

**HUBUNGAN ANTARA PEMILIHAN TERAPI TUBERKULOSIS, EFEK
SAMPING PENGOBATAN, DAN INFEKSI OPORTUNISTIK DENGAN
STATUS PENGHENTIAN TERAPI TUBERKULOSIS PASIEN KO-
INFEKSI TB-HIV**

(Studi Dilakukan di Poli Paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang)

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi



Oleh:

Dewi Okta Briana

NIM: 10507050411001

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2014

ABSTRAK

Briana, Dewi Okta. 2014. **Hubungan Antara Status Penghentian Terapi TB Berdasarkan Pemilihan Terapi TB, Efek Samping Pengobatan, dan Infeksi Oportunistik Pasien Ko-Infeksi TB-HIV.** RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Tugas Akhir. Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Efta Triastuti, M.Farm.Klin., Apt., (2) dr. Yani Jane R. Sugiri, Sp.P(K).

Pasien infeksi HIV sangat rawan untuk menderita tuberkulosis aktif. Kedua infeksi tersebut harus mendapatkan terapi. Akan tetapi, penggunaan terapi TB dan HIV akan memperbanyak jumlah obat yang harus diminum dan efek samping obat. Penundaan pemberian ARV pada Orang Dengan HIV/AIDS (ODHA) dapat meningkatkan risiko kematian, terutama pada ODHA stadium lanjut. Pemberian terapi TB diberikan dalam bentuk kombinasi dosis tetap (KDT), efek samping yang muncul dapat menyebabkan pasien drop out (DO) terapi TB. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan perbandingan antara status penghentian terapi TB berdasarkan pemilihan terapi TB, efek samping pengobatan, dan infeksi oportunistik pasien ko-infeksi TB-HIV. Desain penelitian ini adalah *cross sectional* dengan menggunakan data sekunder dari rekam medik pasien ko-infeksi TB-HIV yang terdaftar selama Januari 2010–Desember 2013 di Poli Paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, dengan memasukkan 41 pasien yang memenuhi kriteria inklusi sebagai sampel penelitian untuk mengetahui perbedaan antara status penghentian terapi TB yang meliputi terapi TB penuh, DO, dan meninggal berdasarkan pemilihan terapi TB pasien, efek samping pengobatan, dan infeksi oportunistik. Data dianalisis menggunakan uji hipotesis *Kolmogorov-Smirnov* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$) dan menghasilkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara pemilihan terapi TB pasien, efek samping pengobatan, dan infeksi oportunistik dengan status penghentian terapi TB, dengan nilai $p>0,05$ ($p = 0,955; 1,000; 0,999$).

Kata kunci: Tuberkulosis, HIV, perbandingan, penghentian terapi TB

ABSTRACT

Briana, Dewi Okta. 2014. **Comparisons Between TB Treatment Termination Status Based on Selection of TB Therapy, Treatment Side Effects, and Opportunistic Infections Patient's Co-infection of TB-HIV.** Dr. Saiful Anwar Hospital. Final Assignment. Pharmacy Studies Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervised by: (1) Efta Triastuti, M.Farm.Klin., Apt., (2) dr. Yani Jane R. Sugiri, Sp.P (K).

Patients with HIV infection are very prone to suffering from active tuberculosis. Both HIV infection and TB therapy should be given. However, the therapeutic use of TB and HIV will enumerate the amount of drugs and drug's side effects. Delays in the provision of ARV People With HIV / AIDS (PLWHA) can increase the risk of death, especially in people living with HIV advanced stage. TB therapy is given in the form of fixed-dose combination (FDC), but their side effects can cause patients to drop out (DO) TB therapy. The purpose of this study was to determine the difference between TB treatment termination status based on TB's selection of therapy, medication's side effects, and opportunistic infections in co-infected TB-HIV patients. The study design was cross-sectional using secondary data from medical records of co-infected with TB-HIV patients registered during January 2010-December 2013 in Outpatient Lung Ward Hospital Dr. Saiful Anwar Malang, by including 41 patients who met the inclusion criteria as the study sample to determine the difference between the termination status of TB therapy that includes a full TB treatment, DO, and died based on the selection of patient's TB treatment, medication's side effects, and opportunistic infections. Data were analyzed using Kolmogorov-Smirnov test of the hypothesis with 95% confidence level ($\alpha = 0.05$) and resulted in no difference between the termination status of TB therapy that includes a full TB treatment, DO, and died based on the selection of patient's TB treatment, medication's side effects, and opportunistic infections in TB-HIV co-infected patients, with $p > 0,05$ ($p = 0.955; 1.000; 0.999$).

