.5 Patofisiologi HIV

Seseorang yang terinfeksi HIV biasa disebut dengan ODHA (Orang dengan HIV dan AIDS). Sebagian besar ODHA tidak tahu ada virus tersebut di dalam tubuhnya karena setelah terinfeksi mereka tidak langsung sakit (Murni, 2009). Setelah terjadi infeksi HIV ada masa dimana pemeriksaan serologi HIV masih menunjukkan hasil negatif, sementara virus telah ada sebenarnya dalam jumlah banyak. Masa ini yang disebut dengan *window period* (periode jendela), orang yang terinfeksi ini sudah dapat menularkan kepada orang lain. Periode ini berlangsung selama 3-12 minggu (Depkes, 2006).

Seseorang yang terinfeksi HIV, akan mengalami infeksi seumur hidup. Kebanyakan ODHA tetap asimtomatik (tanpa tanda dan gejala dari suatu penyakit) untuk jangka waktu panjang hingga bertahun-tahun sebelum masuk pada tahap AIDS dimana penderita menunjukkan gejala. Walaupun tidak menunjukkan keluhan atau gejala, namun sebetulnya mereka telah dapat menularkan orang lain (Nasronudin, 2007).

Perjalanan penyakit infeksi yaitu (Depkes, 2006; Nasronudin, 2007) :

1. Transmisi virus (berlangsung 2-3 minggu)
2. Infeksi HIV primer disebut sindrom retroviral akut (berlangsung 2-3 minggu)

3. Serokonversi
4. Infeksi kronik asimtomatis (berlangsung sekitar 8 tahun)
5. Infeksi kronik simtomatis
6. AIDS (indikator sesuai dengan CDC 1993 atau jumlah $CD4 < 200/mm^3$) (dapat dilihat pada Tabel II.2)
7. Infeksi HIV lanjut ditandai dengan jumlah $CD4 < 50/mm^3$

Bila tanpa intervensi terapi yang optimal maka dalam waktu 1-3 tahun diperkirakan akan meninggal.

Tabel II.2 Klasifikasi HIV-AIDS berdasarkan Ketetapan CDC 1993

Hitung CD4	Kategori Klinis		
	A	B	C
$> 500 \text{ sel}/mm^3$	A1	B1	C1
$200-500 \text{ sel}/mm^3$	A2	B2	C2
$< 200 \text{ sel}/mm^3$	A3	B3	C3

Keterangan:

- A : Simtomatis, PGL, infeksi HIV akut
 B : Simtomatis (bukan A atau C)
 C : Indikator AIDS

Tabel II.3 Kategori Klinis berdasarkan Ketetapan CDC 1993

Kategori Klinis	Bentuk Gejala dan Infeksi
Kategori Klinis A	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infeksi HIV asimtomatis 2. Limpadenopati generalisata yang menetap 3. Infeksi HIV akut primer dengan penyakit penyerta atau adanya riwayat infeksi HIV akut
Kategori Klinis B	<ol style="list-style-type: none"> 1. Angiomatosis 2. Kandidiasis orofaringeal 3. Kandidiasis vulvovaginal 4. Displasia servikal 5. Demam $38,5^\circ C$ atau diare lebih dari 1 bulan 6. Herpes zoster 7. ITP 8. Penyakit radang panggul 9. Neuropati perifer
Kategori Klinis C	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kandidiasis pada bronkus, trachea, paru 2. Kandidiasis esofagus 3. Kanker leher rahim 4. Kandidiasis pada bronkus, trachea, paru

Lanjutan Tabel II.3 Kategori Klinis berdasarkan Ketetapan CDC 1993

Kategori Klinis C	<ol style="list-style-type: none"> 5. Kandidiasis esofagus 6. Kanker leher rahim 7. <i>Coccidioidomycosis</i> yang menyebar atau di paru 8. Kriptokokosis ekstrapulmoner 9. Retinitis virus sitomegalo 10. Ensefalopati HIV 11. Herpes simpleks, ulkus kronis > 1 bulan 12. Histoplasmosis sistemik atau ekstrapulmoner 13. Sarkoma Kaposi's 14. Limfoma imunoblastik 15. Limfoma primer di otak 16. TB di berbagai tempat 17. PCP
-------------------	--

Tabel II.4 Sindrom Retroviral Akut HIV (Bartlett 2002)

Simtomatis	50-90%
Panas	96%
Adenopati	74%
Faringitis non-eksudatif	70%
Ras kulit morbiliform, makulopapular	70%
Diare	32%
Sakit Kepala	30%
Mual / muntah	27%
Kelainan neurologis*	10%

* Sindrom Guillan-Barre, ensefalitis, meningitis aseptik

2.1.6 Pemeriksaan Laboratorium HIV

Diagnosis awal infeksi HIV penting untuk menghindari penularan lebih lanjut. Saat ini, sekitar sepertiga dari pasien HIV saat awal diagnosis sudah memiliki *immunodeficiency* dengan jumlah limfosit T-CD4 di bawah 200 / ml atau telah memasuki stadium AIDS. Setiap wanita hamil harus ditawarkan tes HIV. Tes HIV penting dalam keamanan transfusi darah dan organ (Noah, 2012).

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 21 tahun 2013 tentang Penanggulangan HIV dan AIDS pemeriksaan diagnosis HIV dilakukan berdasarkan prinsip kerahasiaan, persetujuan, konseling, pencatatan, pelaporan, dan rujukan. Prinsip

konfidensial berarti hasil pemeriksaan harus dirahasiakan dan hanya dapat dibuka kepada yang bersangkutan, tenaga kesehatan yang menangani, keluarga terdekat dalam hal yang bersangkutan, pasangan seksual, dan pihak lain sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan. Pemeriksaan diagnosis HIV dilakukan melalui KTS (Konseling dan Tes HIV Sukarela) atau TIPK (Inisiatif Pemberi Pelayanan Kesehatan dan Konseling) artinya dilakukan dengan persetujuan pasien.

Pemeriksaan laboratorium HIV digunakan untuk menegakkan diagnosa HIV. Terdapat beberapa pemeriksaan laboratorium untuk menentukan adanya infeksi HIV. Salah satu cara penentuan serologi HIV yang dianjurkan adalah ELISA karena mempunyai spesifisitas 98–99% dan sensitivitas 93–98%. Pemeriksaan serologi HIV sebaiknya dilakukan dengan tiga metode yang berbeda (Nasronudin, 2014). Jenis tes diagnostik untuk infeksi HIV dapat dilihat pada Tabel II.5.

Tabel II.5 Tes Diagnostik untuk Infeksi HIV (Nasronudin, 2014)

Skrening
<i>Enzyme-linked immunoassay</i> (EIA, ELISA) untuk HIV-1 dan HIV-2, atau keduanya
Konfirmasi
<i>Western blot</i> (WB) untuk HIV-1 dan HIV-2 <i>Indirect immunofluorescence assay</i> (IFA) untuk HIV-1 <i>Radioimmunoprecipitation antibody assay</i> (RIPA) untuk HIV-1
Lain-lain
ELISA untuk HIV-1 p24 antigen <i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR) untuk HIV-1

Untuk diagnosis infeksi HIV, WHO menetapkan tiga strategi seperti yang tertera pada Tabel II.6 (pada halaman 23).

**Tabel II.6 Strategi Diagnosis Infeksi HIV oleh WHO
(Durman, 2012 ; ILKI dokumen)**

<p>Strategi I</p> <p>Dipakai untuk pelayanan transfusi atau transplantasi dan surveilans (di daerah prevalensi tinggi > 10%). Bahan klinik yang diperiksa menggunakan satu jenis pemeriksaan yang harus memiliki sensitivitas yang tinggi. Bahan klinik yang reaktif dinyatakan positif sedangkan yang tidak reaktif dinyatakan negatif.</p>
<p>Strategi II</p> <p>Dipakai untuk diagnosis klinik infeksi HIV dan surveilans HIV pada populasi dengan prevalensi rendah. Bahan klinik diperiksa dengan dua jenis pemeriksaan. Pemeriksaan pertama harus lebih sensitif (sensitivitas > 99%) dibandingkan pemeriksaan kedua (spesifisitas > 98%), memakai antigen atau prinsip reaksi berbeda dari pemeriksaan pertama. Bila ada pemeriksaan pertama hasilnya tidak reaktif dinyatakan hasilnya negatif, tetapi jika pemeriksaan pertama reaktif dan pemeriksaan kedua juga reaktif maka dinyatakan hasil pemeriksaan positif HIV. Bila pemeriksaan pertama reaktif sedangkan pemeriksaan kedua tidak reaktif, harus diperiksa ulang. Bila hasilnya tetap sama dinyatakan <i>indeterminate</i>. Tetapi bila pada pemeriksaan ulang, didapatkan pemeriksaan pertama tidak reaktif dan pemeriksaan kedua juga tidak reaktif maka hasilnya dinyatakan HIV negatif.</p>
<p>Strategi III</p> <p>Bahan klinik diperiksa menggunakan tiga jenis metode pemeriksaan. Pemeriksaan pertama harus lebih sensitif (sensitivitas > 99%) dan pemeriksaan kedua harus menggunakan antigen atau prinsip pemeriksaan yang berbeda dari yang pertama. Pemeriksaan yang ketiga harus menggunakan antigen atau prinsip pemeriksaan yang berbeda dari pertama dan kedua. Jika pemeriksaan pertama tidak reaktif hasil dinyatakan negatif. Tetapi bila pemeriksaan pertama, kedua, dan ketiga reaktif hasil dinyatakan positif. Jika pada pemeriksaan pertama reaktif, pemeriksaan kedua reaktif, dan pemeriksaan ketiga tidak reaktif atau pemeriksaan pertama reaktif, pemeriksaan kedua tidak reaktif dan pemeriksaan ketiga reaktif maka dinyatakan <i>indeterminate</i>.</p>

Keputusan klinis dari hasil pemeriksaan anti HIV dapat berupa positif, negatif, dan *indeterminate*. Berikut adalah interpretasi hasil dan tindak lanjut yang perlu dilakukan menurut Permenkes 87 tahun 2014 tertera pada Tabel II.7 (pada halaman 24).

Tabel II.7 Kriteria Interpretasi Tes anti-HIV dan Tindak Lanjutnya (Permenkes 87 tahun 2014)

Hasil Tes	Kriteria	Tindak Lanjut
Positif	Bila hasil A1 reaktif, A2 reaktif dan A3 reaktif	Rujuk ke Pengobatan HIV
Negatif	<ul style="list-style-type: none"> • Bila hasil A1 non reaktif • Bila hasil A1 reaktif tapi pada pengulangan A1 dan A2 nonreaktif • Bila salah satu reaktif tapi tidak berisiko 	<ul style="list-style-type: none"> • Bila tidak memiliki perilaku berisiko, dianjurkan perilaku hidup sehat. • Bila berisiko, dianjurkan pemeriksaan ulang minimum 3 bulan, 6 bulan, dan 12 bulan dari pemeriksaan pertama sampai satu tahun.
<i>Indeterminate</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Bila dua hasil tes reaktif • Bila hanya 1 tes reaktif tetapi mempunyai risiko atau pasangan berisiko 	<ul style="list-style-type: none"> • Tes perlu diulang dengan spesimen baru minimal setelah dua minggu dari pemeriksaan yang pertama. • Bila hasil tetap <i>indeterminate</i>, dilanjutkan dengan pemeriksaan PCR. • Bila sarana pemeriksaan PCR tidak memungkinkan, rapid tes diulang 3 bulan, 6 bulan, dan 12 bulan dari pemeriksaan yang pertama. Bila sampai satu tahun hasil tetap <i>indeterminate</i> dan faktor risiko rendah, hasil dapat dinyatakan sebagai negatif.

HIV juga dapat dideteksi melalui amplifikasi komponen atau gen HIV sebelum dapat ditentukan melalui ELISA atau *Western blot*. Cara ini dapat memperkecil hasil negatif palsu pada infeksi HIV dini. Deteksi dini adanya HIV dalam tubuh dapat dilakukan dengan teknik PCR (*Polimerase Chain Reaction*). Teknik ini dilakukan apabila serologi beberapa kali, beberapa metode tidak konklusif. Berbagai metode PCR dapat meliputi DNA-PCR, RNA-PCR, DNA *assay*, dan p24 *antigen capture* (Nasronudin, 2014). PCR direkomendasikan untuk mendiagnosis

anak berumur kurang dari 18 bulan. Bayi yang diketahui terpajan HIV sejak lahir dianjurkan untuk diperiksa dengan tes virologis paling awal pada umur 6 minggu (Permenkes 87 tahun 2014).

Bila anamnesis didapatkan faktor risiko pendukung, pemeriksaan fisik didapatkan gejala dan tanda infeksi, pemeriksaan laboratorium menunjukkan seropositif HIV, dengan atau pemeriksaan *Western blot*, langkah diagnostik berikutnya adalah melakukan pemeriksaan untuk menentukan status imun (limfosit total, CD4), *viral load*, evaluasi terhadap infeksi sekunder dan atau malignasi sehingga dapat ditetapkan stadium penyakit, prognosis serta strategi penatalaksanaan (Nasronudin, 2014).

2.1.7 Penatalaksanaan Klinis Setelah Diagnosis HIV Ditegakkan

Setelah dokter mendiagnosa bahwa orang tersebut HIV, berikut adalah langkah klinis yang dilakukan untuk mendukung diagnosis tersebut :

2.1.7.1 Penilaian Stadium Klinis

Stadium klinis harus dinilai pada saat awal kunjungan dan setiap kali kunjungan untuk menentukan terapi ARV yang lebih tepat.

Menurut WHO (2005), manifestasi klinis penderita HIV dan AIDS dewasa dibagi menjadi empat stadium, yaitu :

Tabel II.8 Stadium Klinis HIV-AIDS Untuk Dewasa (WHO,2005)

Stadium 1
1. Asimtomatis 2. Limfadenopati generalisata persisten (PGL) Dengan penampilan klinis derajat 1 : asimtomatis dan aktivitas normal

**Lanjutan Tabel II.8 Stadium Klinis HIV-AIDS Untuk Dewasa
(WHO,2005)**

<p>Stadium 2</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Penurunan berat badan <10% 2. Manifestasi mukokutaneus minor (dermatitis <i>seborreic</i>, prurigo, infeksi jamur pada kuku, ulserasi pada mulut berulang, <i>cheilitis angularis</i>) 3. Herpes Zoster, dalam lima tahun terakhir 4. Infeksi saluran napas atas berulang (misalnya : sinusitis bakterial) <p>Dengan penampilan klinis derajat 2 : simtomatis dan aktivitas normal</p>
<p>Stadium 3</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Penurunan berat badan >10% 2. Diare kronis dengan penyebab yang tidak jelas > 1 bulan 3. Demam tanpa penyebab yang jelas (<i>intermittent</i> atau menetap) > 1 bulan 4. Kandidiasis oral 5. Tuberkulosis paru dalam satu tahun terakhir 6. Terinfeksi bakteri berat (pneumonia, piomiositis) <p>Dengan penampilan klinis derajat 3 : berbaring di tempat tidur < 50% sehari dalam satu bulan terakhir</p>
<p>Stadium 4</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Infeksi toksoplasmosis di otak 2. Diare karena <i>cryptosporidiasis</i> > 1 bulan 3. Mengalami infeksi sitomegalovirus 4. Infeksi herpes simpleks, maupun mukokutaneus > 1 bulan 5. Infeksi mikosis (<i>histoplasmosis, coccidioidomycosis</i>) 6. Kandidiasis esofagus, trakhea, bronkus, maupun paru 7. Infeksi mikobakteriosis <i>atypical</i> 8. Sepsis 9. Tuberkulosis ekstrapulmoner 10. Limfoma maligna 11. Sarkoma kaposi 12. Ensefalopati HIV <p>Dengan penampilan klinis derajat 4 : berada di tempat tidur > 50% setiap hari dalam bulan-bulan terakhir</p>

Pada tahun 2006, WHO memodifikasi klasifikasi stadium klinis sebagaimana tercantum pada Tabel II.9.

Tabel II.9 Klasifikasi Infeksi HIV dengan Gradien Klinis (WHO, 2006)

Klinis Infeksi HIV	Stadium Klinis WHO
Asintomatis	1
Ringan	2
Lanjut	3
Berat	4

2.1.7.2 Penilaian Imunologi (Pemeriksaan Jumlah CD4)

Jumlah CD4 adalah cara untuk menilai status imunitas ODHA. Sel CD4 fungsinya seperti sakelar yang menghidupkan dan mematikan kegiatan sistem kekebalan tubuh, tergantung ada tidaknya kuman yang harus dilawan. HIV yang masuk ke tubuh menularkan sel, ‘membajak’ sel tersebut, dan kemudian menjadikannya ‘pabrik’ yang membuat miliaran tiruan virus. Ketika proses tersebut selesai, tiruan HIV itu meninggalkan sel dan masuk ke sel CD4 yang lain. Sel yang ditinggalkan menjadi rusak atau mati. Jika sel-sel ini hancur, maka sistem kekebalan tubuh kehilangan kemampuan untuk melindungi tubuh kita dari serangan penyakit. Keadaan ini membuat kita mudah terserang berbagai penyakit (Murni, 2009). Berikut adalah hubungan yang menyatakan jumlah CD4 dengan beberapa penyakit sebagai potensi penyulit HIV yang dapat dilihat pada Tabel II.10.

Tabel II.10 Korelasi antara Jumlah CD4 dengan Potensi Penyulit HIV (Nasronudin, 2007)

CD4 (sel/mm ³)	Penyulit Infeksi	Penyulit non Infeksi
>500	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrom retroviral akut • Vaginitis kandidiasis 	<ul style="list-style-type: none"> • PGL • Sindrom Guillan-Barre • Miopati • Meningitis aseptik

Lanjutan Tabel II.10 Korelasi antara Jumlah CD4 dengan Potensi Penyakit HIV (Nasronudin, 2007)

200-500	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonia bakterial • TB pulmoner • Herpes zoster • Kandidiasis Boris 	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia intraepitelial servikal • Kanker servix • Anemia • Limfoma Hodgkin's • ITP
<200	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonia pneumokistik karinii • Histoplasmosis diseminata • TB milier dan ekstrapulmoner 	<ul style="list-style-type: none"> • Wasting • Neuropati perifer • Demensia • Kardiomiopati • Mielopati vaskuler • Poliradikulopati progresif
<100	<ul style="list-style-type: none"> • Herpes simpleks diseminata • Toksoplasmosis • Kriptosporidiosis • Kandidiasis esofagus 	
<50	<ul style="list-style-type: none"> • Infeksi CMV diseminata • Mikobakterium avium kompleks diseminata 	<ul style="list-style-type: none"> • Limfoma SSP

2.1.7.3 Pemeriksaan Laboratorium Sebelum Memulai Terapi

Sesudah dinyatakan HIV positif, dilakukan pemeriksaan untuk mendiagnosis adanya penyakit penyerta dan pemeriksaan laboratorium. Untuk selanjutnya ODHA akan mendapatkan paket layanan perawatan dukungan pengobatan (Permenkes 87 tahun 2014). Pengobatan HIV dan AIDS dilakukan dengan cara pengobatan terapeutik, profilaksis, dan penunjang. Pengobatan terapeutik meliputi pengobatan ARV, pengobatan IMS, dan pengobatan infeksi oportunistik. Pengobatan profilaksis adalah termasuk pemberian ARV pasca pajanan serta kotrimoksazol untuk terapi dan profilaksis. Pengobatan penunjang meliputi pengobatan suportif, adjuvan, dan perbaikan gizi (Permenkes 21 tahun 2013).

Berbagai faktor ikut berpengaruh dalam peningkatan angka kesakitan dan kematian HIV dan AIDS yaitu faktor eksternal dan internal. Tidak tertutup kemungkinan tingginya tingkat keseriusan dan kematian penderita HIV dan AIDS juga akibat penatalaksanaan penderita yang belum optimal. Selama ini penatalaksanaan terkonsentrasi pada terapi umum dan terapi khusus dengan mengandalkan ART (*antiretroviral therapy*). Pengaruh radikal bebas dan proteksi mitokondria hingga kini belum mendapatkan perhatian. Padahal pada tubuh penderita HIV dan AIDS terdapat peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang potensial mendorong terjadinya progresivitas penyakit. Untuk itu, selain pemberian ART diperlukan dukungan nutrisi berlandaskan konsep imunonutrien (Nasronudin, 2014).

Pada dasarnya pemantauan laboratorium atas indikasi gejala yang ada sangat dianjurkan untuk memantau keamanan dan toksisitas pada ODHA yang menerima ARV. Berikut adalah tes laboratorium yang direkomendasikan.

Tabel II.11 Rekomendasi tes Laboratorium untuk Persiapan Inisiasi ART (Permenkes 87 tahun 2014)

Fase Manajemen HIV	Rekomendasi Utama	Rekomendasi Lain (Bila Ada)
Setelah diagnosis HIV	Jumlah CD4, Skrining TB	HBsAg Anti-HCV Antigen kriptokokus jika jumlah CD4 \leq 100 sel/mm ³ Skrining infeksi menular seksual Pemeriksaan penyakit non komunikabel kronik dan komorbid

**Lanjutan Tabel II.11 Rekomendasi tes Laboratorium untuk
Persiapan Inisiasi ART (Permenkes 87 tahun 2014)**

<i>Follow-up</i> sebelum ARV	Jumlah sel CD4	-
Inisiasi ARV	Jumlah sel CD4	Serum kreatinin dan/atau eGFR, dipstik urin untuk penggunaan TDF Hemoglobin SGPT untuk penggunaan NVP

2.1.8 Pemberian Terapi Antiretroviral

Beberapa faktor yang perlu dipertimbangkan pada pemberian terapi antiretroviral antara lain penjelasan dokter tentang manfaat, efek samping, resistensi, tata cara penggunaan ARV, kesanggupan dan kepatuhan penderita mengonsumsi obat dalam waktu yang tidak terbatas, serta waktu yang tepat untuk memulai terapi ARV. Berikut adalah rekomendasi memulai terapi ARV pada penderita dewasa menurut WHO 2006.

Tabel II.12 Rekomendasi Memulai Terapi Antiretrovirus Penderita Dewasa (WHO 2006)

Stadium Klinis	Pemeriksaan CD4 tidak dapat dilakukan	Pemeriksaan CD4 dapat dilakukan
I	ARV belum direkomendasikan	Terapi bila CD4 < 200 sel/mm ³
II	ARV belum direkomendasikan	Mulai terapi bila CD4 < 200 sel/mm ³
III	Mulai terapi ARV	Pertimbangkan terapi bila CD4 < 350 sel/mm ³ dan mulai ART sebelum CD4 turun
IV	Mulai terapi ARV	Terapi tanpa mempertimbangkan jumlah CD4

Tujuan ART menurut Nasronudin (2014) adalah :

1. Menurunkan angka kesakitan akibat HIV dan menurunkan kematian akibat AIDS.

2. Memperbaiki dan meningkatkan kualitas hidup penderita seoptimal mungkin
3. Mempertahankan dan mengembalikan status imun ke fungsi normal
4. Menekan replikasi virus serendah dan selama mungkin sehingga kadar HIV dalam plasma < 50 kopi/ml.

Terapi sebaiknya diberikan dalam bentuk kombinasi dan dipantau secara ketat untuk mengevaluasi kemajuan terapi, munculnya efek samping, serta kemungkinan timbulnya resisten. Berikut pada Tabel II.13 adalah pilihan paduan ART lini pertama berlaku untuk ODHA yang belum pernah mendapatkan ARV sebelumnya.

Tabel II.13 ART Lini Pertama untuk Anak Usia 5 Tahun ke Atas dan Dewasa, Termasuk Ibu Hamil dan Menyusui, ODHA Koinfeksi Hepatitis B, dan ODHA dengan TB (Permenkes 87 tahun 2014)

Paduan pilihan	TDF ^a + 3TC (atau FTC) + EFV dalam bentuk KDT ^c
Paduan alternatif	AZT ^b + 3TC + EFV (atau NVP) TDF ^a + 3TC (atau FTC) + NVP

Keterangan :

- a. Jangan memulai TDF jika CCT hitung < 50 ml/menit, atau pada kasus diabetes lama, hipertensi tak terkontrol dan gagal ginjal
- b. Jangan memulai dengan AZT jika Hb < 10 g/dL sebelum terapi
- c. Kombinasi 3 dosis tetap (KDT) yang tersedia: TDF + 3TC + EFV

Berikut adalah Tabel II.14 (pada halaman 31 dan 32) mengenai daftar obat berdasarkan golongannya yang bekerja untuk menekan replikasi HIV berdasarkan *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Tabel II.14 Daftar Obat anti-HIV Menurut FDA (Binfar, 2006; Anderson, et al., 2008; aidsinfo, 2012; Ginting, 2013; Roche, et al., 2013)

Golongan Obat dan Mekanisme Kerja	Nama Generik
NNRTI (<i>Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor</i>) Mengganggu proses penciptaan DNA	<ul style="list-style-type: none"> • Delavirdine (DLV) • Efavirenz (EFV) • Etravirine (ETR)

Lanjutan Tabel II.14 Daftar Obat anti-HIV Menurut FDA (Binfar, 2006; Anderson, *et. al.*, 2008; aidsinfo, 2012; Ginting, 2013; Roche, *et. al.*, 2013)

virus dari RNA dengan mengikat enzim <i>reverse transcriptase</i> (Ginting, 2013)	<ul style="list-style-type: none"> • Nevirapine (NVP) • Rilpivirine (RPV)
Golongan Obat dan Mekanisme Kerja	Nama Generik
<p>NRTI (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor) NRTI diubah secara intraseluler dalam 3 tahap penambahan 3 gugus fosfat dan selanjutnya berkompetisi dengan natural nukleotida menghambat RT sehingga perubahan RNA menjadi DNA terhambat. Selain itu NRTI juga menghentikan pemanjangan DNA (Binfar, 2006)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Abacavir (ABC) • Didanosine (ddI) • Emtricitabine (FTC) • Lamivudine (3TC) • Stavudines (d4T) • Tenofovir DF(TDF) • Zidovudine (ZDV, AZT)
<p>PI (Protease Inhibitor) PI dimetabolisme oleh sitokrom p450, dapat menghambat dan menginduce beberapa koenzim p450. PI secara kompetitif menghambat pembelahan poliprotein yang penting dalam proses pematangan virus (Anderson, <i>et. al.</i>, 2008). Protease Inhibitor berikatan secara reversibel dengan enzim protease yang mengkatalisa pembentukan protein yang dibutuhkan untuk proses akhir pematangan virus. Akibatnya virus yang terbentuk tidak masuk dan tidak mampu menginfeksi sel lain. PI adalah ARV yang potensial (Binfar, 2006)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fosamprenavir (FPV) • Indinavir (IDV) • Nelfinavir (NFV) • Ritonavir (RTV) • Saquinavir (SQV) • Tipranavir (TPV)
<p>Fusion Inhibitor <i>Fusion inhibitor</i> menghambat proses fusi membran HIV dengan sel <i>host</i> untuk mencegah masuknya virus ke dalam sel CD4 (aidsinfo, 2012)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Enfuvirtide (T-20)
<p>CCR5 Antagonists (Entry Inhibitor) CCR5 antagonis bekerja mengikat pada bagian hidrofobik CCR5 sehingga tidak dapat berikatan dengan gp120 sehingga virus tidak dapat masuk ke dalam sel <i>host</i> (Roche, <i>et. al.</i>, 2013).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Maraviroc (MVC)

Lanjutan Tabel II.14 Daftar Obat anti-HIV Menurut FDA (Binfar, 2006; Anderson, *et. al.*, 2008; aidsinfo, 2012; Ginting, 2013; Roche, *et. al.*, 2013)

<p>Integrase Inhibitor Menghambat transfer untaian cDNA HIV menjadi DNA. Menghambat enzim integrasi melakukan fungsi-fungsi esensial integrasi stabil HIV DNA ke dalam genom host dan melarang pembentukan <i>latency</i> virus dalam sel inang, mencegah replikasi HIV dan infeksi sel-sel baru oleh virus yang kompeten (Evering and Markowitz, 2008)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Raltegravir (RAL)
<p>Fixed-Dose Combination Terdiri dari kombinasi dua sampai tiga preparat ARV yang digunakan untuk menghindari terjadinya resistensi (aidsinfo, 2012)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Abacavir, Lamivudine • Abacavir, Lamivudine, Zidovudine • Evafirenz, Emtricitabine, Tenofovir DF • Lamivudine, Zidovudine • Lopinavir, Ritonavir • Emtricitabine, Rilpivirine, Tenofovir DF

Tabel II.15 Prinsip 5C dalam Pemberian ARV (Nasronudin, 2014)

Chronic	HIV dan AIDS merupakan penyakit kronis, sehingga perlu diberikan penjelasan maksud dan tujuan, pemberian ARV dalam jangka lama
Comprehensive	Pemberian ARV terkait dengan banyak hal. Secara terpadu melibatkan tenaga medis, paramedis, keluarga, dan pendamping
Choice of Drugs	Meningat pemberian ARV perlu jangka lama, maka potensi terjadi resistensi cukup besar. Dasar pemilihan obat perlu mempertimbangkan lini obat, alergi, efek samping, kemudahan menjangkau obat, kombinasi dan potensi interaksi dengan obat lain yang dikonsumsi
Choice of Drugs	Meningat pemberian ARV perlu jangka lama, maka potensi terjadi resistensi cukup besar. Dasar pemilihan obat perlu mempertimbangkan lini obat, alergi, efek samping, kemudahan menjangkau obat, kombinasi dan potensi interaksi dengan obat lain yang dikonsumsi
Contraindication	Terdapat beberapa kontraindikasi yang perlu diperhatikan sebelum pemberian ARV. Kehamilan, gangguan liver, alergi, dan lain-lain

Lanjutan Tabel II.15 Prinsip 5C dalam Pemberian ARV (Nasronudin, 2014)

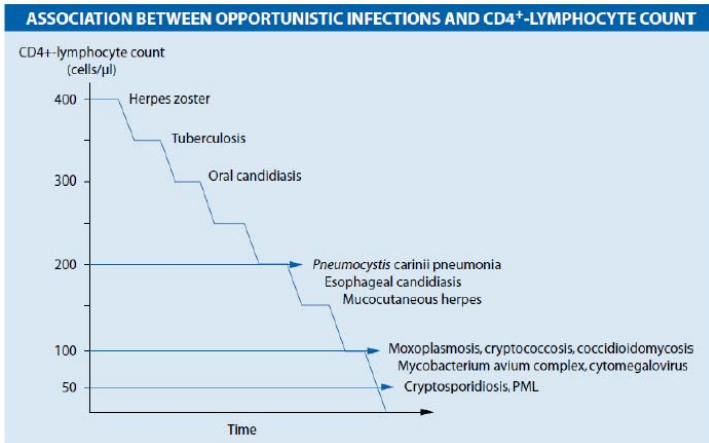
<i>Complexity</i>	Terapi AIDS begitu rumit dan kompleks selain ARV juga memerlukan berbagai antimikroba lain untuk infeksi sekunder. Beberapa obat memiliki efek samping dan dapat saling berinteraksi maka waktu minum obat perlu terjadwal dengan baik.
-------------------	---

2.2 Tinjauan Infeksi Oportunistik

Saat ini HIV memiliki angka kematian yang tinggi, dimana yang dapat mengancam penderita HIV bukan hanya dari virus sendiri namun infeksi oportunistik (IO) dan komplikasi-komplikasinya juga dapat menyebabkan kematian (Lubis, 2011). Infeksi Oportunistik (IO) merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas Orang dengan HIV/AIDS (ODHA). Untuk mengelola IO dengan baik, praktisi kesehatan memerlukan data epidemiologis mengenai spektrum IO (Ariani dan Suryana, 2014). Infeksi oportunistik memiliki dampak signifikan pada kesejahteraan mereka, kualitas hidup, biaya perawatan kesehatan, dan kelangsungan hidup mereka (Moges and Kassa, 2014)

Infeksi oportunistik (IO) dapat didefinisikan sebagai infeksi progresif yang disebabkan oleh mikroorganisme dengan sifat patogen atau tidak. Keadaan tersebut dapat menyebabkan penyakit serius sebagai hasil efek predisposisi penyakit lain atau suatu terapi (Rahier, *et. al.*, 2013). Definisi lain menyatakan bahwa IO adalah infeksi yang lebih sering atau lebih parah karena terjadi penurunan sistem imun pada seseorang yang terinfeksi HIV. IO merupakan manifestasi klinis utama dari HIV (Moges and Kassa, 2014). Infeksi oportunistik terjadi ketika jumlah CD4 < 200 sel/mm³ atau total *lymphocyte count* < 1200/mm³. Lebih dari 80% IO disebabkan oleh 28 patogen (Lubis, 2011). Hubungan antara

jumlah CD4 dengan infeksi oportunistik terdapat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Hubungan antara Infeksi Oportunistik dengan Jumlah CD4 (Lubis, 2011)

Infeksi yang timbul pada penderit HIV bergantung pada stadium infeksi HIV, riwayat infeksi, virulensi dari organisme yang terinfeksi, dan faktor terkait *host* (Lubis, 2011). Infeksi ini dapat ditimbulkan karena mikroba (bakteri, jamur, dan virus) yang berasal dari luar tubuh, maupun yang sudah ada dalam tubuh manusia namun dalam keadaan normal terkendali oleh sistem imun (Yuniastuti, 2005). Berikut (Tabel II.16) merupakan daftar infeksi oportunistik yang dikutip dari CDC (2015)

Tabel II.16 Jenis Infeksi Oportunistik (CDC, 2015)

Jenis Infeksi Oportunistik	
1. Kandidiasis	8. Ensefalopati
2. TB	9. Histoplasmosis
3. <i>Coccidioidomycosis</i>	10. <i>Septicimia</i>
4. <i>Cryptococcosis</i>	11. PCP (<i>Pneumocystis Carinii</i> <i>Pneumonia</i>)
5. <i>Cryptosporidiosis</i>	12. <i>Kaposi's sarcoma</i>
6. <i>Cytomegalovirus</i> diseases (CMV)	13. Limfoma
7. <i>Herpes Simplex</i> (HSV)	14. <i>Toxoplasmosis</i> di otak

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Moges and Kassa (2014) di Debre Markos Referral Hospital, Northwest Ethiopia, prevalensi IO sebagai berikut kandidiasis oral 50 (11,8%), diare kronik lebih dari satu bulan 42 (9,9%), TB 41 (9,7%), kandidiasis esofagus 19 (4,5%), pneumonia 13 (3,1%), *cryptococcus meningitis* 2 (0,5%), PCP 12 (2,8%), dan *septicimia* 2 (0,5%). Profil IO di Indonesia hingga Maret 2015 yaitu tuberkulosis 170 kasus, kandidiasis 132 kasus, diare 99 kasus, dermatitis 22 kasus, limfadenopati generalisata persisten 14 kasus, toksoplasmosis 9 kasus, *herpes zoster* 6 kasus, *herpes simpleks* 4 kasus, dan PCP 1 kasus seperti yang tertera pada Tabel II.17 (Ditjen PP & PL, Kemenkes, 2015).

Tabel II.17 Jumlah Kasus HIV/AIDS yang Dilaporkan Menurut Penyakit Penyerta hingga Maret 2015 (Ditjen PP & PL)

Penyakit Penyerta	s.d. 2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015 *
Tuberkulosis	1.124	435	451	809	1.163	1.085	170
Kandidiasis	1.123	798	812	1.062	1.528	1.316	132
Diare	1.295	734	671	853	1.260	1.036	99
Dermatitis	189	103	69	237	364	382	22
Limfadenopati generalisata	29	22	28	66	57	39	14
Toksoplasmosis	671	86	48	98	165	94	9
Herpes zoster	8	17	9	65	57	94	6
Herpes simpleks	65	17	18	41	97	40	4
PCP	127	6	3	34	56	43	1
Ensefalopati	22	5	7	47	36	60	-

* Dilaporkan hingga Maret 2015

Berdasarkan data-data tersebut mengatasi IO merupakan masalah yang mendesak. IO sebagian besar dapat diobati namun

bila sistem imun rendah maka IO dapat kambuh atau bahkan dapat timbul IO yang lain. Pengelolaan IO dilakukan dengan evaluasi pendahuluan meliputi penilaian psikososial, anamnesis umum, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang, konseling, dan rujukan (Ariani dan Suryana, 2014).

2.3 Tinjauan tentang Fungi

Fungi adalah organisme eukariotik dengan inti tertutup oleh membran sitoplasma yang mengandung lipid, glikoprotein, sterol, mitokondria, aparatus golgi, dan ribosom yang terikat di retikulum endoplasma dan sitoskeleton dengan mikrotubulus, mikrofilamen, dan filamen intermediet. Fungi memiliki dinding sel yang kaku terdiri dari kitin, selulosa, atau keduanya. *Yeast* atau ragi fungi berbentuk oval atau berbentuk sebuah bola uniseluler. *Yeast* juga memiliki dinding sel yang kaku dan berkembang biak dengan tunas. Fungi berkembang biak dengan membentuk spora aseksual dengan cara mitosis. *Yeast* tersebut yang biasanya digunakan fungi untuk menyerang sel *host* (Carver, 2008).

Infeksi yang disebabkan oleh jamur dikenal sebagai mikosis dan saat ini merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas pada pasien rawat inap di rumah sakit terutama yang depresi imun seperti AIDS. Infeksi jamur dibagi menjadi infeksi jamur endemik (histoplasmosis, blastomikosis, koksidiomikosis, dan parakoksidiomikosis) dan infeksi jamur oportunistik. Kandidiasis merupakan mikosis dengan insiden tertinggi pada infeksi oportunistik. Hal tersebut disebabkan karena jamur tersebut merupakan bagian dari mikroba flora normal yang beradaptasi dengan baik untuk hidup pada sel *host* terutama pada saluran cerna, saluran urogenital, dan kulit (Nasronudin, 2014).

2.4 Tinjauan tentang Kandidiasis

Kandidiasis adalah infeksi jamur yang disebabkan oleh spesies *Candida* dimana raginya umum ditemukan di lingkungan sekitar kita. *Candida* adalah organisme komensal yang umum pada kulit dan membran mukosa pada manusia (Powderly, 2013). *Candida* spp. merupakan bagian dari kulit normal, *genitourinary*, dan mikroflora saluran cerna. Bahkan, *C. albicans* telah diisolasi sampai dengan 65% dari individu yang sehat tanpa tanda-tanda penyakit klinis (Thompson, *et. al.*, 2010). Kandidiasis adalah infeksi primer atau sekunder dari genus *Candida*, terutama *Candida albicans* (Suyoso, 2013). Strain lain yang dilaporkan antara lain *C. glabrata*, *C. tropicalis*, dan *C. krusei*, tetapi strain tersebut prevalensi tidak begitu besar (Hoffman, 2012).

Respons imun *cell-mediated* terutama sel CD4 penting dalam mengendalikan kandidiasis mukokutan. Neutrofil penting dalam resistensi terhadap kandidiasis sistemik. Kandidiasis sistemik terjadi bila *Candida* masuk ke dalam aliran darah terutama pada saat ketahanan fagositik *host* menurun (Nasronudin, 2014).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan terhadap 359 pasien yang terinfeksi HIV dengan kandidiasis yang terbagi menjadi 273 kandidiasis oral dan 86 kandidiasis vagina dilaporkan bahwa 50% disebabkan karena *C. albicans* diikuti dengan *C. glabrata* (21.4%), *C. dubliniensis* (13.3%, dilaporkan pertama kali di Iran), *C. krusei* (9.8%), *C. kefyr* (3.1%), *C. parapsilosis* (1.6%), dan *C. tropicalis* (0.8%) (Badiee, *et. al.*, 2010). Spektrum infeksi *Candida* beragam mulai dari kandidiasis orofaringeal, esofagitis, onikomikosis, vulvovaginitis, kandidiasis kulit, kandidiasis sistemik, serta invasif kandidiasis termasuk kandedemia (Khan, *et. al.*, 2012).

Kandidiasis oral umumnya disebabkan *C. albicans*, dapat juga *C. dubliniensis*. Penelitian pada tahun 2007 di Surabaya, kandidiasis oral pada pasien HIV/AIDS didapat *C.albicans* 35,29% dan *C.non-albicans* 64,71% (*C. tropicalis* 29,41%, *C.dubliniensis* 14,71%, *C.glabrata* 14,71% dan *C.guilliermondii* 5,88%). Penelitian pada tahun 2002 di Jakarta didapatkan penyebab kandidiasis vulvovaginal adalah *C.albicans* 62,3%, dan *C.non-albicans* 30,4%, (*C.glabrata* 18,8%, *C.tropicalis* 8,7%, *C.parapsilosis* 2,9% dan infeksi campuran 7,3%). Penelitian pada tahun 2004 di Surabaya didapatkan penyebab kandidiasis vulvovaginal adalah *C.albicans* 34,8% dan *C.non-albicans* 65,2% (*C.tropicalis* 41,3%, *C.glabrata* 17,4%, *C.guilliermondii*, *C.kefyr* dan *C.stellatoidea* masing-masing 2,2%). Penelitian pada tahun 2011 di Surabaya pada pasien AIDS (CD4 200-300) yang menderita kandidiasis vulvovaginal didapatkan penyebabnya *C.albicans* 85,7% dan *C.glabrata* 14,3%, tidak dijumpai *C.dubliniensis* (Suyoso, 2013).

Kejadian kandidiasis dapat digunakan sebagai indikator menurunnya imun (*aidsinfo*, 2015). Berdasarkan penelitian di UPIPI RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2013, kandidiasis merupakan jenis kelainan kulit yang paling banyak terjadi pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis oral (81,8%), kandidiasis orofaring (13,9%), *oral hairy leukoplakia* (2,7%), cheilitis (0,6%), serta stomatitis (0,6%) (Dewi dan Hidayati, 2015).

2.4.1 Patogenesis

Faktor predisposisi infeksi kandidat antara lain :

- Faktor mekanis yaitu trauma (luka bakar, abrasi), oklusi lokal, lembab, maserasi, gigi palsu, bebat tertutup atau pakaian, kegemukan.
- Faktor nutrisi yaitu avitaminosis, defisiensi besi (kandidiasis mukokutaneus kronis), serta efisiensi flat dan vitamin B12.
- Perubahan fisiologis yaitu umur ekstrim (sangat muda/sangat tua), kehamilan, kandidiasis vulvovaginal terjadi pada 50% wanita hamil terutama pada trimester terakhir, dan menstruasi.
- Penyakit sistemik yaitu *Down's Syndrome*, , penyakit endokrin (Diabetes mellitus, penyakit *Cushing*, hipoadrenalisme, hipotiroidisme, hipoparatiroidisme) uremia, keganasan terutama hematologi (leukemia akut, agranulositosis), Immunodefisiensi (HIV/AIDS, defisiensi Mielo peroksidase, sindroma *hiper immunoglobulinemia E*)
- Penyebab iatrogenik yaitu pemasangan kateter, radiasi sinar-X, obat-obatan antara lain kortikosteroid dan immunosupresi lain, antibiotik spektrum luas, metronidazol, trankuilaiser, kontrasepsi oral (estrogen), kolkhisin, fenilbutason, *histamine 2-blocker*.

2.4.2 Kandidiasis Orofaring

Kandidiasis oral (terjadi pada mukosa mulut) disebut sebagai *thrush* (Torok, *et. al.*, 2010). Kandidiasis oral (KO) merupakan kandidiasis mukosa yang tersering di Indonesia dimana kemudian dapat menyebabkan *hairy leukoplakia* pada fase lebih

lanjut. Timbulnya KO sering sebagai indikasi pertama dari infeksi HIV baik akut maupun kronis. Pasien mengeluh gejala antara lain panas terbakar, perubahan rasa, dan kesulitan menelan cairan maupun makanan padat, kadang-kadang simtomatis. CD4 kurang dari 200 sel/mm³ merupakan faktor risiko terjadinya kandidiasis oral, sedangkan bila kurang dari 100 sel/mm³ akan timbul juga kandidiasis kuku. Tampak seperti *oral thrush* khas yang berhubungan dengan *hairy leucoplakia* atau mengenai esofagus (Suyoso, 2013). Kandidiasis oral paling sering ditemukan pada penderita HIV (Akpan dan Morgan, 2002).

Kemampuan spesies *Candida* bertahan pada permukaan mukosa mulut dari individu yang sehat adalah faktor virulensi penting. Insiden bervariasi tergantung usia dan faktor predisposisi tertentu. Faktor risiko termasuk gangguan fungsi kelenjar ludah, obat, gigi palsu, diet tinggi karbohidrat, merokok, diabetes melitus, *Cushing syndrome*, keganasan, serta kondisi immunosupresif (Akpan dan Morgan, 2002 ; Monica dan Gupta, 2013).