Keywords: Tuberculosis, HIV, comparison, discontinuation of TB therapy

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iii
Abstrak	v
Abstract	vi
Daftar Isi	vii
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Gambar	xiv
Daftar Lampiran	xvi
Daftar Singkatan.....	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat bagi Pemerintah.....	6
1.4.2 Manfaat bagi Institusi Pendidikan	6
1.4.3 Manfaat bagi Peneliti	6



1.4.4 Manfaat bagi Masyarakat.....	6
1.4.5 Manfaat bagi Institusi Kesehatan	6

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Tuberkulosis	7
2.1.1 Tuberkulosis Pulmoner.....	7
2.1.2 Tuberkulosis Ekstrapulmoner.....	8
2.2 Etiologi Tuberkulosis	8
2.3 Patofisiologi Tuberkulosis	9
2.4 Diagnosis Tuberkulosis	11
2.5 Manifestasi Klinis Tuberkulosis.....	15
2.6 Terapi Tuberkulosis.....	15
2.7 Infeksi HIV	20
2.7.1 HIV (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>).....	20
2.7.2 Epidemiologi Infeksi HIV.....	21
2.7.3 Patogenesis Infeksi HIV	21
2.7.4 Stadium Infeksi HIV.....	23
2.7.5 Terapi Infeksi HIV.....	25
2.7.5.1 Pengobatan Pencegahan Kotrimoksasol (PPK)	25
2.7.5.2 Terapi Antiretroviral.....	26
2.7.6 Infeksi Oportunistik pada Pasien Infeksi HIV	31
2.8 Ko-infeksi Tuberkulosis-HIV	33
2.8.1 Diagnosis Tuberkulosis-HIV	34

2.9 Terapi Ko-infeksi TB-HIV	39
2.9.1 Efek Samping Pengobatan Ko-infeksi TB-HIV	44
2.9.1.1 Efek Samping OAT pada Pasien yang Belum Menggunakan ARV	44
2.9.1.2 Efek Samping yang Terjadi pada Pengobatan bersama OAT dan ARV.....	46
2.9.1.3 Sindroma Pulih Imun (SPI).....	48

BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Model Kerangka Konsep	52
3.2 Hipotesis Penelitian	54

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Jenis/Desain Penelitian	55
4.2 Populasi dan sampel penelitian	55
4.3 Sampel dan Besar Sampel	56
4.3.1 Sampel.....	56
4.3.2 Besar sampel	56
4.3.3 Teknik Pengambilan Sampel.....	56
4.3.4 Kriteria Inklusi.....	56
4.3.5 Kriteria Eksklusi.....	57
4.4 Variabel penelitian	57
4.4.1 Variabel Bebas.....	57
4.4.2 Variabel Terikat	57
4.4.3 Variabel Perancu.....	57