Berikut adalah bentuk kandidiasis oral menurut Suyoso (2013) :

a. Kandidiasis Pseudomembran Akut

Tampak plak putih seperti sari susu, mengenai mukosa bukal, lidah dan permukaan oral lainnya. Plak tersebut terdiri atas kumpulan hifa dan sel ragi, sel radang, bakteri, sel epitel, debris makanan dan jaringan nekrotik. Bila plak diangkat tampak dasar mukosa eritematosa atau mungkin berdarah dan terasa nyeri sekali.

b. Kandidiasis Atrofi Akut

Disebut juga *midline glossitis*, kandidosis antibiotik, *glossodynia*, *antibiotic tongue*, atau kandidosis eritematosa akut. Merupakan kelanjutan kandidiasis pseudomembran akut

akibat menumpuknya plak. Daerah yang terkena tampak khas sebagai lesi eritematosa, simetris, tepi berbatas tidak teratur pada permukaan dorsal tengah lidah, sering hilangnya papila lidah dengan pembentukan pseudomembran minimal dan ada rasa nyeri (Gambar 2.5). Sering berhubungan dengan pemberian antibiotik spektrum luas, kortikosteroid sistemik, inhalasi maupun topikal.



Gambar 2.5 Kandidiasis Atrofi Akut (*Williams and Lewis, 2011*)

c. Kandidiasis Atrofi Kronis

Disebut juga *denture stomatitis*, *denture-sore mouth*. 60% terjadi pada usia di atas 65 tahun, wanita lebih sering terkena. Gambaran khas berupa eritema kronis dan edema di sebagian palatum di bawah prostesis maksilaris. Ada 3 stadium yang berawal dari lesi bintik-bintik (*pinpoint*) yang hiperemia, terbatas pada asal duktus kelenjar mukosa palatum. Kemudian dapat meluas sampai hiperemia generalisata dan peradangan seluruh area yang menggunakan gigi palsu. Bila tidak diobati pada tahap selanjutnya terjadi hiperplasia papilar granularis.

Kandidiasis atrofi kronis sering disertai kheirosis kandida, tidak menunjukkan gejala atau hanya gejala ringan. *C.albicans* lebih sering ditemukan pada permukaan gigi palsu daripada di permukaan mukosa. Bila ada gejala, umumnya pada pasien

dengan peradangan granular atau generalisata, keluhan dapat berupa rasa terbakar, pruritus dan nyeri ringan sampai berat.

d. Kandidiasis Hiperplastik Kronis

Disebut juga leukoplakia kandida. Gejala bervariasi dari bercak putih, yang hampir tidak teraba sampai plak kasar yang melekat erat pada lidah, palatum atau mukosa bukal (Gambar 2.6). Keluhan umumnya rasa kasar atau pedih di daerah yang terkena. Plak disini tidak dapat dikerok. Harus dibedakan dengan leukoplakia oral oleh sebab lain yang sering dihubungkan dengan rokok sigaret dan keganasan. Terbanyak pada pria, umumnya di atas usia 30 tahun dan perokok.



Gambar 2.6 Kandidiasis Hiperplastik Kronis
(Williams and Lewis, 2011)

e. Kheilosis Kandida

Sinonim *perleche*, *angular cheilitis*, *angular stomatitis*. Khas ditandai eritema, fisura, maserasi dan pedih pada sudut mulut (Gambar 2.7 pada halaman 44). Biasanya pada mereka yang mempunyai kebiasaan menjilat bibir atau pada pasien usia lanjut dengan kulit yang kendur pada komisura mulut. Juga karena hilangnya dimensi vertikal pada 1/3 bawah muka karena hilangnya susunan gigi atau pemasangan gigi palsu yang jelek dan oklusi yang salah. Biasanya dihubungkan dengan kandidiasis atrofi kronis karena pemakaian gigi palsu.



Gambar 2.7 Kheilosis Kandida (Shahzad, et, al., 2014)

Empat bentuk tersering yang berhubungan dengan infeksi HIV adalah kandidiasis pseudomembran akut, kandidiasis atrofi akut, kheilosis kandida, dan kandidiasis hiperplastik kronis. 32 kasus KO pada penderita HIV/AIDS dideteksi di Ruang Perawatan Intermediet Penyakit Infeksi (RPIPI) RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Diagnosis KO ditegakkan berdasarkan gambaran klinis, sediaan basah, kultur *Candida* pada agar CHROM, agar *Cornmeal-Tween* 80 dan uji fermentasi karbohidrat dilaporkan bahwa dari 32 kasus KO, gambaran klinisnya berupa 16 kasus kandidiasis pseudomembrans akut (50%), 10 kasus kandidiasis eritematosus akut (31,25%), 4 kasus kandidiasis hiperplastik kronik (12,12%), 1 kasus *perleche* (3,13%), 1 kasus kombinasi kandidiasis eritematosus akut dan *perleche* (Suyoso, 2013).

2.4.3 Kandidiasis Esofagitis

Kandidiasis esofagitis merupakan infeksi jamur yang terjadi pada esofagus yaitu bagian yang menghubungkan mulut dengan perut (Canadians AIDS Treatment Information Exchange, 2001). Kandidiasis esofagitis sebagian besar kasus terkait dengan HIV. Gejalanya antara lain disfagia, nyeri dada retrosternal, mual, dan muntah. Gejala dapat semakin berat jika terjadi perluasan area kandidiasis. Diagnosis dapat dilakukan dengan cara biopsi dan

endoskopi (Gambar 2.8). Diagnosis sering pada mereka yang AIDS atas dasar *thrush* dan gejala kandidiasis esofagitis (Torok, *et. al.*, 2010).

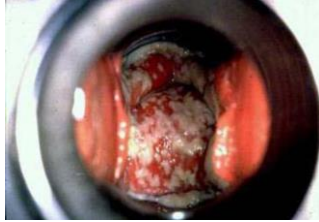


Gambar 2.8 Kandidiasis Esofagitis (*naspghan.org-North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, 2014*)
Diakses tanggal 20 Desember 2015

2.4.4 Kandidiasis Vulvovaginal

Candida merupakan penyebab umum vaginitis dan 75% wanita mempunyai satu episode mengalami vaginitis pada hidup mereka. Faktor predisposisi antara lain diabetes, terapi antibiotik, dan kehamilan (Torok, *et. al.*, 2010). *C. albicans* bertanggung jawab untuk sebagian besar kasus KVV. *C. dubliniensis* adalah spesies baru yang baru-baru ini dilaporkan dari penyakit vagina di dunia (Dabas, 2013).

Keluhan sangat gatal atau pedih disertai keluar cairan yang putih mirip krim susu atau keju, kuning tebal, tetapi dapat cair seperti air atau tebal homogen dan tampak pseudomembran abu-abu putih pada mukosa vagina (Gambar 2.9 pada halaman 46). Lesi bervariasi, dari reaksi eksema ringan dengan eritema minimal sampai proses berat dengan pustul, eksoriasi dan ulkus, serta dapat meluas mengenai perineum, vulva, dan seluruh area inguinal. Sering dijumpai pada wanita hamil dan pada wanita tidak hamil biasanya keluhan dimulai seminggu sebelum menstruasi. Gatal sering lebih berat bila tidur atau sesudah mandi air hangat. Dapat juga terjadi vulvitis tanpa disertai infeksi vagina (Suyoso, 2013).



Gambar 2.9 Kandidiasis Vulvovaginal (Dabas, 2013)

2.4.5 Balanitis kandida/Balanopostitis kandida (BK/BPK)

Balanitis adalah infeksi di glans penis, postitis adalah infeksi di prepusium. Tampak erosi merah superfisialis dan pustul berinding tipis di atas glans penis, sulkus koronarius (balanitis) dan pada prepusium penis yang tidak disirkumsisi (balanopostitis). Papul kecil tampak pada glans penis beberapa jam sesudah berhubungan seks, kemudian menjadi pustul putih dan pecah meninggalkan tepi yang mengelupas. Bentuk ringan ini biasanya berhubungan dengan rasa pedih sedikit dan iritasi. Pada bentuk lanjut tampak bercak putih susu di glans penis, sulkus koronarius dan kadang-kadang di batang penis. Dapat meluas ke skrotum, paha dan seluruh area inguinalis, terutama pada udara panas. Pada kasus berat lesi tampak pada epitel uretra, lesi di penis susah hilang, dan menetap pada glans serta prepusium yang akan menghambat aktivitas seks karena rasa pedih (Suyoso, 2013).

2.4.6 Kandidiasis Kutan

Kandidiasis kutan biasanya merupakan infeksi sekunder dari kulit dan kuku (lipatan-lipatan tubuh) pada pasien yang memiliki predisposisi. Hal ini terjadi sebagai infeksi sub-akut atau kronis secara lokal pada kulit atau kuku. Kandidiasis kutan antara lain ruam, intertrigo kandidiasis, *Candida folikulitis*, *Otomycosis*,

Onychia dan *Paronychia*. Gejala hangat, lembab, dan berkerut pada daerah seperti lipatan ketiak, daerah inguinal atau intergluteal. Ini adalah penyakit oportunistik yang cukup umum dan biasanya menyebabkan maserasi dan trauma pada kulit. Hal ini umumnya ditemukan pada penderita diabetes dan orang gemuk. Faktor predisposisi lain antibiotik dan kontrasepsi oral menjadi maserasi (Dabas, 2013).

2.4.7 Invasive Candidiasis

Infeksi invasif dapat muncul pada hampir semua organ. *C. albicans* bertanggung jawab sebagian dari infeksi jamur invasif, tetapi saat ini telah terjadi peningkatan penyakit karena spesies *C. non-albicans* (Dabas, 2013).

2.4.7.1 Systemic or disseminated Candidiasis

Infeksi invasif jamur yang sangat parah atau sistemik hematogen kandidiasis ditandai dengan penyebaran sel *Candida* ke hampir seluruh tubuh dengan kecenderungan menciptakan abses pada organ-organ vital. Hal tersebut merangsang organ gagal melakukan fungsinya sehingga mengarah kepada kematian hampir 50%. Gejalanya antara lain hiper atau hipotermia, takikardi, hipotensi, serta jumlah sel darah putih yang tinggi (Dabas, 2013).

2.4.7.2 Candidemia or Blood Stream Infections (BSI)

Kandidemia dapat menyebabkan kematian sebesar 30–40%. *Candida* merupakan spesies utama penyebab *candidemia*. Dalam beberapa tahun terakhir telah bergeser dari *C. albicans* menjadi *candida non-albicans*. Faktor risiko antara lain perubahan serius dalam kulit dan mukosa serta kolonisasi hambatan karena penggunaan spektrum luas (Dabas, 2013).

2.4.8 Diagnosis Kandidiasis

Diagnosis infeksi jamur invasi pada umumnya dilakukan dengan evaluasi yang teliti terhadap gejala klinis, hasil tes serologi, dan pemeriksaan histopatologi. Penegakan diagnosa dengan melakukan tes pemeriksaan kulit umumnya tidak digunakan karena tidak dapat membedakan antara infeksi aktif dan pasif. Namun, tes pemeriksaan kulit ini tetap berguna sebagai pemeriksaan awal dan pertimbangan untuk menegakkan daerah endemis (Carver, 2008).

Terdapat empat pendekatan diagnosa laboratorium pada infeksi jamur, yaitu pemeriksaan mikroskopis langsung, biakan, DNA *probe test*, dan pemeriksaan serologi. Pemeriksaan mikroskopis dapat dilakukan dengan bahan dari sputum, biopsi paru, kulim dan kuku. Pemeriksaan DNA *probe test* mampu mendiagnosis lebih cepat (Nasronudin, 2014).

Menurut Suyoso (2013) diagnosa untuk kandidiasis ditegakkan dengan cara sebagai berikut :

1. Anamnesis dan gambaran klinis yang jelas

Termasuk plak putih atau eritema difus.

Pada KO lihat gejala klinis KO.

Pada KVV oleh karena *C.albicans* keluhan utamanya adalah gatal, kadang-kadang disertai iritasi atau terbakar.

Pada KVV oleh karena *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* dan *S.cerevisiae* (*C.non-albicans*) khas keluhannya iritasi dan terbakar lebih menonjol dari pada gatalnya dan tidak disertai fluor albus, klinisnya tampak eritema vagina atau tidak ada kelainan sama sekali.

2. Pemeriksaan langsung dengan larutan KOH/ larutan Salin
Tampak *budding yeast cells* dengan atau tanpa *pseudohifa* (gambaran seperti untaian sosis) atau hifa. Bila ada hifa berarti infeksi kronis. Hanya *C. albicans* dan *C. tropicalis* yang dapat membentuk hifa sebenarnya selain *budding yeast* dan *pseudohifa*. Pada *Candida non-albicans* terutama, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* dan *S. cerevisiae* tampak hanya *budding yeast* dan biasanya lebih sulit dilihat dengan mikroskop, perlu pembesaran yang lebih besar. Spesimen harus baru dan segera diperiksa. Leukosit dalam jumlah normal (< 30 sel/lp). Bila jumlah leukosit banyak / berlebihan (> 30 sel/lp) berarti ada infeksi campuran non-spesifik.
3. Pengecatan Gram
Jamur (*budding yeast cell*, blastospora, *pseudohifa*, hifa) tampak positif Gram dan sporanya lebih besar dari bakteri. Pemeriksaan langsung KOH atau Gram harus dilakukan pada kandidiasis mukosa dan apabila hasilnya positif, sudah dapat menyokong diagnosis. Leukosit dalam jumlah normal (< 30 sel/lp). Bila jumlah leukosit banyak / berlebihan (> 30 sel/lp) berarti ada infeksi campuran non-spesifik.
4. Spesimen harus baru dan kultur dapat dilakukan dengan media sebagai berikut :
 - a. *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA) dengan antibiotik.
Candida spp. umumnya tidak terpengaruh oleh sikloheksimid yang ditambahkan pada media selektif jamur patogen, kecuali beberapa galur *C. tropicalis*, *C. krusei* dan *C. parapsilosis* yang tidak tumbuh karena

sensitif terhadap sikloheksimid. Kultur tumbuh dalam 24-72 jam.

b. *CHROMagar Candida*

Pada *CHROMagar Candida* masing-masing koloni spesies *Candida* mempunyai warna khas yaitu *C. albicans* berwarna hijau apel, *C. dubliniensis* berwarna hijau tua, *C. glabrata* berwarna merah muda (pink) sampai ungu dan besar, *C. tropicalis* berwarna biru tua kadang-kadang merah muda, *C. krusei* berwarna merah muda pucat, besar, datar, dan permukaan kasar, *C. parapsilosis* berwarna putih kotor (*off white*) sampai merah muda pucat, *C. guilliermondii* berwarna merah muda sampai ungu dan kecil. *C. dubliniensis* hanya dapat diidentifikasi dengan *CHROMagar Candida*, tidak dapat hanya dengan media SDA atau *Potato Dextrose agar* oleh karena akan terdiagnosis sebagai *C. albicans*.

c. Fenomena Reynolds Braude

Identifikasi *C. albicans* dapat dengan melihat fenomena Reynolds Braude, yakni memasukkan jamur yang tumbuh pada kultur ke dalam serum atau koloid (albumin telur) dan diinkubasi selama 2 jam pada suhu 37°C. Di bawah mikroskop akan tampak *germ tubes* (bentukan seperti kecambah) yang khas pada *C. albicans*.

d. *Cornmeal agar* dengan *Tween 80* atau *Nickerson polysaccharidetrypan blue* (*Nickerson-Mankowski agar*)

Pada suhu 25°C, digunakan untuk menumbuhkan klamidokonidia yang umumnya hanya ada pada *C. albicans* dan tumbuh dalam 3 hari.

e. Tes karbohidrat (fermentasi dan asimilasi)

Untuk identifikasi spesies *Candida* secara lebih tepat.

5. PCR

Dapat mendeteksi pada wanita yang anamnesis ada KVV tapi asimtomatik, dengan PCR 28,8% positif dibandingkan dengan kultur 6,6%.

6. Histopatologis

Pilihan untuk diagnosis leukoplakia kandida. Tampak hifa di dalam epitel superfisial, akantosis, parakeratosis menunjukkan kedalaman invasi hifa, peradangan intraepitel terutama sel polimorfonuklear, edema dan peradangan kronis dalam dermis. Pengecatan dengan *Periodic acid-Schiff* (PAS).

2.5 Terapi Antifungi

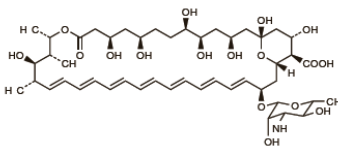
Antifungi merupakan obat yang diberikan dengan tujuan untuk mengurangi pertumbuhan fungi, menyembuhkan pasien, mencegah transmisi perkembangan fungi lain, memutuskan rantai penularan, dan mencegah terjadinya resistensi. Antifungi dapat diberikan secara sistemik dan lokal.

2.5.1 Golongan Polien

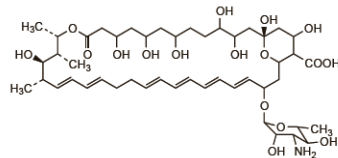
Golongan polien memiliki cincin karbon tak jenuh ganda yang ditutup oleh ester atau lakon, di mana gugus hidroksil berfungsi sebagai bagian yang amfipatik dari molekul. Lebih dari 100 senyawa berbeda yang telah diklasifikasikan dalam heptena

atau tetraena, namun hanya amfoterisin B dan nistatin yang paling banyak digunakan (Munoz, *et. al.*, 2006). Amfoterisin B (Gambar 2.10) dan nistatin (Gambar 2.11) merupakan antibiotik spektrum luas dengan sifat fungistatik dan fungisida. Amfoterisin B merupakan hasil fermentasi dari *Streptomyces nodosus*, sedangkan nistatin hasil fermentasi dari *Streptomyces noursei* (Sheppard and Lampiris, 2015).

Mekanisme kerja golongan polien adalah dengan membentuk ikatan yang kompleks dengan membran ergosterol jamur. Ikatan tersebut akan meningkatkan permeabilitas membran, memungkinkan kebocoran dari berbagai molekul kecil (Brunton, *et. al.*, 2010).



Gambar 2.10 Struktur Amfoterisin B
(Sweetman, 2009)



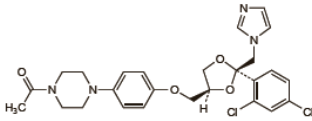
Gambar 2.11 Struktur Nistatin
(Sweetman, 2009)

2.5.2 Golongan Azol

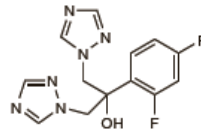
Azol merupakan senyawa sintetik yang dapat diklasifikasikan menjadi triazol atau imidazol tergantung pada jumlah atom nitrogen yang terdapat dalam cincin azol. Imidazol terdiri dari ketokonazol, mikonazol, dan klotrimazol. Triazol terdiri dari itrakonazol, flukonazol, vorikonazol, dan posakonazol. Azol relatif tidak toksik (Sheppard and Lampiris, 2015).

Mekanisme azol sebagai antifungi adalah menghambat aktivitas enzim sitokrom p450 fungi dalam mensintesis ergosterol. Azol tergolong antifungi dengan spektrum luas contoh mampu menghambat aktivitas *candida*, *C. neoformans*, mikosis

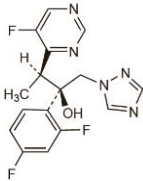
(blastomikosis, kokkidiomikosis, histoplasmosis). Efek samping yang banyak dilaporkan adalah gangguan pada pencernaan (Sheppard and Lampiris, 2015).



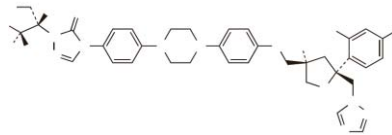
Gambar 2.12 Struktur Ketokonazol
(Sweetman, 2009)



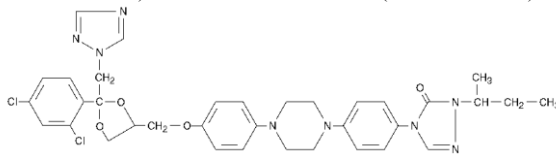
Gambar 2.13 Struktur Flukonazol
(Sweetman, 2009)



Gambar 2.14 Struktur Vorikonazol
(Sweetman, 2009)

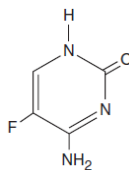


Gambar 2.15 Struktur Posakonazol
(Sweetman, 2009)



Gambar 2.16 Struktur Itrakonazol (Sweetman, 2009)

2.5.3 Flusitosin



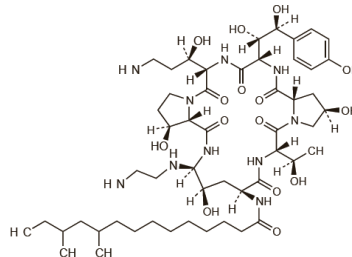
Gambar 2.17 Struktur Flusitosin (Sheppard and Lampiris, 2015)

Flusitosin (5-fluorouracil; 5FU) merupakan antijamur sintesis yang berasal dari fluorinasi pirimidin (Setiabudy dan Bahry, 2012). Flusitosin diambil oleh sel jamur melalui sitosin enzim permease. Flusitosin dikonversi intraseluler yang pertama 5-FU dan kemudian ke 5-fluorodeoxyuridine monofosfat (FdUMP)

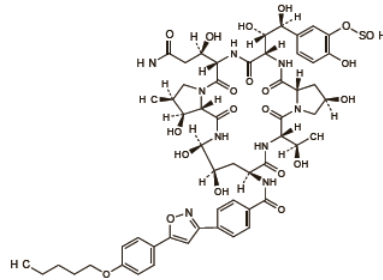
dan fluorouridine trifosfat (FUTP), yang menghambat sintesis DNA dan RNA. Sel manusia tidak dapat mengkonversi obat induk untuk metabolit aktif, sehingga selektif toksisitas (Sheppard and Lampiris, 2015).

2.5.4 Ekinokandin

Ekinokandin adalah kelas terbaru dari agen antijamur. Ekinokandin adalah peptida siklik besar terkait dengan rantai panjang asam lemak. Ekinokandin hanya tersedia dalam formulasi intravena karena jika diberikan secara oral hanya sedikit saja yang akan diabsorpsi. Ekinokandin aktif terhadap *Candida* dan *Aspergillus*, tapi tidak *C. neoformans* atau agen *zygomycosis* dan *mucormycosis*. Toksisitasnya lebih rendah dibandingkan dengan amfoterisin (Neal, 2012 ; Sheppard and Lampiris, 2015). Terdapat tiga macam ekinokandin yang digunakan untuk klinik yaitu kaspofungin, mikafungin, dan anidulafungin.