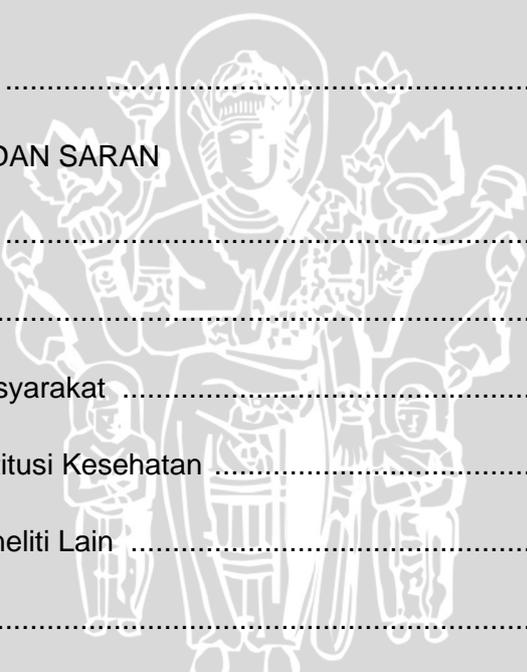


4.5 Tempat dan Waktu Penelitian.....	58
4.6 Instrumen Penelitian.....	58
4.7 Definisi Operasional	58
4.8 Metode Pengambilan Data	59
4.9 Analisis Data	59
4.10 Prosedur Pengambilan Data.....	61
4.11 Alur Penelitian	62

BAB 5 HASIL DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian	63
5.1.1 Karakteristik Sampel dan Demografi	63
5.1.1.1 Jenis Kelamin Sampel	63
5.1.1.2 Usia Sampel	65
5.1.1.3 Perubahan Berat Badan Setelah Terapi OAT	65
5.1.1.4 Infeksi Oportunistik pada Pasien Selain TB	69
5.1.1.5 Pemeriksaan untuk Diagnosis TB	71
5.1.1.6 Penemuan Kasus TB/HIV	73
5.1.1.7 Penggunaan OAT KDT dan Non KDT	73
5.1.2.5 Penggunaan OAT Fase Lanjutan	75
5.2 Analisis Data	75
5.2.1 Analisis Hubungan Perbandingan Antara Status Penghentian Terapi Tuberkulosis Berdasarkan Pemilihan Terapi TB Pasien Ko-infeksi TB-HIV.....	76

5.2.2 Analisis Hubungan Perbandingan Antara Status Penghentian Terapi Tuberkulosis Berdasarkan Efek Samping yang Muncul pada Pasien Ko-infeksi TB-HIV.....	78
5.2.3 Analisis Hubungan Perbandingan Antara Status Penghentian Terapi Tuberkulosis Berdasarkan Infeksi Oportunistik yang Muncul pada Pasien Ko-infeksi TB-HIV.....	80
5.2.4 Analisis Kesesuaian Terapi Tuberkulosis dengan Petunjuk Teknis Tata Laksana Klinis Ko-infeksi TB-HIV Departemen Kesehatan	83
BAB 6 PEMBAHASAN	84
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan	94
7.2 Saran	95
7.2.1 Bagi Masyarakat	95
7.2.2 Bagi Institusi Kesehatan	95
7.2.3 Bagi Peneliti Lain	96
DAFTAR PUSTAKA.....	96
LAMPIRAN	101



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Dosis OAT Lini Pertama yang Dianjurkan Sesuai dengan Berat Badan.....	16
Tabel 2.2	Dosis Obat Antituberkulosis Kombinasi Dosis Tetap (KDT)....	19
Tabel 2.3	Paduan ARV bagi Pasien Infeksi HIV Kombinasi 2NRTI dan 1NNRTI.....	28
Tabel 2.4	Paduan Lini Pertama ARV	29
Tabel 2.5	Paduan ARV yang Tidak Direkomendasikan.....	30
Tabel 2.6	Infeksi Oportunistik pada Infeksi HIV.....	31
Tabel 2.7	Paduan OAT dan ARV bagi pengobatan pasien ko-infeksi TB-HIV	41
Tabel 2.8	Regimen Pengobatan OAT dengan ARV pada pasien ko-infeksi TB-HIV.....	43
Tabel 2.9	Efek Samping Ringan yang Muncul pada Pengobatan dengan OAT	45
Tabel 2.10	Efek Samping Berat yang Muncul pada Pengobatan dengan OAT	46
Tabel 2.11	Efek Samping Pengobatan Bersama OAT dan ARV	46
Tabel 2.12	Penatalaksanaan Efek Samping Sindroma Pulih Imun (SPI) pada Pengobatan ARV dan OAT	50
Tabel 5.1	Distribusi Jenis Kelamin Pasien Ko-Infeksi TB-HIV	63
Tabel 5.2	Perubahan Berat Badan Pasien Ko-Infeksi TB-HIV Setelah Menerima OAT.....	66
Tabel 5.3	Persentase Efek Samping yang Dialami Pasien dalam Pengobatan dengan OAT dan ARV pada Fase Intensif OAT .	70
Tabel 5.4	Persentase Efek Samping yang Dialami Pasien dalam Pengobatan dengan OAT dan ARV pada Fase Lanjutan OAT	71

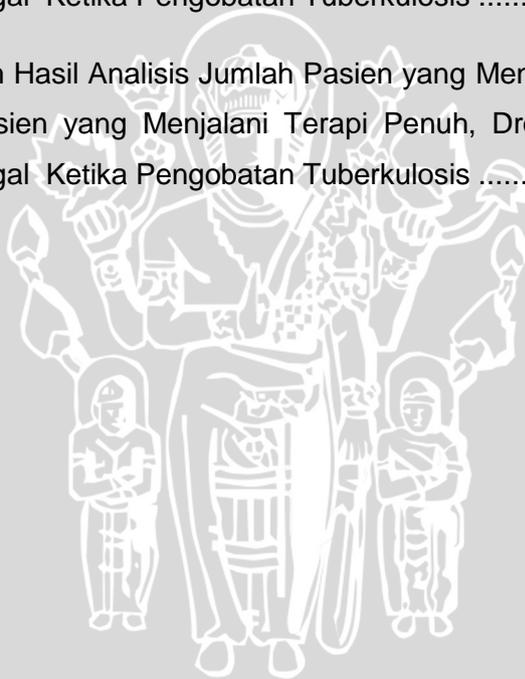
Tabel 5.5	Hasil Uji Hipotesis dengan <i>Kolmogorov-Smirnov</i> Pemilihan Terapi (KDT dan Non KDT) dengan Status Penghentian Terapi TB (Penuh, DO, dan Meninggal)	78
Tabel 5.6	Hasil Uji Hipotesis dengan <i>Kolmogorov-Smirnov</i> Efek Samping (Ada ES dan Tidak Ada ES) dengan Status Penghentian Terapi TB (Penuh, DO, dan Meninggal)	79
Tabel 5.7	Hasil Uji Hipotesis dengan <i>Kolmogorov-Smirnov</i> Infeksi Oportunistik (Ada IO dan Tidak Ada IO) dengan Status Penghentian Terapi TB (Penuh, DO, dan Meninggal)	81



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Alur Diagnosis Tuberkulosis.....	14
Gambar 2.2 Struktur Genomik HIV	20
Gambar 2.3 Grafik Perkiraan Jumlah CD4 dan <i>Viral Load</i> pada Penderita Infeksi Primer HIV	22
Gambar 2.4 Alur diagnosis TB pada ODHA dengan rawat jalan (tidak menunjukkan kegawatan).....	36
Gambar 2.5 Alur diagnosis TB pada ODHA dengan rawat jalan (menunjukkan kegawatan)	38
Gambar 2.6 Skema Periode Pengobatan OAT dan ARV	42
Gambar 3.1 Skema Kerangka Konsep Penelitian	52
Gambar 4.1 Skema Alur Penelitian	62
Gambar 5.1 Distribusi Jenis Kelamin Pasien Ko-Infeksi TB-HIV Periode Januari 2010 - Desember 2013	64
Gambar 5.2 Distribusi Usia Pasien Ko-infeksi TB-HIV	65
Gambar 5.3 Diagram Data Berat Badan Post OAT yang Diketahui dan Tidak Diketahui	67
Gambar 5.4 Diagram Batang Jumlah Pasien yang Mengalami Perubahan Berat Badan Setelah Terapi dengan OAT	68
Gambar 5.5 Persentase Infeksi Oportunistik Selain TB pada Pasien Ko-Infeksi TB-HIV	69
Gambar 5.6 Hasil Pemeriksaan Sputum BTA SPS Pasien Sampel Ko-Infeksi TB-HIV	72
Gambar 5.7 Diagram Penemuan Kasus TB/HIV	73