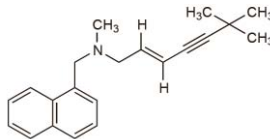


Gambar 2.18 Struktur Kaspofungin Asetat (Sweetman, 2009)



Gambar 2.19 Struktur Mikafungin Sodium (Sweetman, 2009)

2.5.5 Terbinafin



Gambar 2.20 Struktur Terbinafin (Sweetman, 2009)

Terbinafin adalah alilamin sintetis yang tersedia dalam sediaan oral dengan dosis 250 mg / hari. Digunakan dalam pengobatan dermatophytoses, terutama onikomikosis. Obat ini mengganggu biosintesis ergosterol dan berinteraksi dengan CYP P450, sehingga dapat menghambat enzim fungi squalene peroksidase yang akan menyebabkan akumulasi dari squalene sterol yang toksik pada organisme (Sheppard and Lampiris, 2015).

Efek samping yang dilaporkan sejauh ini adalah mual, diare, dan nyeri perut ringan. Terkadang mungkin cukup parah dapat menyebabkan anoreksia. Efek samping lainnya termasuk sakit kepala dan reaksi kulit, termasuk ruam atau urtikaria, kadangkadangk dengan arthralgia atau mialgia. Mungkin ada reaksi lokal setelah penggunaan topikal dari terbinafin (Sweetman, 2009).

2.6 Tinjauan tentang Nistatin

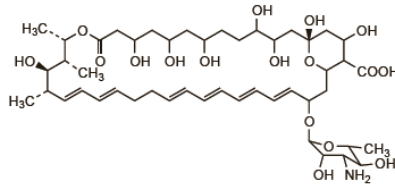
Nistatin tergolong dalam antibiotik polien sama seperti amfoterisin B. Nistatin diperoleh dengan melakukan fermentasi menggunakan strain tertentu dari *Streptomyces noursei* (Sweetman, 2009). Pertama kali diisolasi pada tahun 1950 oleh Hazen dan Brown, para peneliti di Divisi Laboratorium dan Penelitian dari Departemen Kesehatan New York (Brescansin, *et al.*, 2013).

Penelitian di Ilam–Iran terhadap 385 sampel dengan 239 sampel yang positif kandidiasis vulvovaginal yaitu 150 isolat *C. albicans* dan 89 isolat non-*albicans*. Dilakukan uji sensitivitas terhadap beberapa antifungi yaitu nistatin 100 µg/disk, flukonazol 10µg/disk, itrakonazol 10µg/disk, ketokonazol 10µg/disk, amfoterisin B 20µg/disk, clotrimazol 10µg/disk, posakonazol 5µg/disk, dan vorikonazol 1µg/disk. Didapatkan hasil resistensi terhadap flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, clotrimazol, vorikonazol, posakonazol, nistatin dan amfoterisin B berturut-turut adalah 76%, 62%, 72%, 55%, 6%, 7%, 1% dan 0%. Resistensi tertinggi terjadi pada flukonazol dan ketokonazol sedangkan sensitivitas tertinggi terjadi pada nistatin dan amfoterisin B. Hasil ini dapat dijadikan acuan bahwa nistatin dan amfoterisin B dapat digunakan sebagai antifungi lini pertama terhadap kandidiasis mukosa (Mohamadi, *et al.*, 2015).

Beberapa penelitian dilakukan di Afrika mengenai evaluasi antifungi pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis. Penelitian dilakukan di Ethiopia mengenai evaluasi antifungi untuk kandidiasis oral yang disebabkan oleh *C. albicans* pada pasien yang terinfeksi HIV. Dari 42 pasien, 41 (97,7%) sensitif terhadap

amfoterisin B, 40 (95,3%) sensitif nistatin, dan 39 (92.9%) sensitif ketokonazol dan mikonazol.

2.6.1 Struktur Nistatin



Gambar 2.21 Struktur Nistatin (Sweetman, 2009)

Rumus Molekul : $C_{18}H_{28}O_2$

Pemerian : serbuk kuning atau sedikit coklat, higroskopis

Bau : seperti sereal (setelah terpapar lama dengan cahaya, panas, dan udara)

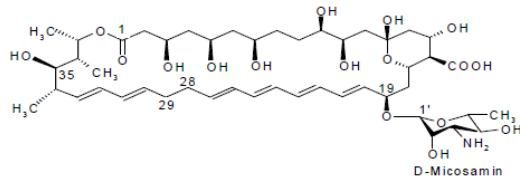
Kelarutan : praktis tidak larut dalam air dan alkohol

Stabilitas : dalam bentuk suspensi pada pH 6.0–8
(Sweetman, 2009)

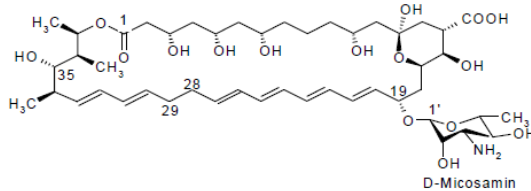
Strukturanya memiliki cincin karbon tak jenuh ganda yang ditutup oleh ester, di mana gugus hidroksil terikat pada gula sehingga membuat nistatin juga diklasifikasikan ke dalam antibiotik makrolida.

Nistatin terdiri dari senyawa kompleks tiga elemen aktif biologis yaitu A1, A2 dan A3. A1 (Gambar 2.22) adalah komponen utama dari kompleks dan strukturnya terdiri dari gula amino yaitu d-mikosamin yang terikat pada oksigen di C-19. A2 (Gambar 2.23) memiliki struktur sangat mirip dengan yang A1. Perbedaannya dapat dilihat pada stereokimia yang berbeda pada C-15 dan A2 tidak memiliki gugus hidroksil pada C-10. A3 (Gambar 2.24)

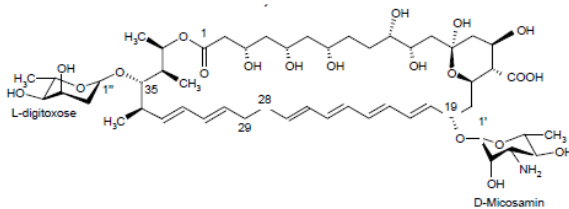
memiliki 1-digitoksin yang terikat pada C-35 (Brescansin, *et. al.*, 2013).



Gambar 2.22 Nistatin A1(Brescansin, *et. al.*, 2013)



Gambar 2.23 Nistatin A2(Brescansin, *et. al.*, 2013)



Gambar 2.24 Nistatin A3(Brescansin, *et. al.*, 2013)

Mekanisme kerjanya adalah dengan mengadakan ikatan yang kompleks dengan ergosterol di membran sitoplasma jamur yang sensitif. Hal tersebut akan menyebabkan perubahan permeabilitas membran dengan membentuk pori-pori intra-membran dan dengan demikian kehilangan intra-sel penting senyawa, seperti ion dan molekul kecil, dan kemudian sel akan mengalami kematian (Brescansin, *et. al.*, 2013).

2.6.2 Aktivitas Nistatin

Aksi utama nistatin adalah melawan *Candida spp.* Nistatin hanya sensitif untuk kandidiasis dan digunakan untuk kulit, vagina, atau oral. Kandidiasis tersebut termasuk kandidiasis orofaringeal, kandidiasis vagina, dan *intertriginous candidal infections* (Sheppard and Lampiris, 2015). Infeksi pada kuku dan *hyperkeratinized* terhadap lesi kulit tidak merespon. Nistatin juga dapat digunakan secara sistemik sebagai terapi kandidiasis esofagus.

2.6.3 Efek samping Nistatin

Efek samping yang sesekali dirasakan ketika menggunakan nistatin secara oral adalah mual, muntah, dan diare. Jarang dilaporkan terjadi iritasi ketika penggunaan nistatin secara topikal (Sweetman, 2009). Berdasarkan KFT Dr. Soetomo tahun 2014, efek samping nistatin adalah dosis besar kadang menyebabkan gangguan saluran cerna (seperti mual, muntah, dan diare), sangat jarang terjadi ruam, urtikaria, serta SJS (*Steven Johnson Syndrome*).

2.6.4 Farmakokinetik Nistatin

Nistatin sangat sedikit diabsorpsi dalam saluran pencernaan menyebabkan nistatin tidak banyak digunakan sebagai antifungi sistemik (kecuali untuk kandidiasis esofagus, nistatin digunakan sistemik tetapi tidak diinginkan terabsorpsi di saluran cerna, sehingga tetap berada pada mukosa esofagus). Nistatin juga tidak diabsorpsi signifikan pada kulit dan membran mukosa sehingga nistatin memiliki sedikit toksisitas (Sheppard and Lampiris, 2015).

Efektivitas nistatin pada penggunaan topikal untuk kandidiasis orofaring tergantung pada lamanya kontak antara suspensi dan mukosa yang terkena. Maka dari itu, setelah pemberian obat dianjurkan untuk tidak makan dan minum selama 20 menit. Respons terapi biasanya terlihat dalam lima hari pertama (Sheppard and Lampiris, 2015).

2.6.5 Interaksi Nistatin

Reaksi alergi jarang dilaporkan pada penggunaan nistatin (Brunton, *et, al.*, 2010). Sampai saat ini dilaporkan bahwa belum ada interaksi antara nistatin dengan obat lain sehingga tidak efek yang mengganggu jika dilakukan terapi bersamaan dengan nistatin (*Public Assesment Report Denmark*, 2013).

2.6.6 Produk Nistatin

Nistatin tersedia dalam bentuk krim, salep, suppositoria, dan bentuk sediaan lain yang sesuai untuk aplikasi pada kulit dan membran mukosa. Saat ini banyak tersedia preparat nistatin yang dikombinasi dengan antibakteri untuk menekan pertumbuhan flora usus berlebihan. Produk yang beredar saat ini yaitu Flagystatin yaitu kombinasi nistatin dengan metronidazol (Sweetman, 2009; sanofi-aventis Canada Inc, 2015).

Nama dagang nistatin yang tersedia di pasaran antara lain Candistin[®], Cazetin[®], Decastatin[®], Flagystatin[®], Fungatin[®], Fustin[®], Kandistatin[®], Mycostatin[®], Nystin[®], Provagin[®], dan Vagistin[®].

2.6.7 Dosis Nistatin

Dosis regimen untuk nistatin antara lain :

- a. Infeksi vagina yaitu 500.000–1.000.000 UI setiap 8 jam (KFT Dr. Soetomo, 2014). Untuk infeksi vagina umumnya diberikan selama 14 hari (Sweetman, 2009).
- b. Suspensi 400.000–600.000 UI 4 kali sehari diberikan 7–14 hari (Pappas, *et. al.*, 2009)

Kandidiasis oral dapat diberikan 1 tablet / hari saat akan tidur malam selama dua minggu atau suspensi 400.000–600.000 UI setiap 6 jam (KFT Dr. Soetomo, 2014).

Suspensi 100.000 UI 4 kali sehari setelah makan, umumnya diberikan minimal 7 hari kemudian dilanjutkan sampai 48 jam setelah lesi sembuh. Untuk pasien *immunosuppressed* mungkin dibutuhkan 500.000 UI 4 kali sehari (BPOM, 2015).

- c. Kandidiasis esofagus yaitu 500.000 UI setiap 6 jam (KFT Dr. Soetomo, 2014).

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Konseptual

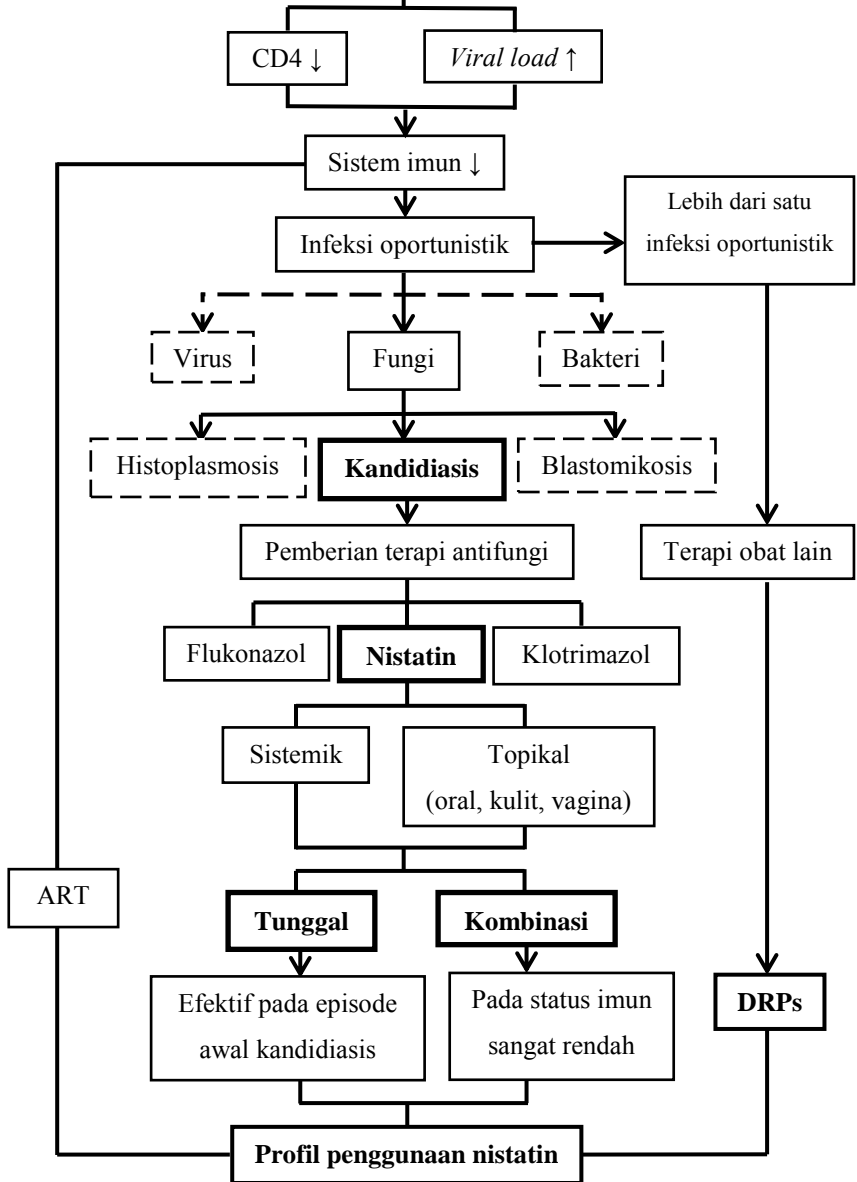
HIV terus menjadi masalah kesehatan masyarakat yang utama secara global dimana telah menelan lebih dari 34 juta jiwa sejauh ini (WHO, 2015). Di Indonesia, jumlah kumulatif HIV dari tahun 1987 hingga Maret 2015 sebanyak 167.350 orang, sedangkan kumulatif status AIDS sebanyak 66.835 orang. Pola penularan HIV paling banyak terjadi pada kelompok usia 25 – 49 tahun dan pada laki-laki dengan faktor risiko penularan paling tinggi melalui seks heteroseksual (Ditjen PP & PL, Kemenkes, 2015).

Perjalanan infeksi HIV dalam tubuh manusia diawali dengan ikatan antara gp120 dengan reseptor spesifik CD4 yang mengakibatkan terjadinya ikatan antara HIV dan sel target. Ikatan semakin diperkuat dengan kehadiran ko-reseptor kedua (CCR5 dan CXCR4) yang memungkinkan gp41 menjalankan fungsinya untuk melakukan fusi membran HIV dengan membran sel target. HIV akan berpenetrasi dan melakukan replikasi. HIV dapat mencapai sirkulasi sistemik yang menyebabkan munculnya gejala dan tanda infeksi virus akut yang disebut sindrom retroviral akut. Pada fase ini mulai terjadi peningkatan *viral load* dan penurunan CD4. *Viral load* menggambarkan jumlah virus HIV di dalam darah. Pasien dengan jumlah virus lebih dari 100.000 mengalami perkembangan menjadi AIDS dalam waktu kurang dari 10 tahun (Astari, 2009). Secara perlahan dalam waktu beberapa tahun jumlah CD4 akan semakin menurun akhirnya jatuh ke stadium AIDS yang membuka peluang terjadinya infeksi oportunistik (Nasronudin, 2014).

Infeksi oportunistik dapat ditimbulkan karena mikroba (bakteri, jamur, dan virus) yang terjadi pada seseorang dengan status imun rendah. Berdasarkan penelitian di RSUP Kariadi Semarang didapatkan pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis orofaringeal sebesar 79% (Sofro dkk, 2013). Pada kasus HIV dengan kandidiasis dapat diberikan ART yang didampingi dengan antifungi baik tunggal maupun kombinasi. Pemilihan antifungi topikal sebaiknya menjadi pilihan pertama untuk bentuk lebih ringan dari infeksi antara lain nistatin yang telah menjadi standar pengobatan untuk kandidiasis orofaringeal serta dapat digunakan untuk kandidiasis pada vagina. Selain itu, nistatin juga dapat digunakan secara sistemik untuk kandidiasis esofagus. Nistatin tidak diabsorpsi, tetap di dalam usus dan tidak mempunyai efek pada infeksi *Candida* sistemik (Formularium Nasional, 2015).

Nistatin adalah antibiotik golongan polien makrolida dengan aktivitas fungisida dan fungistatik pada organisme yang sensitif. Mekanisme kerjanya adalah membentuk ikatan dengan ergosterol pada membran sitoplasma fungi. Ikatan tersebut akan menyebabkan perubahan permeabilitas membran dengan membentuk pori-pori intra-membran, dengan demikian fungi akan kehilangan intra-sel penting senyawa, seperti ion dan molekul kecil, dan kemudian sel mengalami kematian (Leibovitz, 2002). Nistatin merupakan obat lama yang masih sering digunakan untuk profilaksis dan pengobatan infeksi *Candida*. Namun, beberapa penelitian melaporkan bahwa nistatin kurang efektif digunakan sebagai profilaksis dan pengobatan pada infeksi *Candida* pada seseorang yang mengalami depresi sistem imun (Gotzsche, *et. al.*, 2014).

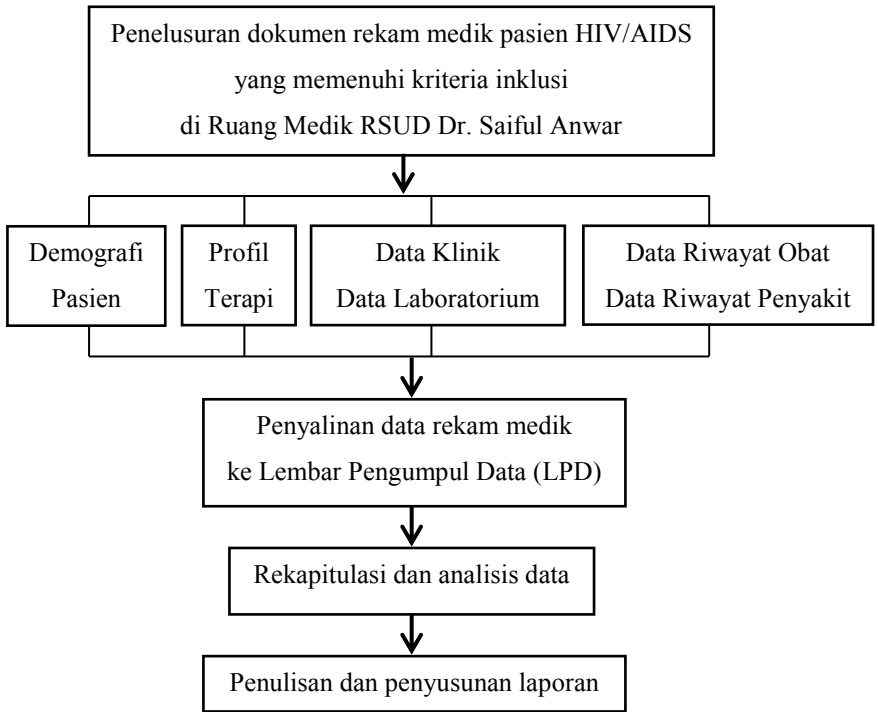
Pada pasien HIV/AIDS umumnya memiliki infeksi oportunistik lebih dari satu yang menyebabkan pasien mendapatkan obat lebih dari satu macam (polifarmasi). Adanya polifarmasi ini meningkatkan risiko kemungkinan terjadinya *Drug Relates Problems* (DRPs). Sehingga perlu dilakukan penelitian untuk mempelajari “*Drug Related Problems*” yang mungkin terjadi pada penggunaan nistatin pada pasien HIV/AIDS sehingga tercapai terapi yang aman dan efektif.



3.1 Alur Kerangka Konseptual

- = Tidak diteliti
- = Diteliti

3.2 Kerangka Operasional



Gambar 3.2 Alur Kerangka Operasional

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian observasional dengan rancangan deskriptif retrospektif. Dikatakan penelitian observasional karena peneliti tidak memberikan perlakuan kepada sampel. Retrospektif karena penelusuran data ke arah belakang atas kejadian yang telah terjadi. Deskriptif bertujuan mendeskriptifkan suatu fenomena tertentu secara sistematis, aktual, dan akurat mengenai sifat dan faktor-faktor tertentu. Data yang diambil merupakan data sekunder, yakni data yang diambil berdasarkan data yang sudah ada dan tidak melakukan pengamatan sendiri.

4.2 Populasi

Populasi yang digunakan adalah seluruh data rekam medik pasien diagnosis HIV/AIDS dengan kandidiasis yang menggunakan antifungi nistatin di RSUD Dr. Saiful Anwar.

4.3 Jumlah Sampel

Sampel pada penelitian ini menggunakan metode *time limited sampling* yaitu seluruh data rekam medik pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis yang menggunakan antifungi nistatin di RSUD Dr. Saiful Anwar selama 1 Januari sampai 31 Desember 2014.

4.4 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di ruang Rekam Medik RSUD Dr. Saiful Anwar. Penelitian dilakukan mulai April hingga Mei 2016.

4.5 Kriteria Inklusi

Pasien HIV/AIDS berusia 20–50 tahun dengan kandidiasis yang mendapatkan nistatin selama menjalani rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar.

4.6 Kriteria Eksklusi

Tidak ada kriteria eksklusi.

4.7 Definisi Operasional

Semua data rekam medik pasien diagnosis HIV/AIDS dengan kandidiasis yang menggunakan antifungi nistatin di RSUD Dr. Saiful Anwar.

Pasien HIV/AIDS adalah semua pasien dengan diagnosis HIV/AIDS dengan infeksi oportunistik kandidiasis.

Infeksi oportunistik adalah infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme (virus, fungi, dan bakteri) yang menyerang saat terjadi penurunan kekebalan tubuh akibat dari progresivitas penyakit.

Fungi adalah organisme eukariotik dengan inti tertutup oleh membran sitoplasma yang mengandung lipid, glikoprotein, sterol, mitokondria, aparatus golgi, dan ribosom yang terikat di retikulum endoplasma dan sitoskeleton dengan mikrotubulus, mikrofilamen, dan filamen intermediet.

Kandidiasis adalah suatu infeksi jamur yang bersifat akut atau subakut disebabkan oleh jamur intermediet yang menyerang kulit,

subkutan, kuku, selaput lendir, dan alat-alat dalam (esofagus, alat kelamin, dll).

Antifungi adalah obat yang menekan pertumbuhan dan perkembangan fungi.

Nistatin adalah salah satu antifungi dengan mekanisme mengikat sterol (terutama ergosterol) dalam membran sel fungi. Sediaan yang tersedia adalah tablet nistatin (oral), suspensi nistatin (drop), serta ovula nistatin (per vaginal).

Rekam Medik adalah catatan mengenai pasien HIV/AIDS dengan infeksi oportunistik kandidiasis semenjak datang ke rumah sakit, mendapatkan perawatan dan pengobatan sampai pasien selesai pengobatan.

Drug Related Problems (DRPs) adalah kejadian yang tidak diinginkan baik secara aktual maupun potensial oleh pasien yang mungkin terjadi selama mendapatkan terapi antifungi nistatin.

Data klinik adalah data suhu tubuh pasien, berat badan, tinggi badan, pemeriksaan kulit, dan pemeriksaan keadaan saluran cerna (mual, muntah, sulit menelan, serta diare).

Data laboratorium adalah pemeriksaan darah lengkap dan kultur jamur (jika ada).

Obat lain adalah semua obat selain nistatin yang digunakan oleh pasien HIV/AIDS selama pengobatan.

Dosis obat nistatin adalah jumlah obat nistatin yang diberikan kepada pasien HIV/AIDS dalam satu kali pemberian yang merupakan dosis terapi.

Rute Obat Antifungi adalah cara pemberian obat nistatin kepada pasien HIV/AIDS.

Diagnosis Primer adalah diagnosis utama yang menyebabkan pasien masuk rumah sakit.

Diagnosis Sekunder atau komplikasi adalah diagnosis yang menyertai, muncul saat setelah diagnosis primer ditegakkan.

4.8 Prosedur Pengumpulan Data

Pengumpulan data penelitian mengikuti langkah-langkah sebagai berikut :

1. Pencarian *database* rekam medik pasien rawat inap dengan diagnosis HIV/AIDS dengan infeksi kandidiasis yang menerima terapi nistatin di RSUD Dr. Saiful Anwar pada tanggal 1 Januari hingga 31 Desember 2014.
2. Pencarian nomor rekam medik pasien dari *database* rekam medik.
3. Dari nomor rekam medik pasien dicari pada bagian rekam medik.
4. Pencatatan data rekam medik ke Lembar Pengumpulan Data (LPD) yang meliputi :
 - a. No. rekam medik dan tanggal masuk/keluar rumah sakit (MRS/KRS)
 - b. Inisial dan identitas pasien
 - c. Riwayat penyakit dan riwayat obat
 - d. Data klinik dan data laboratorium
 - e. Keluhan dan diagnosis
 - f. Profil terapi
5. Pengolahan dan analisis data.
6. Penulisan dan penyusunan laporan.

4.9 Analisis Data

Dari lembar pengumpulan data akan dibuat tabel induk kemudian dianalisis secara deskriptif mengenai profil pasien

HIV/AIDS dengan kandidiasis (jenis kelamin, usia, riwayat penyakit, riwayat obat), penggunaan nistatin (dosis, waktu pemberian, dan rute pemberian), serta data *drug related problem* yang mungkin terjadi.

4.10 *Ethical Clearence*

Penelitian ini telah di review oleh Komite Etik Penelitian RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Jumlah Sampel

Dari penelitian yang telah dilakukan dengan melakukan pencatatan Rekam Medik Kesehatan (RMK) pasien rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang periode 1 Januari sampai 31 Desember 2014 didapatkan 40 pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis yang mendapatkan nistatin.

5.2 Demografi Pasien

5.2.1 Usia dan Jenis Kelamin

Data berikut (Tabel V.1) merupakan distribusi jumlah pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis yang mendapat nistatin selama rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar periode 1 Januari sampai 31 Desember 2014 berdasarkan usia serta jenis kelamin.

Tabel V.1 Distribusi Jumlah Pasien HIV/AIDS-Kandidiasis yang Mendapat Nistatin Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin

Usia	Pria		Wanita		Total	Persentase (%) *
	Jumlah Pasien	Persentase (%) *	Jumlah Pasien	Persentase (%) *		
20-25	2	5	1	3	3	8
26-30	7	18	6	15	13	33
31-35	6	15	3	8	9	22
36-40	4	10	3	8	7	17
41-45	3	8	1	3	4	10
46-50	4	10	0	0	4	10
Jumlah	26	65	14	35	40	100

*) Persentase dihitung dengan membandingkan jumlah pasien pada usia tersebut terhadap total pasien (40 pasien).

5.2.2 Penyebaran Infeksi Oportunistik

Berikut (Tabel V.2) adalah penyebaran infeksi oportunistik selain kandidiasis pada pasien HIV/AIDS selama rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar.

Tabel V.2 Infeksi Oportunistik pada Pasien HIV/AIDS selain Kandidiasis

No.	Jenis Infeksi Oportunistik	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1	Diare	5	13
2	TB paru-Pneumonia CAP-CMV	1	2
3	Tidak ada IO selain kandidiasis	9	23
4	TB paru-Pneumonia PCP-Ensefalopati-Toksoplasmosis	1	2
5	TB paru	2	5
6	Toksoplasmosis	1	2
7	TB paru-Pneumonia CAP	9	23
8	TB paru-CMV	1	2
9	Pneumonia PCP-Toksoplasmosis	1	2
10	TB paru-Pneumonia PCP	3	8
15	TB paru-Pneumonia CAP-CMV-Toksoplasmosis-Diare	1	2
16	TB paru-Pneumonia CAP-CMV-Toksoplasmosis	1	2
17	Pneumonia CAP-CMV-Toksoplasmosis-Diare	1	2
18	Pneumonia CAP	3	8
19	TB paru-Toksoplasmosis	1	2
20	CMV-Diare	1	2
Total		40	100

5.2.3 Klasifikasi Kandidiasis

Berikut (Tabel V.3 pada halaman 74) adalah distribusi pasien HIV/AIDS berdasarkan jenis kandidiasis yang diderita oleh pasien.

Tabel V.3 Klasifikasi Kandidiasis Pasien HIV/AIDS

No.	Jenis Kandidiasis	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1	Kandidiasis Oral	21	52
2	Cheilitis Angularis	1	3
3	Kandida Stomatitis	1	3
4	Kandidiasis Orofaring	7	17
5	Kandidiasis Oral-Esofageal	1	3
6	Kandidiasis Sistemik	1	3
7	Tidak diketahui	8	20
Total		40	100

5.2.4 Kondisi Klinik Pasien saat Diagnosa Kandidiasis Ditegaskan

Berikut (Tabel V.4) adalah kondisi klinik pada pasien HIV/AIDS yang tertera pada rekam medik untuk menegakkan diagnosa kandidiasis.

Tabel V.4 Kondisi Klinik Pasien HIV/AIDS- Kandidiasis

No.	Gejala Klinik	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1	Bercak putih di lidah dan mulut	9	22
2	Bercak putih di lidah dan mulut-mual-nyeri telan	3	7
3	Nyeri telan	1	3
4	Sariawan	5	12
5	Bercak putih di lidah dan mulut-nyeri telan	2	5
6	Sariawan-mual-nyeri telan	2	5
7	Bercak putih di lidah dan mulut-mual	2	5
8	Sariawan-mual-muntah	1	3
9	Mual-muntah	3	7
10	Sariawan-mual	1	3
11	Sariawan-mual-muntah-nyeri telan	1	3
12	Nyeri telan-mual	1	3
13	Bercak putih di lidah dan mulut-mual-muntah	5	12

Lanjutan Tabel V.4 Kondisi Klinik Pasien HIV/AIDS- Kandidiasis

No.	Gejala Klinik	Jumlah Pasien	Persentase (%)
14	Bercak putih di lidah dan mulut-mual-muntah-nyeri telan	3	7
15	Nyeri telan-mual-muntah	1	3
Total		40	100

5.2.5 Antifungi Nistatin yang Diberikan

Berikut (Tabel V.5) adalah penggunaan nistatin pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis secara tunggal, kombinasi, serta adanya penggantian terapi dengan antifungi lain.

Tabel V.5 Distribusi Penggunaan Nistatin Pasien HIV/AIDS-Kandidiasis

No.	Jenis Terapi	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1	Tunggal nistatin	11	27
2	Kombinasi nistatin dengan flukonazol	28	70
3	Nistatin diganti antifungi lain	1	3
Total		40	100

5.2.6 Nistatin pada Penggunaan Tunggal

Berikut (Tabel V.6) adalah data yang menunjukkan nistatin diberikan secara tunggal pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar.

Tabel V.6 Nistatin Penggunaan Tunggal

No. Pasien	Nistatin	Jumlah Pasien	Persentase (%)
18	3x100.000 UI po	1	5
19,21,23	3x200.000 UI po	3	16
18,20,22,40	3x300.000 UI po	4	21
18,21,25	3x500.000 UI po	3	16
19,38,39,40	4x100.000 UI po	4	21

Lanjutan Tabel V.6 Nistatin Penggunaan Tunggal

No. Pasien	Nistatin	Jumlah Pasien	Persentase (%)
39	4x200.000 UI po	1	5
20,22,24	4x300.000 UI po	3	16
Total		19 *	100

*) Jumlah pasien dengan inisial yang sama dapat dihitung lebih dari satu karena adanya penggunaan nistatin tunggal dengan kombinasi dosis

5.2.7 Pola Kombinasi Nistatin dengan Flukonazol

Pilihan kombinasi antifungi yang digunakan di RSUD Dr. Saiful Anwar adalah nistatin dengan flukonazol. Berikut (Tabel V.7) pola kombinasi pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis.

Tabel V.7 Pola Kombinasi Nistatin-Flukonazol Pasien HIV/AIDS dengan Kandidiasis

Pola Kombinasi Nistatin dengan Flukonazol			
No. Pasien	Dosis	Jumlah Pasien	Persentase (%) *
1,10	(4x100.000 UI) po + (1x400 mg) iv	2	6
2,5,12,27,29	(3x200.000 UI) po + (1x400 mg) iv	5	17
3,8	(4x300.000 UI) po + (1x200 mg) iv	2	6
4	(3x300.000 UI) po + (1x400 mg) iv	1	4
6	(4x300.000 UI) po + (1x150 mg) po	1	4
7,9,11,14,17,36,37	(4x300.000 UI) po + (1x400 mg) iv	7	24
15	(3x500.000 UI) po + (1x4000 mg) iv	1	4
13	(3x500.000 UI) po + (1x200 mg) iv	1	4
28	(3x350.000 UI) po + (1x200 mg) iv	1	4
16,30,34	(4x200.000 UI) po + (1x400 mg) iv	3	11
31	(3x100.000 UI) po + (1x400 mg) iv	1	4
32	(3x100.000 UI) po + (1x200 mg) iv	1	4
33	(4x200.000 UI) po + (1x200 mg) iv	1	4
35	(4x100.000 UI) po + (1x150 mg) po	1	4
Total		28	100

*) Persentase dihitung dengan membandingkan jumlah pasien tersebut terhadap total pasien yang mendapatkan terapi kombinasi (28 pasien).

5.2.8 Penggantian Terapi

Berikut (Tabel V.8) merupakan tabel yang menjelaskan mengenai penggantian jenis antifungi maupun penggantian dosis antifungi yang diberikan kepada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis selama rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar.

Tabel V.8 Penggantian Terapi Antifungi

No. Pasien	Terapi Awal	Penggantian Terapi Pertama	Penggantian Terapi Kedua
1,10	nistatin (4x100.000) po + flukonazol (1x400 mg) iv	nistatin (4x100.000) po + flukonazol (1x200 mg) iv	-
2,12, 27,29	nistatin (3x200.000) po + flukonazol (1x400 mg) iv	nistatin (3x200.000) po + flukonazol (1x200 mg) iv	-
15	nistatin (3x500.000) po + flukonazol (1x400 mg) iv	nistatin (3x500.000) po + flukonazol (1x200 mg) iv	-
16	nistatin (4x200.000) po + flukonazol (1x400 mg) iv	nistatin (4x200.000) po + flukonazol (1x200 mg) iv	-
3	nistatin (4x300.000) po + flukonazol (1x200 mg) iv	nistatin (3x300.000) po + flukonazol (1x200 mg) iv	-
4	nistatin (3x300.000) po + flukonazol (1x400 mg) iv	nistatin (3x300.000) po + flukonazol (1x200 mg) iv	-
5	nistatin (3x200.000) po + flukonazol (1x400 mg) iv	nistatin (3x200.000) po + flukonazol (1x200 mg) iv	nistatin (3x200.000) po + flukonazol (1x200 mg) po
6	nistatin (4x300.000) po + flukonazol (1x150 mg) po	mikamin (1x100 mg) iv + mikamin (1x50 mg) iv	Flukonazol (1x400mg) iv + (1x200 mg) iv + (1x100 mg) iv
7	nistatin (4x300.000) po + flukonazol (1x400 mg) iv	nistatin (3x300.000) po + flukonazol (1x200 mg) iv	-

Lanjutan Tabel V.8 Penggantian Terapi Antifungi

No. Pasien	Terapi Awal	Penggantian Terapi Pertama	Penggantian Terapi Kedua
9,14,17,36,37	nistatin (4x300.000) po + flukonazol (1x400 mg) iv	nistatin (4x300.000) po + flukonazol (1x200 mg) iv	-
30	nistatin (4x200.000) po + flukonazol (1x400 mg) iv	nistatin (4x300.000) po + flukonazol (1x200 mg) iv	-
31	nistatin (3x100.000) po + flukonazol (1x400 mg) iv	nistatin (4x300.000) po + flukonazol (1x200 mg) iv	-
32	nistatin (3x100.000) po + flukonazol (1x200 mg) iv	nistatin (4x100.000) po + flukonazol (1x150 mg) po	-
34	nistatin (4x200.000) po + flukonazol (1x400 mg) iv	nistatin (3x200.000) po + flukonazol (1x200 mg) iv	nistatin (3x300.000) po + flukonazol (1x200 mg) po
35	nistatin (4x100.000) po + flukonazol (1x150 mg) po	nistatin (3x100.000) po + flukonazol (1x150 mg) po	nistatin (3x500.000) po + flukonazol (1x150 mg) po

5.2.9 Lama Pemberian Nistatin pada Pasien HIV/AIDS

Dari data rekam medik dapat diketahui lama pemberian nistatin pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis yang digunakan secara tunggal (Tabel V.9) maupun kombinasi dengan flukonazol (Tabel V.10). Untuk data pasien no. 6 yang mendapatkan penggantian nistatin dengan antifungi lain tergabung dalam Tabel V.10.

Tabel V.9 Lama Pemberian Terapi Nistatin Tunggal

No.	Lama Terapi Tunggal	Jumlah Pasien	Persentase (%) *
1	5-10 hari	9	82
2	11-15 hari	1	9
3	16-20 hari	0	0
4	21-25 hari	0	0
5	26-30 hari	0	0

Lanjutan Tabel V.9 Lama Pemberian Terapi Nistatin Tunggal

No.	Lama Terapi Tunggal	Jumlah Pasien	Persentase (%) *
6	> 30 hari	1	9
Total		11	100

*) Persentase dihitung dengan membandingkan jumlah pasien tersebut terhadap total pasien yang mendapatkan terapi tunggal (11 pasien).

Tabel V.10 Lama Pemberian Nistatin Kombinasi Flukonazol

No.	Lama Terapi Kombinasi	Jumlah Pasien	Persentase (%) *
1	5-10 hari	10	36
2	11-15 hari	9	32
3	16-20 hari	5	16
4	21-25 hari	1	3
5	26-30 hari	0	0
6	> 30 hari	4	13
Total		29	100

*) Persentase dihitung dengan membandingkan jumlah pasien tersebut terhadap total pasien yang mendapatkan terapi kombinasi ditambah dengan pasien no.6 (29 pasien).

5.2.10 Terapi yang Diberikan Selain Antifungi

Pada hasil penelitian pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis juga mendapat terapi lain selain antifungi nistatin yaitu anti retroviral (Tabel V.11), anti tuberkulosis (Tabel V.12), antivirus (Tabel V.13), steroid (Tabel V.14), serta antibiotik (Tabel V.15) untuk mengatasi infeksi oportunistik lainnya.

Tabel V.11 Distribusi Pasien yang Mendapat Terapi Antiretroviral

No.	Terapi ARV	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1	Tenofovir-Lamivudin-Efavirens	7	18
2	Tenofovir-Lamivudin-Nevirapin	1	2
3	Lamivudin-Zidovudin-Nevirapin	5	13
4	Lamivudin-Zidovudin-Efavirens	1	2
5	Tidak disebutkan jenisnya	1	2

Lanjutan Tabel V.11 Distribusi Pasien yang Mendapat Terapi Antiretroviral

No.	Terapi ARV	Jumlah Pasien	Persentase (%)
6	Tidak mendapat ARV	25	63
Total		40	100

Tabel V.12 Distribusi Pasien yang Mendapat Terapi Anti tuberkulosis

No.	Terapi Antituberkulosis	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1	Rifampisin-Isoniazid-Pirazinamid-Etambutol	15	38
2	Rifampisin-Isoniazid-Pirazinamid-Etambutol-Streptomisin	2	5
3	Pirazinamid-Etambutol	1	2
4	Etambutol-Streptomisin	1	2
5	Tidak mendapat antituberkulosis	21	53
Total		40	100

Tabel V.13 Distribusi Pasien yang Mendapat Terapi Anti virus

No.	Terapi Antivirus	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1	Gansiklovir	4	10
2	Valgansiklovir	2	5
3	Tidak mendapat antivirus	34	85
Total		40	100

Tabel V.14 Distribusi Pasien yang Mendapat Terapi Steroid

No.	Terapi Steroid	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1	Metil prednisolon	2	5
2	Prednison	7	18
3	Metil prednisolon-prednisolon	2	5
4	Dexamethason	2	5
5	Tidak mendapat steroid	27	67
Total		40	100

Tabel V.15 Distribusi Pasien yang Mendapat Terapi Antibiotik

No.	Terapi Antibiotik	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1	Kotrimoksazol	10	25
2	Cefadroxil	1	3
3	Kotrimoksazol-Seftriakson	4	10
4	Kotrimoksazol-Levofloxacin	2	5
5	Kotrimoksazol-Gentamisin	1	3
6	Kotrimoksazol-Ciprofloxacin	3	8
7	Kotrimoksazol-Clindamisin	1	3
8	Kotrimoksazol-Seftriakson-Gentamisin	2	5
9	Kotrimoksazol-Seftriakson-Ciprofloxacin	2	5
10	Kotrimoksazol-Seftriakson-Clindamisin	1	3
11	Kotrimoksazol-Seftriakson-Levofloxacin	4	10
12	Kotrimoksazol-Kloramfenikol-Cetirizin	1	3
13	Kotrimoksazol-Seftriakson-Levofloxacin-Amikasin	2	5
14	Kotrimoksazol-Levofloxacin-Clindamisin-Kanamisin	1	3
15	Kotrimoksazol-Seftriakson-Ciprofloxacin-Clindamisin	1	3
16	Kotrimoksazol-Seftriakson-Levofloxacin-Clindamisin	1	3
17	Kotrimoksazol-Seftriakson-Levofloxacin-Gentamisin-Cetirizin	1	3
18	Kotrimoksazol-Seftriakson-Kloramfenikol-Gentamisin-Meropenem	1	3
19	Tidak mendapat antibiotik	1	3
Total		40	100

5.2.11 Lama Perawatan Pasien HIV/AIDS dengan Kandidiasis

Berikut (Tabel V.16 pada halaman 82) adalah tabel yang menunjukkan lama perawatan pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis di RSUD Dr. Saiful Anwar.

Tabel V.16 Lama Perawatan Pasien HIV/AIDS-Kandidiasis

No.	Lama Perawatan	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1	5-10 hari	19	48
2	11-15 hari	7	17
3	16-20 hari	3	8
4	21-25 hari	2	5
5	26-30 hari	0	0
6	> 30 hari	9	22
Total		40	100

5.2.12 Kondisi Saat Keluar Rumah Sakit

Dari data rekam medik dapat diketahui kondisi pasien saat keluar rumah sakit (KRS) yaitu pulang dengan perbaikan, pulang atas permintaan sendiri, dan meninggal (Tabel V.17). Pasien yang pulang dengan perbaikan artinya pasien diperbolehkan pulang karena kondisi yang lebih baik atau sembuh. Sedangkan pasien yang pulang atas permintaan sendiri artinya pasien memaksa untuk pulang meskipun kondisinya belum membaik.

Tabel V.17 Kondisi Pasien HIV/AIDS-Kandidiasis Saat Keluar Rumah Sakit

No.	Status KRS	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1	Pulang dengan perbaikan	21	53
2	Pulang paksa	13	32
3	Meninggal	6	15
Total		40	100

5.3 Kesesuaian Dosis Nistatin yang Diberikan

Berikut (Tabel V.18 pada halaman 83) adalah perbandingan dosis nistatin yang diberikan dengan dosis yang direkomendasikan oleh literatur.

Tabel V.18 Kesesuaian Dosis yang Diberikan dengan Literatur

Manifestasi Klinis	Dosis Nistatin Menurut Literatur	Dosis Nistatin yang Diberikan	No. Pasien	Keterangan
Kandidiasis Oral Kandidiasis Orofaring	100.000 UI per oral 4 kali sehari setelah makan, minimal 7 hari, lanjutkan 48 jam setelah lesi sembuh. Pasien immunosuppressed mungkin dibutuhkan 500.000 UI per oral atau lebih 4 kali sehari (PIONas, 2015)	(3x100.000) po	18,31,32	Tidak Sesuai
		(3x200.000) po	2,5,12,19,27	Tidak Sesuai
		(3x300.000) po	20	Tidak Sesuai
		(3x500.000) po	15,25	Tidak Sesuai
		(4x100.000) po	1,10,35,38,39	Sesuai
		(4x200.000) po	16,33,34	Sesuai
Kandidiasis Sistemik	Tidak dapat diberikan nistatin tunggal (Sheppard and Lampiris, 2015)	(3x500.000) po	13	Nistatin dikombinasi dengan Flukonazol

BAB VI
PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian retrospektif yang dilakukan terdapat 40 pasien memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien HIV/AIDS usia 20 hingga 50 tahun dengan kandidiasis yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang pada periode 1 Januari sampai 31 Desember 2014.

Demografi pasien yang mendapatkan nistatin pada Tabel V.1 meliputi distribusi usia dan jenis kelamin. Pada tabel tersebut menunjukkan jumlah pasien pria yang menderita HIV/AIDS dengan kandidiasis adalah 26 orang (65%), sedangkan untuk wanita sebanyak 14 orang (35%). Distribusi usia pasien paling banyak terjadi pada usia 26 hingga 30 tahun yaitu pria sebanyak 7 orang (18%) dan wanita sebanyak 6 orang (15%). Hal tersebut sesuai dengan laporan mengenai HIV/AIDS hingga Maret 2015 bahwa insiden HIV/AIDS terjadi dua kali lipat lebih besar dibandingkan wanita dimungkinkan karena pria lebih rentan berganti pasangan, heteroseksual, serta penggunaan narkoba injeksi. Selain itu, insiden HIV/AIDS banyak terjadi pada usia produktif yaitu 20 – 29 tahun. Hal tersebut dimungkinkan karena pada usia produktif fungsi reproduksi masih aktif sehingga penularan melalui hubungan seksual lebih cepat terutama jika memiliki gaya hidup bebas (Ditjen PP & PL, Kemenkes RI, 2015).

Masih tingginya insiden HIV/AIDS di Indonesia membutuhkan perhatian lebih. Mortalitas pasien HIV/AIDS yang tinggi bukan hanya karena virus itu sendiri melainkan juga karena infeksi oportunistik serta komplikasi lain (Lubis, 2011). Pasien yang telah didiagnosa HIV/AIDS rentan terjadi penurunan sistem imun. Hal tersebut menyebabkan pasien rentan memiliki infeksi oportunistik lebih dari satu. Hasil penelitian

terhadap pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis, terlihat pada Tabel V.2 infeksi oportunistik selain kandidiasis paling banyak adalah TB paru serta pneumonia CAP (9 orang atau 23%). Hal tersebut sesuai dengan laporan bahwa Indonesia termasuk peringkat kedua dari sepuluh besar negara dengan insiden TB paru terbesar pada tahun 2014 (WHO, 2015). Selain itu, TB paru dan infeksi saluran pernapasan bawah (pneumonia) termasuk dalam 10 besar dari penyebab kematian di Indonesia (CDC, 2013). Diare umum dilaporkan pada pasien HIV (38%). Penyebab diare antara lain disebabkan infeksi oportunistik gastrointestinal, efek samping obat antiretroviral, serta dampak HIV pada saluran pencernaan (Carter, 2012). Contohnya pada pasien nomor 13 yang mengalami kandidiasis sistemik sehingga dimungkinkan menimbulkan dampak pada saluran pencernaan.

Sebanyak 9 orang (23%) adalah kasus kandidiasis tanpa diikuti infeksi oportunistik lainnya. Jenis kandidiasis yang paling banyak dialami oleh pasien (dapat dilihat pada Tabel V.3) yaitu kandidiasis oral sebanyak 21 orang (52%) diikuti kandidiasis orofaring sebanyak 7 orang (17%). Selain itu juga terdapat pasien yang terdiagnosa kandida stomatitis dan *cheilitis angularis* masing-masing satu orang. Hal tersebut sesuai dengan laporan beberapa penelitian sebelumnya bahwa kandidiasis yang paling sering terjadi adalah kandidiasis oral atau orofaring (Sofro dkk, 2013). Kasus kandidiasis sistemik terdapat satu pasien. Terdapat 8 pasien (20%) yang tidak diketahui jenis kandidiasisnya karena tidak tercatat pada data rekam medik kesehatan.

Dalam menegakkan diagnosis pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis diperlukan data kondisi klinik serta adanya pemeriksaan mendukung kondisi klinik tersebut seperti pemeriksaan langsung dengan KOH atau larutan salin. Dapat dilakukan juga pemeriksaan laboratorium kultur jamur seperti pemeriksaan dengan *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA) dengan antibiotik (Suyoso, 2013). Namun, pada pasien HIV/AIDS

yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium sehingga hanya menggunakan anamnesa kondisi klinik pasien HIV/AIDS. Kondisi klinik untuk kandidiasis oral atau orofaring antara lain tampak bercak putih pada lidah atau mukosa mulut hingga kemerahan, terkadang rasanya panas seperti terbakar, kesulitan atau nyeri saat menelan, terkadang hingga menyebabkan mual hingga muntah (Suyoso, 2013). Berdasarkan hasil penelitian, kondisi klinik yang paling banyak ditemui pada pasien (Tabel V.4) yaitu bercak putih di lidah dan mulut sebanyak 9 orang (22%). Pada pasien nomor 3, 6, 25, 32, 35, 36, dan 37 berdasarkan diagnosa mengalami kandidiasis orofaring. Hal tersebut dapat dilihat pada kondisi klinik yang khas pada pasien tersebut adalah mengalami nyeri saat menelan, kecuali pada pasien nomor 6 gejala yang tertulis hanya sariawan. Pada pasien nomor 32 disertai rasa mual, sedangkan pasien nomor 35 dan 36 disertai mual dan muntah. Pada *cheilitis angularis* dan kandida stomatitis terdapat kondisi klinik tambahan selain bercak putih di lidah dan mukosa mulut, disertai luka yang berwarna merah, serta rasa perih atau terbakar di mulut (Suyoso, 2013). Namun, pada pasien nomor 7 dan 39 kondisi klinik tersebut tidak dituliskan pada data rekam medik kesehatan. Kondisi klinik pada kandidiasis esofageal antara lain nyeri telan, nyeri dada retrosternal, mual, dan muntah (Suyoso, 2013). Pada hasil penelitian tidak didapatkan pasien dengan kandidiasis esofageal.

Nistatin dapat diberikan secara tunggal maupun kombinasi. Nistatin hanya sensitif untuk kandidiasis dan digunakan untuk kulit, vagina, atau oral. Kandidiasis tersebut termasuk kandidiasis orofaringeal, kandidiasis vagina, dan *intertriginous candidal infections*. Nistatin juga dapat digunakan secara sistemik sebagai terapi kandidiasis esofagus. Pada kandidiasis sistemik tidak banyak digunakan, jika digunakan lebih banyak dikombinasi dengan antifungi lain (Sheppard and Lampiris, 2015). Pada

hasil penelitian (Tabel V.5) terdapat 11 pasien (27%) yang mendapatkan terapi nistatin tunggal, 28 pasien (70%) mendapatkan terapi nistatin secara kombinasi, serta 1 pasien (3%) mengalami penggantian terapi nistatin ke antifungi lain. Banyaknya data yang menggunakan nistatin secara kombinasi dimungkinkan karena kondisi imun yang sangat rendah sehingga jika diberikan nistatin tunggal dianggap kurang efektif. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang melaporkan bahwa nistatin kurang efektif digunakan sebagai profilaksis dan pengobatan pada infeksi *Candida* pada seseorang yang mengalami depresi sistem imun (Gotzsche, *et. al.*, 2014). Pernyataan tersebut dapat didukung dengan hasil pemeriksaan laboratorium terhadap nilai sel CD4, namun tidak semua pasien nilai sel CD4-nya tercatat pada data rekam medik kesehatan.

Pilihan terapi kombinasi untuk kandidiasis di RSUD Dr. Saiful Anwar adalah nistatin dan flukonazol. Kombinasi nistatin dan flukonazol lebih efektif jika diberikan secara tunggal masing-masing. Nistatin merupakan standar pengobatan terapi topikal untuk kandidiasis. Flukonazol merupakan terapi alternatif yang dapat digunakan untuk infeksi sistemik sebagai pengganti nistatin. Kombinasi keduanya lebih banyak dipilih disebabkan karena pada pasien HIV/AIDS nistatin kurang efektif dan dibutuhkan dosis yang besar jika diberikan tunggal. Nistatin yang diberikan dengan dosis besar dapat menyebabkan gangguan saluran cerna (seperti mual, muntah, dan diare), sangat jarang terjadi ruam, urtikaria, serta SJS (*Steven Johnson Syndrome*) (KFT Dr. Soetomo, 2014). Sehingga dipilih kombinasi dengan flukonazol.

Dosis nistatin untuk kandidiasis oral atau orofaring adalah 100.000 UI per oral 4 kali sehari setelah makan, minimal 7 hari, dapat dilanjutkan 48 jam setelah lesi sembuh. Pada pasien *immunosuppressed* mungkin dibutuhkan 500.000 UI PO atau lebih 4 kali sehari (PIONas, 2015). Pada hasil penelitian ditemukan beberapa pasien yang mendapat dosis nistatin

yang tidak sesuai dengan literatur. Pada Tabel V.6 dan Tabel V.18 penggunaan nistatin tunggal, dari 11 pasien terdapat 8 pasien yang tidak sesuai yaitu 3x100.000 UI po, 3x200.000 UI po, 3x300.000 UI po, dan 3x500.000 UI po. Hal tersebut mungkin disebabkan karena kondisi klinik pasien yang dirasa belum terlalu parah atau digunakan sebagai profilaksis. Pada data rekam medik tidak dituliskan secara spesifik tingkat keparahan kondisi klinik pasien. Pada beberapa penelitian nistatin tidak direkomendasikan jika digunakan sebagai profilaksis kandidiasis pada pasien dengan *immunosuppressed*. Terdapat 2 pasien mendapat dosis yang sesuai yaitu 4x100.000 UI po, 4x200.000 UI po, dan 4x300.000 UI po. Terdapat 1 pasien (nomor 21) yang tidak diketahui jenis kandidiasisnya mendapat dosis nistatin 3x200.000 UI po. Dari 28 pasien yang mendapat terapi nistatin secara kombinasi (Tabel V.7 dan V.18), sebanyak 21 pasien dengan diagnosa kandidiasis oral dan orofaring, sedangkan 5 pasien lainnya mendapatkan terapi nistatin secara kombinasi namun tidak diketahui jenis kandidiasisnya. Tidak ada perbedaan dosis nistatin antara penggunaan tunggal maupun kombinasi sehingga acuan literatur yang digunakan tetap sama. Dari 21 pasien, terdapat 11 pasien yang mendapat dosis nistatin yang tidak sesuai dengan literatur yaitu 3x100.000 UI po, 3x200.000 UI po, 3x300.000 UI po, dan 3x500.000 UI po.

Diagnosa pasien nomor 13 adalah kandidiasis sistemik. Pasien ini datang dengan keluhan sesak selama 3 minggu (memberat pada 1 minggu terakhir), batuk selama 3 minggu dengan dahak kuning kehijauan, demam selama 1 bulan, mual, nafsu makan menurun, berat badan menurun 10 kg dalam sebulan, diare selama 1 bulan (memberat ada 1 minggu terakhir), serta sariawan selama 1 minggu dan sulit sembuh. Diketahui riwayat penyakitnya adalah HIV dan TB yang sedang aktif OAT. Diagnosa masuk pasien ini mengalami TB paru dan pneumonia. Gejala klinis yang dialami

pasien saat awal rawat inap adalah peningkatan RR $>20x$ per menit hingga $>30x$ /menit, suhu $\geq 38^{\circ}\text{C}$, batuk yang memberat dengan dahak, serta sesak dan rhonki. Dari hasil data laboratorium saat MRS, adanya peningkatan jumlah leukosit $> 10000/\mu\text{l}$ ($11040/\mu\text{l}$) kemudian hasil laboratorium berikutnya didapatkan jumlah LED diatas rentang normal yaitu 69 mm/jam . Diagnosa akhir adalah TB paru, pneumonia CAP, dan septic kandidiasis. Pasien mengalami kondisi sepsis atau keracunan darah yang dapat dilihat pada peningkatan RR $> 20x$ per menit hingga $> 30x$ per menit. Kondisi sepsis dapat dipicu ada infeksi jamur yang telah meluas sehingga dapat disimpulkan pasien mengalami kandidiasis sistemik. Pasien diberikan nistatin $3 \times 500.000\text{ UI}$. Setelah 28 hari penggunaan nistatin, terapi dikombinasi dengan flukonazol $1 \times 200\text{ mg iv}$, dimungkinkan karena kondisi kandidiasis pasien tidak kunjung membaik. Hal tersebut dapat terjadi karena nistatin tidak banyak digunakan pada kasus kandidiasis sistemik. Nistatin sangat sedikit diabsorpsi dalam saluran pencernaan menyebabkan nistatin tidak banyak digunakan sebagai antifungi sistemik kecuali untuk kandidiasis esofagus, nistatin digunakan sistemik tetapi tidak diinginkan terabsorpsi di saluran cerna, sehingga tetap berada pada mukosa esofagus (Sheppard and Lampiris, 2015).

Dari hasil penelitian juga ditemukan adanya penggantian terapi ataupun dosis pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis. Dari 40 pasien, 23 (58%) di antaranya mendapatkan penggantian terapi ataupun dosis. Penggantian terapi ataupun dosis dapat terjadi jika terapi atau dosis sebelumnya dirasa kurang efektif sehingga kondisi kandidiasis pasien tidak kunjung membaik. Salah satu pasien yang menerima penggantian terapi adalah pasien nomor 6. Pasien datang dengan keluhan gatal dan kemerahan seluruh tubuh sejak 3 hari sebelum MRS. Diketahui riwayatnya adalah pernah MRS sebelumnya 1 minggu yang lalu, HIV, TB

paru, serta bibir bengkak dan sariawan. Gejala klinik pasien semua masih dalam rentang yang normal. Diagnosa akhir yaitu eritroderma, TB paru, dan kandidiasis orofaring. Pasien mendapatkan terapi nistatin 4x300.000 UI. Setelah 11 hari penggunaan nistatin, terapi dikombinasi dengan flukonazol 1x150 mg po. Kemudian pada hari ke-19, terapi diganti dengan infus mycamin dengan *loading dose* 1x100 mg iv dan *maintenance dose* 1x50 mg iv, dimungkinkan karena kondisi kandidiasis pasien tidak kunjung membaik. Mycamin adalah salah satu nama dagang antifungi dengan komposisi micafungin Na. Setelah 8 hari pemberian Mycamin, terapi kembali menggunakan flukonazol dengan *loading dose* 1x400 mg iv dan *maintenance dose* 1x200 mg iv. Tidak ada keterangan pada data rekam medik mengenai alasan penggantian terapi tersebut. Hal tersebut dimungkinkan karena Mycamin yang diberikan ternyata juga tidak memberikan perbaikan kondisi yang signifikan terhadap pasien. Selain itu, pemberian Mycamin tidak tepat indikasi karena mikafungin Na merupakan terapi untuk kandidemia, kandidiasis diseminasi akut, peritonitis kandida dan abses, dan kandidiasis esofagus (PIONas, 2015), sedangkan diagnosa pasien adalah kandidiasis orofaring.

Dari hasil penelitian, dapat dilihat pada Tabel V.9 bahwa lama pemberian terapi nistatin tunggal maupun kombinasi untuk kandidiasis dominan pada rentang 5–10 hari yaitu sebanyak 9 orang. Hal tersebut sesuai dengan anjuran terapi nistatin minimal diberikan 7 hari. Lebih lamanya pemberian terapi nistatin secara kombinasi dimungkinkan karena derajat keparahan lesi kandidiasis yang dialami oleh pasien.

Pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis juga akan mendapat terapi tambahan selain nistatin untuk mengatasi infeksi oportunistik yang lain antara lain anti retroviral, anti tuberkulosis, anti virus, antibiotik, dan steroid. Terapi selain nistatin yang paling banyak digunakan adalah OAT yaitu sebanyak 47%. Hal ini dikarenakan banyak pasien HIV/AIDS

dengan kandidiasis disertai dengan komplikasi TB paru. Pasien nomor 34 dengan diagnosis HIV stadium 4, TB paru, pneumonia CAP, diare, kandidiasis oral dan sepsis. Berdasarkan diagnosis adanya pneumonia CAP, pasien diberikan terapi antibiotik seftriakson, gentamisin, levofloksasin. Sedangkan kotrimoksazol digunakan untuk mengatasi diare yang dialami pasien. TB paru yang dialami pasien juga diberikan terapi OAT, namun sebelum diberikan pasien harus menunggu konfirmasi dari hasil tes penunjang diagnosis tuberkulosis terlebih dahulu. Setelah hasil tes dikonfirmasi pada hari ke-12 rawat inap, pasien diberikan OAT Kat I (Rifampisin/ Isoniazid/ Pirazinamid/ Etambutol). Setelah 19 hari penggunaan OAT pasien diberikan ARV untuk menekan virus HIV. Berdasarkan Pedoman Nasional Tatalaksana Klinis Infeksi HIV dan Terapi Antiretroviral, OAT dapat diberikan pada pasien HIV dengan stadium klinis apapun (Kemenkes, 2011). Sedangkan, terapi ARV dapat diberikan secepatnya 2 minggu dan tidak lebih dari 8 minggu karena menunggu OAT dapat ditoleransi (Kemenkes, 2011). Selain itu pada keadaan pasien dengan infeksi pneumonia bakterial memungkinkan pasien mengalami inflamasi sehingga juga diberikan kortikosteroid (prednison, metilprednisonlon) untuk mengatasi inflamasi yang dialami. Inflamasi dapat dilihat dari data laboratorium pasien yaitu adanya peningkatan jumlah neutrofil (neutrofilia) diatas rentang normal ($> 67\%$). Neutrofilia dapat disebabkan karena adanya infeksi bakteri, dan derajat neutrofilia sebanding dengan jumlah jaringan yang mengalami inflamasi (Kemenkes, 2011). Selain itu, adanya peningkatan LED juga dapat mengindikasikan adanya inflamasi dan infeksi oleh bakteri (Kemenkes, 2011). Pada saat KRS pasien diberikan antivirus (asiklovir) topikal untuk mengatasi *herpes simplex* atau *varicella zoster* pada keadaan *immunocompromised*.

Penggunaan terapi lebih dari satu (polifarmasi) memungkinkan terjadinya interaksi obat. Sampai saat ini dilaporkan bahwa belum ada interaksi antara nistatin dengan obat lain sehingga tidak efek yang mengganggu jika dilakukan terapi bersamaan dengan nistatin (*Public Assesment Report Denmark*, 2013). Pada hasil penelitian juga tidak ditemukan adanya interaksi obat yang terjadi karena tidak tercatat pada data rekam medik. Dalam setiap pengobatan berpotensi terjadi efek samping obat, namun dalam pengambilan data penelitian tidak tertulis efek samping penggunaan nistatin pada rekam medik. Selain itu, salah satu kondisi klinik yang mendukung ditegakkannya diagnosa kandidiasis sama dengan efek samping potensial nistatin dan terapi lainnya antara lain antibiotik (levofloksasin, siprofloksasin, seftriakson), ARV (lamivudin, zidovudin, nevirapin, efavirenz, tenofovir), serta OAT (Isoniazid) yaitu mual, muntah, dan gangguan saluran cerna. Hal tersebut menyebabkan sulit dalam membedakan gejala klinik yang tertulis pada data klinik merupakan efek samping dari nistatin atau kondisi klinik yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosa kandidiasis.

Lama perawatan pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis (Tabel V.16) paling banyak pasien dirawat selama 5-10 hari sebanyak 48%. Lama perawatan pasien dipengaruhi tingkat keparahan dan komplikasi lain yang dialami pasien. Pada umumnya pasien KRS dengan status meninggal dunia menjalani rawat inap lebih singkat karena kondisi klinis yang parah.

Status pasien pada saat keluar rumah sakit (Tabel V.17) yaitu dalam keadaan pulang dengan perbaikan, pulang atas permintan sendiri, atau meninggal dunia. Dari 40 pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis yang dirawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar pada periode 1 Januari sampai dengan 31 Desember 2014 diketahui sebanyak 53% KRS dengan keadaan perbaikan, 32% dengan keadaan pulang atas permintaan sendiri,

dan 15% dengan keadaan meninggal dunia. Pasien pulang dengan perbaikan menunjukkan bahwa kondisi pasien sudah membaik dan bisa melakukan pengobatan rawat jalan. Sedangkan pada pasien pulang atas permintaan sendiri menunjukkan keadaan pasien yang belum membaik namun memutuskan untuk KRS. Pasien dengan kondisi meninggal bukan karena kegagalan terapi namun karena kondisi pasien yang memburuk saat menjalani rawat inap di rumah sakit. Pasien meninggal pada umumnya dikarenakan syok sepsis, dan gagal nafas. Syok sepsis terjadi karena adanya pelepasan endotoksin dari dinding sel bakteri gram negatif yang memicu aktivasi dan pelepasan mediator inflamasi (TNF α) yang kemudian memicu terjadinya aktivasi sitokin bertanggung jawab dalam kerusakan sel endotel yang menyebabkan penurunan resistensi vaskular sistemik. Kondisi klinis yang muncul pada saat sepsis salah satu diantaranya adalah hipotensi dan perubahan kesadaran (DiPiro and Kang-Birken, 2008).

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, disarankan perlu adanya pengkajian ulang terkait dosis pemberian nistatin yang sesuai pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan terhadap pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis yang mendapat terapi nistatin selama menjalani rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang pada periode 1 Januari sampai 31 Desember 2014 dapat disimpulkan bahwa :

1. Penggunaan nistatin tunggal yang paling banyak diberikan (3x300.000 UI) PO dan (4x100.000 UI) PO masing-masing pada 4 pasien (21%) sedangkan pada kombinasi yaitu nistatin (4x300.000 UI) PO + flukonazol (1x400 mg) IV pada 7 pasien (24%).
2. Ditemukan DRP pemberian nistatin tunggal pada 8 pasien (20%) dan kombinasi dengan flukonazol pada 11 pasien (28%) tidak sesuai dengan dosis pada literatur yaitu (3x100.000 UI) PO, (3x200.000 UI) PO, (3x300.000 UI) PO, (3x350.000 UI) PO, and (3x500.000 UI) PO.

7.2 Saran

1. Perlu dilakukan pengkajian ulang terkait dosis pemberian nistatin yang sesuai pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis.
2. Pencatatan Rekam Medik Kesehatan sebaiknya dilakukan secara lengkap dan jelas sehingga dapat memberikan informasi yang lebih akurat sebagai sarana dokumentasi, edukasi, dan peningkatan mutu pelayanan rumah sakit.

3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut sehingga lebih mudah untuk mengidentifikasi DRP aktual secara langsung dibandingkan dengan retrospeksi karena adanya keterbatasan dalam penulisan Rekam Medik Kesehatan.

DAFTAR PUSTAKA

- Aptriani, R., Fridayenti., dan Barus, A., 2014. Gambaran jumlah CD4 pada pasien HIV/AIDS di klinik VCT RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode Januari – Desember 2013. *Jom FK*, Vol. I No. 2, hal. 1–3.
- Aidsinfo., 2015. *Guideline for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents*. USA : U.S. Department of Health and Human Services.
- Anderson, P.L., Kakuda, T.N., and Fletcher, C.V., 2008. Human Immunodeficiency Virus Infection. In : *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. Ed 7th. Editors : Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., and Posey, L.M. New York : McGraw-Hill Companies, Inc. p. 2065–2082.
- Angita, Innes., 2011. *Karakteristik Pasien HIV/AIDS dengan Kandidiasis Orofaringeal di RSUP Dr. Kariadi Semarang*. Semarang : Universitas Diponegoro Fakultas Kedokteran.
- Annisa, L., Purnama., A., dan Nilasari, H., 2015. Profil Pasien HIV di Klinik VCT Sehati RSUD Dr. T.C. Hillers Maumere Tahun 2014. *Jurnal Kedokteran Indonesia*, Vol. 3 No. 2.
- Ariani, L.N.A.W. dan Suryana, K., 2014. *Spektrum Infeksi Oportunistik Pada Klien Klinik Merpati RSUD Wangaya Periode Januari-Februari 2014*. Bali : RSUP Sanglah Immunologi Penyakit Dalam–Universitas Udayana Fakultas Kedokteran.
- Astari, L., Sawitri., Safitri, Y.E., dan P.H, Desy., 2009. *Viral load* pada infeksi HIV. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin*, Vol.21 No.1, hal. 31-39.
- Badiee, P., Alborzi, A., Davarpanah, M.A., and Shakiba, E., 2010. Distributions and antifungal susceptibility of candida species from mucosal sites in hiv positive patients. *Archives of Iranian Medicine*, Vol. 13 No. 4, p. 282–287.

- Bahry, B. dan Setiabudi, R., 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5. Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, hal. 571–584.
- Brescansin, E.G., Portilho, M., and Pessine, F.B.T., 2013. Physical and Chemical Analysis of Commercial Nystatin. *Acta Scientiarum. Health Sciences*, Vol. 35 No. 2, p. 215-221
- Brown, T.E.R. and Chin, T.W.F., 2008. Superficial Fungal Infections. In : *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. Ed 7th. Editors : Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., and Posey, L.M. New York : McGraw-Hill Companies, Inc. p. 1957–1971.
- Carver, P.L., 2008. Invasivare Fungal Infections. In : *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. Ed 7th. Editors : Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., and Posey, L.M. New York : McGraw-Hill Companies, Inc. p. 1973–2000
- Clarkson, J.E., Worthington, H.V., and Eden, O.B., 2007. Interventions for preventif oral candidiasis for patients Alt cancer receiving treatment. *Journal of Advanced Nursing Review Summaries : Evidence for Nursing Practice*. Blackwell Publishing Ltd : The Joanna Briggs Institute.
- Dabas, P.S., 2013. An approach to etiology, diagnosis, and Management of different types of candidiasis. *Journal of Yeast and Fungal Research*, Vol. 4(6), pp. 63–74.
- Departemen Kesehatan RI. 2006. *Pedoman Pelayanan Kefarmasian untuk Orang dengan HIV/AIDS (ODHA)*. Jakarta : Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan RI.
- Dewi, I.S.L. dan Hidayati, A.N., 2015. Manifestasi Kelainan Kulit pada Pasien HIV/AIDS. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*, Vol. 27 No. 2.
- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., and Posey, L.M., 2008. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. Ed 7th. New York : McGraw-Hill Companies, Inc.

- Direktur Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. 2011. *Pedoman Nasional Tatalaksana Klinis Infeksi HIV dan Terapi Antiretroviral Pada Orang Dewasa*. Jakarta : Direktur Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kemenkes RI.
- Direktur Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. 2015. *Laporan Perkembangan HIV/AIDS Triwulan I tahun 2015*. Jakarta : Direktur Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kemenkes RI.
- Duran, E., 2012. Diagnosis Serologis Infeksi *Human Immunodeficiency Virus*. *Majalah Kedokteran FK UKI*, Vol. XXVIII No.3, hal. 126–132.
- Ellepola, A.N.B. and Samaranyake, L.P., 2014. Impact of brief and sequential exposure to nystatin on the germ tube formation and cell surface hydrophobicity of oral *candida albicans* isolates from human immunodeficiency virus-infected patients. *Medical Principle and Practic*, S. Karger AG, Basel, Vol. 23, p. 307–312.
- Engelman, A. and Cherepanov, P., 2012. The structural biology of HIV-1 mechanistic and therapeutic insights. *Nature Review : Microbiology*, Vol. 10, p. 279–290.
- Garcia-Cuesta, C., Sarrion-Perez, M.G., and Bagan, J.V., 2014. Current treatment of oral candidiasis. *Journal section: Oral Medicine and Pathology*, Vol. 6(5), p. 576-582.
- Evering, T.H. and Markowitz, M., 2008. HIV-1 integrase inhibitors. *The PRN Notebook*. Editors : Brown, J.G., Henderson, M.G., Cronje, R.J., and Braun, J.F. New York : Physician's Research Network, Inc, Vol. 13,p. 1–9
- Ginting, A.R., 2013. *Pemakaian Nevirapine Sekali Sehari*. Medan : Divisi Penyakit Topik Infeksi Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK USU RSUP H. Adam Malik
- Greenspan, J.S. and Greenspan, D. 2013. Oral Complications of HIV Infection. In : *Sande's HIV/AIDS Medicine Medical Management of AIDS 2013*. Ed 2nd. Editors : Volberding, P.A.,

Greene, W.C., Lange, J.M.A., Gallant, J.E., and Sewankambo, N. Elsevier Saunders, p. 195–196.

Hoetomo, M.M., Ervianti, E., dan Srihartati, E., 2010. *Uji Kepekaan Antijamur Spesies Candida dengan Metode Mikrodilusi pada Kandidiasis Vulvovaginalis*. Surabaya : Universitas Airlangga.

Hoffmann, C. and Rockstroh, J.K., 2012. *HIV 2012/2013*. Hamburg : Medizin Fokus Verlag.

Ikatan Laboratorium Kesehatan Indonesia (ILKI). Strategi Pemeriksaan HIV. Diakses dari <http://ilki-online.org/dokumen/pme/strategipemeriksaanhiv.pdf>, pada tanggal 8 Desember 2015.

Janik, M.P. and Heffernan, M.P., 2008. Yeast Infections : Candidiasis and Tinea (Pityriasis Versicolor). In : *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed 7th. Editors : Wolf, K., Goldsmith, L.A., Katz, S.I., Gilchrest, B.A., Paller, A.S., and Leffell, D.J. New York : Mc Graw Hill, p. 6653–6686

Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 21 tahun 2013 tentang Penanggulangan HIV dan AIDS. Jakarta : Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.

Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 312 tahun 2013 tentang Daftar Obat Esensial Nasional 2013. Jakarta : Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.

Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 87 tahun 2014 tentang Pedoman Pengobatan Antiretroviral. Jakarta : Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.

Khan, A., A, Malik., and K.H., Subhan., 2012. Profile of candidiasis in HIV infected patients. *Iranian Journal of Microbiology*, Vol. 4 No. 4, p. 204–209

Komite dan Terapi (KFT) RSU Dr. Soetomo. 2014. Formularium Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo 2014. Surabaya : Komite dan Terapi (KFT) RSU Dr. Soetomo. Hal. 112, 216, 291.

- Lestner, J. and Hope, W.W., 2013. Itraconazole : an update on pharmacology and clinical use for treatment of invasive and allergic fungal infections. *Informa Health Care UK Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* UK : Department of Molecular and Clinical Pharmacology, University of Liverpool, Vol. 9(7), p. 911–926.
- Lubis, D.A., 2011. *Infeksi Oportunistik Paru pada Penderita HIV*. Medan : Divisi Penyakit Topik Infeksi Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK USU RSUP H. Adam Malik
- Moges, N.A. and Kassa, G.M., 2014. Prevalence of opportunistic infections and associated Tractors among HIV positif patients tarling anti-retroviral therapy in DebreMarkos Referral Hospital, Northwest Ethiopia. *AIDS and Clinical Research*, Vol. 5 Issue 5, p. 1–6
- Mohamad, J., Havasian, M.R., Panahi, J., and Pakzad, I., 2015. Antifungal Drug Resistance Pattern of *Candida* spp. Isolated from Vaginitis in Ilam-Iran uring 2013–2014. *Bioinformation*. Biomedical Informatics Open Access, Vol. 11(4), p. 203–206.
- Muller, F.M.C., Weig, M., Peter, J., and Walsh, T.J., 2000. Azole Cross-resistance to ketoconazole, fluconazole, itraconazole, and voriconazole on clinical *Candida albicans* isolates from HIV-infected Children with oropharyngeal candidosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. The British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Vol. 46, p. 323–342.
- Mulu, A., Kassu, A., Anagaw, B., Moges, B., Gelaw, A., Alemayehu, M., Belyhun, Y., Biadlegne, F., Hurissa, Z., Moges, F., and Isogai, E., 2013. Frequent detection of ‘azole’ resistant *Candida* species among late presenting AIDS patients in Northwest Ethiopia. *BMC Infectious Diseases*. BioMed Central Ltd, p. 1–10.
- Nasronudin, 2014. *HIV dan AIDS Pendekatan Biologi Molekuler, Klinis, dan Sosial*. Edisi 2. Editor : Barakbah, J., Soewandjojo, E., Suharto., Hadi, U., Astuti, W.D., Bramantono, Arfijanto, M.V., Triyono, E.A., Purwati., dan Rusli, M. Surabaya : Airlangga University Press, hal. 1–12.

- Nasronudin, 2014. *HIV dan AIDS Pendekatan Biologi Molekuler, Klinis, dan Sosial*. Edisi 2. Editor : Barakbah, J., Soewandjojo, E., Suharto., Hadi, U., Astuti, W.D., Bramantono, Arfijanto, M.V., Triyono, E.A., Purwati., dan Rusli, M. Surabaya : Airlangga University Press, hal. 21–41 .
- Nasronudin dan Maramis, M.M., 2007. *Konseling, Dukungan, Perawatan, dan Pengobatan ODHA*. Surabaya : Airlangga University Press, hal. 31–55.
- Neal, M.J., 2012. *Medical Pharmacology at a Glance*. Ed 7th. London : John Wiley and Sons Ltd, Chapter 40, p. 87.
- Noah, C., 2012. HIV Testing. In : *HIV 2012/2013*. Editors : Hoffmann, C. and Rockstroh, J.K. Hamburg : Medizin Fokus Verlag. p. 14–19.
- Pappas, P.G., Kauffman, C.A., Andes, D., Benjamin, D.K., Calandra, T.F., Edwards, J.E., Filler S.G., Fisher J.F., Kulberg, B., Zeichner, L.O., Reboli, A.C., Rex, J.H., Walsh, T.J., and Sobel J.D., 2009. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis : 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, Vol : 48, p. 503–535.
- P.C., Gotzsche. and H.K., Johansen, 2014. Review : Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 9, p. 3–4
- Powderly, W.G., 2013. Candida in HIV Infection. In : *Sande's HIV/AIDS Medicine Medical Management of AIDS 2013*. Ed 2nd. Editors : Volberding, P.A., Greene, W.C., Lange, J.M.A., Gallant, J.E., and Sewankambo, N. Elsevier Saunders, p. 359–367.
- Public Health Agency of Canada. 2012. *HIV Transmission Risk : A Summary of The Evidence*. Public Health Agency of Canada
- Rahier, J.F., Magro, F., Abreu, C., Armuzzi, A., Ben-Horin, S., Chowers, Y., Cottone, M., de Ridder, L., Doherty, G., Eehalt, R., Esteve, M., Katsanos, K., Lees, C.W., MacMahon, E., Moreels, T., Reinisch, W., Tilg, H., Tremblay, L., Veerman-Wauters, G., Viget, N., Yazdanpanah, Y., Eliakim, R., and Colombel, J.F., 2013. Second European evidence-based consensus on the prevention,

diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, p. 3

- Rajarapu, G., 2014. Genes and genome of HIV-1. *J Phylogen Evolution Biol* 2, Vol. 2, p. 1–2 .
- Robertson, D.B. and Maibach, H.I., 2015. Dermatologic Pharmacology. In : *Basic and Clinical Pharmacology*. Ed 13th. Editors : Katzung, B.G. and Trevor, A.J. New York : McGraw-Hill Companies, Inc, Chapter 61, p. 1510–1517.
- Roche, M., Salimi, H., Dunca, R., Wilkinson, B.L., Chikere, K., Moore, M.S., Webb, N.E., Zappi, H., Sterjovski, J., Flynn, J.K., Ellett, A., Gray, L.R., Lee, B., Jubb.B., Westby, M., Ramsland, P.A., Lewin, S.R., Payne, R.J., Churchill, M.J., and Gorry, P.R., 2013. A common mechanism of clinical HIV-1 resistance to the CCR5 antagonist maraviroc despite divergent resistance levels and lack of Common gp120 resistance mutations. *Retrovirology*, 10:43, p. 1–20.
- Shahzad, M., Faraz, R., and Sattar, A., 2014. Angular cheilitis : case reports and literature review. *Pakistan Oral and Dental Journal*, Vol. 34, No. 4. p. 597–599.
- Sheppard, D. and Lampiris, H.W., 2015. Antifungal Agents. In : *Basic and Clinical Pharmacology*. Ed 13th. Editors : Katzung, B.G. and Trevor, A.J. New York : McGraw-Hill Companies, Inc, Chapter 48, p. 825–834.
- Sofro, M.A.U., Angita, I., dan Isbandrio, B., 2013. Karakteristik pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis orofaringeal di RSUP Dr. Kariadi Semarang. *Media Hospitalia*, Vol. 1 (3), hal. 164–168.
- Subowo., 2013. *Imunologi Klinik*. Edisi ke–2, Jakarta : Sagung Seto, hal. 176–208.
- Suyoso, S., 2013. *Kandidiasis Mukosa*. Surabaya : Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo.
- Sweetman, S.C, 2009. *Martindale The Complete Drug Reference*. Ed. 36th. USA:Pharmaceutical Press, p. 523–551

- Thoden, J., Potthoff, A., Bogner, J.R., Brockmeyer, N.H., Esser, S., Grabmair-Pfistershammer, K., Haas, B., Hahn, K., Harter, G., Hartmann, M., Herzmann, C., Hutterer, J., Jordan, A.R., Lange, C., Mauss, S., Meyer-Olson, D., Mosthaf, F., Oette, M., Reuter, S., Rieger, A., Rosenkranz, T., Ruhnke, M., Schaaf, B., Schwarze, S., Stellbrink, H.J., Stocker, H., Stoehr, A., Stoll, M., Trader, C., Vogel, M., Wagner, D., Wyen, C., and Hoffman, C., 2013. Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients a guideline by The German and Austrian AIDS Societies. *German-Austrian OI Guidelines*. Springer, Vol. 41 (Suppl 2), p. 91–115.
- Thompson, G.R., Patel, P.K., Kirkpatrick, W.R., Westbrook, S.D., Berg, D., Erlandsen, J., Redding, S.W., and Patterson, T.F., 2010. Oropharyngeal candidiasis in The era of antiretroviral therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology-Medical Management and Pharmacology Update*. Editors : Firrilo, F.J. and Rhodus, N.I, Vol. 109, No. 4, p. 488–495.
- Torok, E., Moran, Ed., and Cooke, F., 2010. *Oxford Handbook of Infectious Diseases and Microbiology*. New York : Oxford University Press Inc., p. 516–517 ; 520–525.
- Wabe, N.T., Hussein, J., Suleman, S., and Abdella, K., 2011. *In vitro* antifungal susceptibility of *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients infected with human immunodeficiency virus in Ethiopia. *Journal of Experimental and Integrative Medicine*, Vol. 1 (4), p. 265–271.
- Williams, D. and Lewis, M., 2011. Patogenesis and treatment of oral candidosis. *Journal of Oral Microbiology*, Vol. 3.

LAMPIRAN

LAMPIRAN 1

Keterangan Kelaikan Etik



RUMAH SAKIT UMUM DAERAH
Dr SAIFUL ANWAR
 Jl. Jaksagung Suprpto No.2 Malang
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
 TERAKREDITASI KARS VERSI 2012 TINGKAT PARIPURNA
 ☆☆☆☆☆
 24 Februari 2015 s.d. 23 Februari 2018
 Jl. Jaksagung Suprpto No.2 MALANG 65111
 Telp. (0341) 362101, Fax. (0341) 369384
 E-mail : staf-rsu-drsaifulanwar@jatimprov.go.id
 Website : www.rsusaifulanwar.jatimprov.go.id

KETERANGAN KELAIKAN ETIK

("ETHICAL CLEARANCE")

No: 400/61/K.3/302 /2016

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN RSUD Dr SAIFUL ANWAR MALANG, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

JUDUL : Studi Penggunaan Nystatin Pada Pasien HIV/IDS dengan Kandidiasis

PENELITI UTAMA: Anggana Mahardika Adianti

UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN

RSUD Dr Saiful Anwar Malang

DINYATAKAN LAIK ETIK

MALANG, 27 April 2016

KETUA TIM KOMISI ETIK PENELITIAN

Dr. dr. Pudji Rahaju, SpTHT-KL (K)

LAMPIRAN 2

Data Rekam Medik Pasien

No.	Identitas Pasien	Keluhan dan Diagnosa	Tgl.	Data Klinik	Data laboratorium	Rute dan dosis Nistatin	Terapi Lainnya
3	AL/L/40 No. RMK: 1108xxxx Alamat: Pasuruan Riwayat penyakit: HIV Riwayat pengobatan: ARV (dropout) Faktor risiko: heteroseksual KRS : pulang paksa	Keluhan : Berat badan turun Batuk Nyeri tenggorokan Diagnosa : HIV, kandidiasis orofaring	17/10/14	Lemah, batuk, diare, nyeri telan, nafsu makan berkurang TD : 100/60 Nadi : 117 RR : 20x/menit Suhu : 37°C GCS : 456	Hb : 13,80 HCT : 40% Leukosit : 5670/ μ l Eritrosit : 4.32 10^6 / μ l Trombosit : 258000/ μ l Eusinofil : 0,7% Neutrofil : 81,70% Limfosit : 6,5% SGOT/SGPT : 61/39	4x300.000 UI po	Flukonazol 1x200 mg iv Kotrimoksazol 1x960 mg po
			18/10/14	Lemah, batuk, diare, nyeri telan, nafsu makan berkurang TD : 100/60 Nadi : 100 RR : 20x/menit Suhu : 37,3°C GCS : 456	CD4 : 20	Tetap	Tetap
			19/10/14	Lemah, batuk, diare, nyeri telan, nafsu makan berkurang TD : 90/70 Nadi : 103	Tidak tercatat	Tetap	Tetap

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

		RR : 18x/menit Suhu : 37°C GCS : 456			
	20/10/14	Lemah, batuk, diare, nyeri telan, nafsu makan berkurang TD : 110/90 Nadi : 82 RR : 23x/menit Suhu : 36,9°C GCS : 456	Tidak tercatat	Tetap	Tetap
	21/10/14	Lemah, batuk, diare, nyeri telan, nafsu makan berkurang TD : 110/70 Nadi : 85 RR : 24x/menit Suhu : 37,5°C GCS : 456	Tidak tercatat	Tetap	Tetap
	22/10/14	Lemah, batuk, diare, nyeri telan, nafsu makan berkurang TD : 110/70 Nadi : 86 RR : 20x/menit Suhu : 37,5°C GCS : 456	Tidak tercatat	3x300.000 UI po	Tetap
	23/10/14	Lemah, batuk, diare, nyeri telan,	Tidak tercatat	Tetap	Tetap

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

		nafsu makan berkurang TD : 90/60 Nadi : 86 RR : 20x/menit Suhu : 37,5°C GCS : 456			
	24/10/14	Lemah, batuk, diare, nyeri telan, nafsu makan berkurang TD : 110/80 Nadi : 89 RR : 20x/menit Suhu : 37°C GCS : 456	Hb : 13,10 HCT : 37,90% Leukosit : 3480/μl Eritrosit : 4.27 10 ⁶ /μl Trombosit : 289000/μl Eusinofil : 4,0% Neutrofil : 71,60% Limfosit : 15,2% SGOT/SGPT : 87/69	Tetap	Tetap
	25/10/14	Lemah, batuk, diare, nyeri telan, nafsu makan berkurang TD : 110/70 RR : 18x/menit GCS : 456	Tidak tercatat	Tetap	Tetap
	26/10/14	Lemah, batuk, diare, nyeri telan, nafsu makan berkurang TD : 120/80 Nadi : 82 RR : 20x/menit	Tidak tercatat	Tetap	Tetap
	27/10/14	Lemah, batuk, diare, nyeri telan,	Tidak tercatat	Tetap	Tetap

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

				nafsu makan berkurang TD : 120/80 Nadi : 84 RR : 20x/menit Suhu : 37,2°C GCS : 456			
6	<p>BK/L/34/1116xxxx Riwayat penyakit : HIV, TB paru, bibir bengkak, sariawan Riwayat pengobatan : MRS di RSSA, OAT KAT I fase intensif, Kotrimoksazol 1x960 mg po, Cefixim 1x100 mg tap po Faktor risiko : pengguna narkoba suntik, tato KRS : membaik-pulang</p>	<p>Keluhan : Gatal kemerahan seluruh tubuh Gatal pada mata Diagnosa : HIV stadium III Kandidiasis orofaring Eritroderma TB paru</p>	24/3/14	Lemah, sesak TD : 100/70 Nadi : 80 RR : 20x/menit Suhu : 37,3°C GCS : 456	Tidak tercatat	4x300.000 UI po	
			25/3/14	KU : lemah TD : 130/80 GCS : 456 Sesak Nyeri telan	Tidak tercatat	Tetap	Kloramfenikol ED 4x1, 2 tetes pada mata kiri-kanan
			26/3/14	Lemah TD : 120/70 Nadi : 88 RR : 22x/menit Suhu : 36,9°C GCS : 456	Tidak tercatat	Tetap	Tetap

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

	3/4/14	Lemah GCS : 456	Tidak tercatat	Tetap	Kloramfenikol ED 4x1, 2 tetes pada mata kiri- kanan Isoniazid 1x50 mg po
	4/4/14	Lemah GCS : 456	Hb : 11,90 HCT : 37,4% Leukosit : 8480/ μ l Eritrosit : 4.24 10^6 / μ l Trombosit: 296.000/ μ l Eusinofil : 9,8% Neutrofil : 61% Limfosit : 19,8% SGOT/SGPT : 30/51 Bilirubin Total : 0,23 Albumin : 2,70	Tetap	Flukonazol 1x150 mg po Kloramfenikol ED 4x1, 2 tetes pada mata kiri- kanan Kotrimoksazol 1x960 mg po Isoniazid 1x150 mg po
	7/4/14	Lemah GCS : 456	Tidak tercatat	Tetap	Flukonazol 1x150 mg po Kloramfenikol ED 4x1, 2 tetes pada mata kiri- kanan Kotrimoksazol 1x960 mg po Isoniazid 1x300 mg po Rifampisin 1x75 mg po
	8/4/14	Lemah GCS : 456	Tidak tercatat	Tetap	Flukonazol 1x150 mg po Kloramfenikol

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					ED 4x1, 2 tetes pada mata kiri-kanan Kotrimoksazol 1x960 mg po Isoniazid 1x300 mg po Rifampisin 1x300 mg po
	10/4/14	Lemah GCS : 456	Tidak tercatat	Tetap	Flukonazol 1x150 mg po Kloramfenikol ED 4x1, 2 tetes pada mata kiri-kanan Kotrimoksazol 1x960 mg po Isoniazid 1x300 mg po Rifampisin 1x600 mg po
	11/4/14	Lemah GCS : 456	Tidak tercatat	Stop	Mycamin 1x100 mg iv Kloramfenikol ED 4x1, 2 tetes pada mata kiri-kanan Kotrimoksazol 1x960 mg po Isoniazid 1x300 mg po Rifampisin 1x600

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					mg po Pirazinamid 1x250 mg po
	12/4/14	Lemah GCS : 456	Tidak tercatat	Stop	Mycamin 1x100 mg iv Kotrimoksazol 1x960 mg po Isoniazid 1x300 mg po Rifampisin 1x600 mg po Pirazinamid 1x1000 mg po
	14/4/14	Lemah GCS : 456	Tidak tercatat	Stop	Mycamin 1x50 mg iv Kotrimoksazol 1x960 mg po Isoniazid 1x300 mg po Rifampisin 1x600 mg po Pirazinamid 1x1500 mg po
	15/4/14	Lemah GCS : 456	Hb : 12,50 HCT : 38,9% Leukosit : 5350/ μ l Eritrosit : 4.56 10^6 / μ l Trombosit: 262.000/ μ l Eusinofil : 13,6% Neutrofil : 54,8% Limfosit : 16,8% SGOT/SGPT: 386/229	Stop	Mycamin 1x50 mg iv Kotrimoksazol 1x960 mg po Isoniazid 1x300 mg po Rifampisin 1x600 mg po Pirazinamid

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

			Bilirubin Total : 0,63 Albumin : 2,70		1x1500 mg po Etambutol 1x250 mg po
	16/4/14	Lemah TD : 110/80 Nadi : 80 RR : 20x/menit Suhu : 36,8°C GCS : 456	Tidak tercatat	Stop	Mycamin 1x50 mg iv Kotrimoksazol 1x960 mg po Isoniazid 1x300 mg po Rifampisin 1x600 mg po Pirazinamid 1x1500 mg po
	17/4/14	Lemah, minum obat dibantu TD : 110/80 Nadi : 82 RR : 20x/menit Suhu : 37°C GCS : 456	Tidak tercatat	Stop	Flukonazol 1x400 mg iv Kotrimoksazol 1x960 mg po Isoniazid 1x300 mg po Rifampisin 1x600 mg po Pirazinamid 1x1500 mg po
	19/4/14	Lemah TD : 110/70 Nadi : 86 RR : 20x/menit Suhu : 36,5°C	Tidak tercatat	Stop	Flukonazol 1x200 mg iv Kotrimoksazol 1x960 mg po
	22/4/14	Lemah GCS : 456	Tidak tercatat	Stop	Flukonazol 1x100 mg iv Kotrimoksazol 1x960 mg po

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

			24/4/14	Lemah TD : 120/80 Nadi : 100 RR : 16x/menit Suhu : 37°C GCS : 456	Hb : 11,30 HCT : 33,4% Leukosit : 6940/ μ l Eritrosit : 3,97 10^6 / μ l Trombosit: 207.000/ μ l Eusinofil : 16,3% Neutrofil : 47,9% Limfosit : 18,3% SGOT/SGPT: 200/121	Stop	Tetap
			25/4/14	Lemah GCS : 456	Bilirubin total : 0,36 Albumin : 2,98	Stop	Tetap
			26/4/14	Membaik	Tidak tercatat	Stop	Tetap
13	TNB/L/47 No. RMK : 1115xxxx Alamat : Malang Riwayat penyakit : HIV, TB paru Riwayat pengobatan : OAT Faktor risiko : <i>free sex</i> , tato Merokok : + Alkohol : + Status KRS : pulang dengan perbaikan	Keluhan : Sesak 3 minggu Batuk 3 minggu dahak kuning-hijau Demam \pm 1 bulan Sariawan sulit sembuh \pm 1 minggu Mual Nafsu makan turun Berat badan menurun Diare \pm 1 bulan Diagnosa : HIV stadium III Septic kandidiasis Pneumonia CAP TB paru	15/1/14	Tampak sakit berat, batuk, sesak, rhonki, demam, mual TD : 110/70 Nadi : 110 RR : 22x/menit GCS : 456	Hb : 11,90 HCT : 35,90% Leukosit : 11040/ μ l Eritrosit : 4,25 10^6 / μ l Trombosit: 286.000/ μ l Eusinofil : 2,4% Neutrofil : 84,20% Limfosit : 5,40% LED : 69 mm/jam SGOT/SGPT : 56/23 Albumin : 2,45	Belum diberikan	Dilakukan skin test terhadap Seftriakson
			16/1/14	Tampak sakit sedang	Bilirubin total : 0,96 Albumin : 2,25	Belum diberikan	Seftriakson 2x1 g iv

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

		TD : 120/70 Nadi : 140 RR : 44x/menit Suhu : 38,6°C			Gentamisin 1x320 mg iv Kotrimoksazol 4x1440 mg po Prednison 2x40 mg po
	17/1/14	Tampak sakit sedang, batuk, sesak, rhonki TD : 100/80 Nadi : 102 RR : 26x/menit Suhu : 37,3°C GCS : 456	Bilirubin total : 0,82 Albumin : 2,25	Belum diberikan	Tetap
	20/1/14	Tampak sakit sedang, batuk, sesak TD : 100/80 Nadi : 110 RR : 30x/menit Suhu : 36°C GCS : 456	Hb : 12,90 HCT : 40,30% Leukosit : 7750/ μ l Eritrosit : 4.73 10^9 / μ l Trombosit: 328.000/ μ l Eusinofil : 1,2% Neutrofil : 83,40% Limfosit : 8,60% SGOT/SGPT : 128/68 Bilirubin total : 0,41	Belum diberikan	Tetap
	21/1/14	Tampak sakit sedang, batuk sesak TD : 100/70 Nadi : 104 RR : 28x/menit GCS : 456	Tidak tercatat	Belum diberikan	Seftriakson 2x1 g iv Gentamisin 1x320 mg iv Kotrimoksazol 4x1440 mg po Prednison 1x40 mg po

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

	22/1/14	Tampak sakit sedang, batuk, sesak TD : 100/70 Nadi : 90 RR : 28x/menit	Tidak tercatat	3x500.000 UI po	Tetap
	24/1/14	Tampak sakit sedang TD : 100/70 Nadi : 108 RR : 32x/menit Suhu : 36,2°C GCS : 456	Hb : 14,00 HCT : 43,40% Leukosit : 7350/ μ l Eritrosit : 5.14 10^6 / μ l Trombosit : 377.000/ μ l Eusinofil : 0,8% Neutrofil : 87,10% Limfosit : 6,30% SGOT/SGPT : 82/98 Bilirubin total : 0,5	Tetap	Kotrimoksazol 4x1440 mg po Prednison 1x40 mg po
	25/1/14	Tampak sakit sedang TD : 100/70 Nadi : 100 RR : 32 GCS : 456	Tidak tercatat	Tetap	Amikasin 2x500 mg iv Cefixime 2x100 mg po Kotrimoksazol 4x1440 mg po Prednison 1x40 mg po
	26/1/14	Tidak tercatat	Tidak tercatat	Tetap	Amikasin 2x500 mg iv Cefixime 2x100 mg po Kotrimoksazol 4x1440 mg po Prednison 1x20 mg po

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

	27/1/14	Tampak sakit sedang TD : 100/70 Nadi : 102 RR : 30x/menit Suhu : 36,2°C GCS : 456	Hb : 14,70 HCT : 45,40% Leukosit : 5020/ μ l Eritrosit : 5,44 10^6 / μ l Trombosit : 303.000/ μ l Eusinofil : 1,6% Neutrofil : 79,0% Limfosit : 12,40% SGOT/SGPT : 89/116 Bilirubin total : 0,42	Tetap	Tetap
	28/1/14	Tampak sakit sedang, batuk, sesak TD : 100/70 Nadi : 104 RR : 28x/menit GCS : 456	Tidak tercatat	Tetap	Amikasin 2x500 mg iv Kotrimoksazol 4x1440 mg po Prednison 1x20 mg po Streptomisin 1x750 mg mi Rifampisin 1x450 mg po Isoniazid 1x300 mg po Pirazinamid 1x1000 mg po Etambutol 1x1000 mg po
	30/1/14	Tampak sakit sedang TD : 100/60 Nadi : 90 RR : 22x/menit Suhu : 36,3°C	Hb : 13,10 HCT : 40,80% Leukosit : 4710/ μ l Eritrosit : 4,54 10^6 / μ l Trombosit : 260.000/ μ l Neutrofil : 72,80%	Tetap	Tetap

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

		GCS : 456	Limfosit : 15,5% SGOT/SGPT : 55/94 Bilirubin total : 0,31 Albumin : 2,79		
	31/1/14	Tidak tercatat	Tidak tercatat	Tetap	Amikasin 2x500 mg iv Kotrimoksazol 4x1440 mg po Prednison 1x10 mg po Streptomisin 1x750 mg mi Rifampisin 1x450 mg po Isoniazid 1x300 mg po Pirazinamid 1x1000 mg po Etambutol 1x1000 mg po
	3/2/14	Tampak sakit sedang TD : 120/80 Nadi : 80 RR : 20x/menit GCS : 456	Hb : 11,90 HCT : 37,30% Leukosit : 3280/ μ l Eritrosit : 4.41 10^6 / μ l Trombosit: 210.000/ μ l Eusinofil : 21,60% Neutrofil : 51,90% Limfosit : 17,4% SGOT/SGPT : 38/57 Bilirubin total : 0,29 Albumin : 2,77	Tetap	Kotrimoksazol 4x1440 mg po Prednison 1x10 mg po Streptomisin 1x750 mg mi Rifampisin 1x450 mg po Isoniazid 1x300 mg po Pirazinamid 1x1000 mg po

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					Etambutol 1x1000 mg po
	6/2/14	Tampak sakit sedang TD : 100/80 Nadi : 82 RR : 24x/menit GCS : 456	Hb : 14,90 HCT : 36,80% Leukosit 4180/ μ l Eritrosit : 4.37 10^6 / μ l Trombosit: 215.000/ μ l Eusinofil : 20,30% Neutrofil : 49,10% Limfosit : 18,4% SGOT/SGPT : 42/54 Bilirubin total : 0,4 Albumin : 2,95	Tetap	Kotrimoksazol 1x960 mg po Prednison 1x10 mg po Streptomisin 1x750 mg mi Rifampisin 1x450 mg po Isoniazid 1x300 mg po Pirazinamid 1x1000 mg po Etambutol 1x1000 mg po
	7/2/14	Tampak sakit sedang, sesak TD : 120/80 Nadi : 80 RR : 24x/menit GCS : 456	Tidak tercatat	Tetap	Kotrimoksazol 1x960 mg po Prednison 1x5 mg po Streptomisin 1x750 mg mi Rifampisin 1x450 mg po Isoniazid 1x300 mg po Pirazinamid 1x1000 mg po Etambutol 1x1000 mg po
	9/2/14	Tidak tercatat	Hb : 10,60 HCT : 34,10%	Tetap	Tetap

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

			Leukosit : 5160/ μ l Eritrosit : 3.97 10^6 / μ l Trombosit: 235.000/ μ l Eusinofil : 21.50% Neutrofil : 55,20% Limfosit : 14,0% SGOT/SGPT : 34/39 Bilirubin total : 0,33 Albumin : 2,80		
	11/2/14	Tampak sakit sedang, batuk, sesak TD : 90/60 Nadi : 80 RR : 28x/menit Suhu : 36,5°C GCS : 456	Tidak tercatat	Tetap	Flukonazol 1x200 mg iv Kotrimoksazol 1x960 mg po Streptomisin 1x750 mg mi Rifampisin 1x450 mg po Isoniazid 1x300 mg po Pirazinamid 1x1000 mg po Etambutol 1x1000 mg po Tenofovir 1x300 mg po Lamivudine 2x150 mg po Efavirens 1x600 mg po
	13/2/14	Tampak sakit sedang, batuk tanpa darah,	Hb : 11,30 HCT : 35,30% Leukosit : 6300/ μ l	Tetap	Tetap

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

		sesak TD : 100/60 Nadi : 84 RR : 24x/menit	Eritrosit : 4.18 10 ⁶ /μl Trombosit: 294.000/μl Eusinofil : 17,10% Neutrofil : 54,0%		
	14/2/14	Tampak sakit sedang, sesak TD : 110/70 Nadi : 88 RR : 24x/menit GCS : 456 Sesak	Hb : 11,40 HCT : 35,20% Leukosit : 7260/μl Eritrosit : 4.17 10 ⁶ /μl Trombosit: 302.000/μl Eusinofil : 16,90% Neutrofil : 54,30% Limfosit : 18,70% SGOT/SGPT : 34/38 Bilirubin total : 0,37	Tetap	Flukonazol 1x200 mg iv Kotrimoksazol 1x960 mg po Streptomisin 1x750 mg mi Rifampisin 1x450 mg po Isoniazid 1x300 mg po Pirazinamid 1x1000 mg po Etambutol 1x1000 mg po Tenofovir 1x300 mg po Lamivudine 2x150 mg po Efavirens 1x600 mg po Attapulgit 2 tab tiap diare
	15/2/14	Tampak sakit sedang TD : 110/80 Nadi : 82 RR : 20x/menit Suhu : 36,3°C	Tidak tercatat	Tetap	Flukonazol 1x250 mg po Kotrimoksazol 1x960 mg po Streptomisin 1x750 mg mi

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

				GCS : 456			Rifampisin 1x450 mg po Isoniazid 1x300 mg po Pirazinamid 1x1000 mg po Etambutol 1x1000 mg po Tenofovir 1x300 mg po Lamivudine 2x150 mg po Efavirens 1x600 mg po Attapulgit 2 tab tiap diare
34	LI/P/31/1117xxxx Alamat : Lawang Riwayat Penyakit : sesak nafas, batuk, TB paru Riwayat pengobatan : ARV, OAT (15 hari) KRS : pulang-membaik	Keluhan : Sesak nafas Diagnosa : HIV stadium IV Kandidiasis oral Pneumonia CAP TB paru Septic	25/5/14	Tampak sakit sedang, batuk, sesak, demam TD : 110/80 Nadi : 120 RR : 36x/menit Suhu : 38°C GCS : 456	Tidak tercatat	4x200.000 UI po	Flukonazol 1x400 mg iv Seftriakson 2x1 g iv Levofloxacin 1x750 mg iv
			26/5/14	Batuk, sesak TD : 110/70 Nadi : 130 RR : 24x/menit Suhu : 36,5°C GCS : 456	Tidak tercatat	4x200.000 UI po 3x200.000 UI po	Tetap
			27/5/14	Tidak tercatat	Hb : 11,40 HCT : 33,20%	Tetap	Flukonazol 1x400 mg iv

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

			Eritrosit : 4.02 10 ⁶ /μl Leukosit : 3980/μl Trombosit: 262.000/μl Eusinofil : 5,80% Neutrofil : 76,90% Limfosit : 14,30% Albumin : 2,55		Seftriakson 2x1 g iv Levofloxacin 1x750 mg iv Kotrimoksazol 1x960 mg po
	28/5/14	Batuk, sesak TD : 110/70 Nadi :86 RR : 24x/menit Suhu : 36,7°C GCS : 456	Tidak tercatat	3x200.000 UI po	Flukonazol 1x200 mg iv Seftriakson 2x1 g iv Levofloxacin 1x750 mg iv Kotrimoksazol 1x960 mg po
	30/5/14	Batuk, sesak TD : 100/70 Nadi :84 RR : 23x/menit Suhu : 36,5°C GCS : 456	Tidak tercatat	Tetap	Flukonazol 1x200 mg iv Seftriakson 2x1 g iv Levofloxacin 1x750 mg iv Kotrimoksazol 4x1440 mg po
	31/5/14	Batuk TD : 100/70 Nadi :90 RR : 22x/menit GCS : 456	Tidak tercatat	Tetap	Flukonazol 1x200 mg iv Seftriakson 2x1 g iv Gentamisin 1x160 mg iv Kotrimoksazol 4x1440 mg po

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					Metil prednisolon 2x32,5 mg iv
	2/6/14	Batuk, sesak TD : 100/70 Nadi :98 RR : 40x/menit GCS : 456	Hb : 13,0 HCT : 37,30% Eritrosit : 4.64 10 ⁶ /µl Leukosit : 5600/µl Trombosit: 377.000/µl Eusinofil : 0,0% Neutrofil : 81,20% Limfosit : 11,80% SGOT/SGPT : 44/44 Albumin : 2,99	Tetap	Tetap
	6/6/14	Batuk, sesak Nadi :100 RR : 32x/menit GCS : 456	Tidak tercatat	Tetap	Flukonazol 1x200 mg iv Seftriakson 2x1 g iv Gentamisin 1x160 mg iv Kotrimoksazol 4x1440 mg po Metil prednisolon 2x32,5 mg iv Rifampisin 1x450 mg po Isoniazid 1x300 mg po Pirazinamid 1x1000 mg po Etambutol 1x1000 mg po
	9/6/14	Batuk, sesak Nadi :120	Tidak tercatat	Tetap	Flukonazol 1x200 mg po

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

		RR : 44x/menit GCS : 456			Gentamisin 1x160 mg iv Kotrimoksazol 4x1440 mg po Metil prednisolon 2x32,5 mg iv Rifampisin 1x450 mg po Isoniazid 1x300 mg po Pirazinamid 1x1000 mg po Etambutol 1x1000 mg po
	14/6/14	Sesak TD : 110/70 Nadi : 110 RR : 20x/menit Suhu : 36,2°C GCS : 456	Tidak tercatat	Tetap	Gentamisin 1x160 mg iv Kotrimoksazol 4x1440 mg po Metil prednisolon 2x32,5 mg iv Rifampisin 1x450 mg po Isoniazid 1x300 mg po Pirazinamid 1x1000 mg po Etambutol 1x1000 mg po
	16/6/14	Sesak TD : 110/70 RR : 20x/menit GCS : 456	Hb : 11,10 HCT : 32,20% Eritrosit : 3.98 10 ⁶ /µl Leukosit : 2260/µl	Tetap	Tetap

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

			Trombosit: 241.000/ μ l Eusinofil : 3,5% Neutrofil : 69,10% Limfosit : 16,80% SGOT/SGPT : 26/36 Bilirubin total : 0,2 Albumin : 2,93		
	18/6/14	Sesak Nadi : 110 RR : 38x/menit GCS : 456	Tidak tercatat	3x300.000 UI po	Tetap
	19/6/14	Sesak, mual, muntah Nadi : 110 RR : 34x/menit GCS : 456	Hb : 11,30 HCT : 32,40% Eritrosit : 3.97 10^6 / μ l Leukosit : 2450/ μ l Trombosit: 241.000/ μ l Eusinofil : 4,1% Neutrofil : 72,7% Limfosit : 15,90% SGOT/SGPT : 28/26 Bilirubin total : 0,37 Albumin : 3,15	Tetap	Tetap
	20/6/14	Sesak, mual, muntah Nadi : 98 RR : 32x/menit GCS : 456	Tidak tercatat	Tetap	Gentamisin 1x160 mg iv Kotrimoksazol 4x1440 mg po Prednison 1x10 mg po Rifampisin 1x450 mg po Isoniazid 1x300 mg po

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					Pirazinamid 1x1000 mg po Etambutol 1x1000 mg po
	24/6/14	Sesak Nadi : 88 RR : 33x/menit GCS : 456	Bilirubin total : 0,4 SGOT/SGPT : 29/15	Tetap	Gentamisin 1x160 mg iv Kotrimoksazol 4x1440 mg po Prednison 1x10 mg po Rifampisin 1x450 mg po Isoniazid 1x300 mg po Pirazinamid 1x1000 mg po Etambutol 1x1000 mg po FDC 1x1 tab po
	26/6/14	Tidak tercatat	Tidak tercatat	Tetap	Gentamisin 1x160 mg iv Kotrimoksazol 4x1440 mg po Prednison 1x5 mg po Rifampisin 1x450 mg po Isoniazid 1x300 mg po Pirazinamid 1x1000 mg po Etambutol

ADLN_PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					1x1000 mg po FDC 1x1 tab po
	28/6/14	Batuk, sesak Nadi :98 RR : 32x/menit GCS : 456	Hb : 10,1 HCT : 29,40% Eritrosit : 3.53 10 ⁶ /μl Leukosit : 2260/μl Trombosit: 366.000/μl Eusinofil : 5,3% Neutrofil : 64,60% Limfosit : 16,40% SGOT/SGPT : 31/13 Bilirubin total : 0,42 Albumin : 3,03	Tetap	Tetap
	30/6/14	Sesak Nadi : 98 RR : 30x/menit GCS : 456	Tidak tercatat	Tetap	Tetap