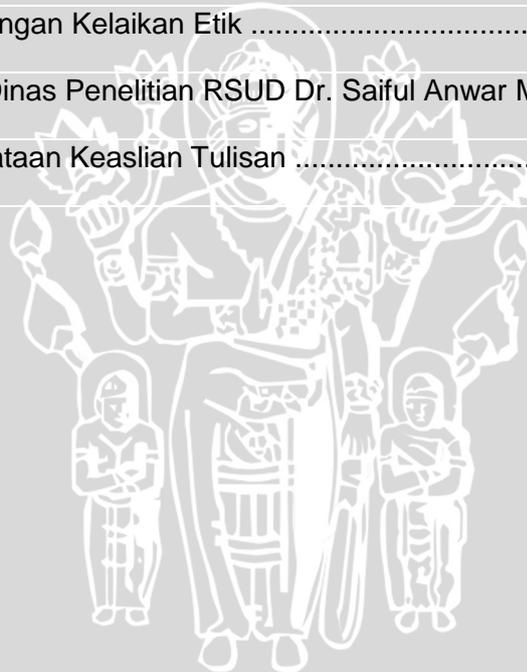
Gambar 5.8	Penggunaan OAT dalam Bentuk KDT dan Non KDT pada Pasien Ko-infeksi TB-HIV.....	74
Gambar 5.9	Diagram Persentase Penggunaan Fase Lanjutan OAT	75
Gambar 5.10	Diagram Hasil Analisis Jumlah Pasien yang Mendapatkan KDT dan Non KDT dengan Pasien yang Menjalani Terapi Penuh, <i>Drop Out</i> , dan Meninggal Ketika Pengobatan Tuberkulosis	77
Gambar 5.11	Diagram Hasil Analisis Jumlah Pasien yang Mengalami ESO dan Pasien yang Menjalani Terapi Penuh, <i>Drop Out</i> , dan Meninggal Ketika Pengobatan Tuberkulosis	80
Gambar 5.12	Diagram Hasil Analisis Jumlah Pasien yang Mengalami ESO dan Pasien yang Menjalani Terapi Penuh, <i>Drop Out</i> , dan Meninggal Ketika Pengobatan Tuberkulosis	82



DAFTAR LAMPIRAN

		Halaman
Lampiran 1.	Formulir Skrinning Gejala dan Tanda TB pada ODHA Poli VCT/CST RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.....	101
Lampiran 2.	Formulir rujukan Pasien ke Klinik DOTS atau Klinik KTS/PDP	102
Lampiran 3.	Formulir Penilaian Risiko pada Pasien TB	103
Lampiran 4.	<i>Crosstabulation</i> Jumlah Pasien yang Menggunakan KDT dan Non KDT serta Status Penghentian Terapinya	104
Lampiran 5.	Hasil Uji Hipotesis Menggunakan <i>Chi Square</i> Mengenai Hubungan Perbandingan Antara Status Penghentian Terapi TB Berdasarkan Pemilihan Terapi TB Pasien Ko-infeksi TB-HIV	105
Lampiran 6.	<i>Crosstabulation</i> Jumlah Pasien yang Mengalami Efek Samping dan Tidak Mengalami Efek Samping serta Status Penghentian Terapinya	106
Lampiran 7.	Hasil Uji Hipotesis Menggunakan <i>Chi Square</i> Mengenai Hubungan Perbandingan Antara Status Penghentian Terapi TB Berdasarkan Efek Samping yang Muncul pada Pasien Ko-infeksi TB-HIV	107
Lampiran 8.	<i>Crosstabulation</i> Jumlah Pasien yang Mengalami Interaksi Obat dan Tidak Mengalami Infeksi Oportunistik serta Status Penghentian Terapinya	108
Lampiran 9.	Hasil Uji Hipotesis Menggunakan <i>Chi Square</i> Mengenai Hubungan Perbandingan Antara Status Penghentian Terapi TB Berdasarkan Infeksi Oportunistik yang Muncul pada Pasien Ko-infeksi TB-HIV	109
Lampiran 10.	Hasil Uji Hipotesis Menggunakan <i>Kolmogorov-Smirnov</i> Hubungan Perbandingan Antara Status Penghentian Terapi TB Berdasarkan Pemilihan Terapi TB Pasien Ko-infeksi TB-HIV	110

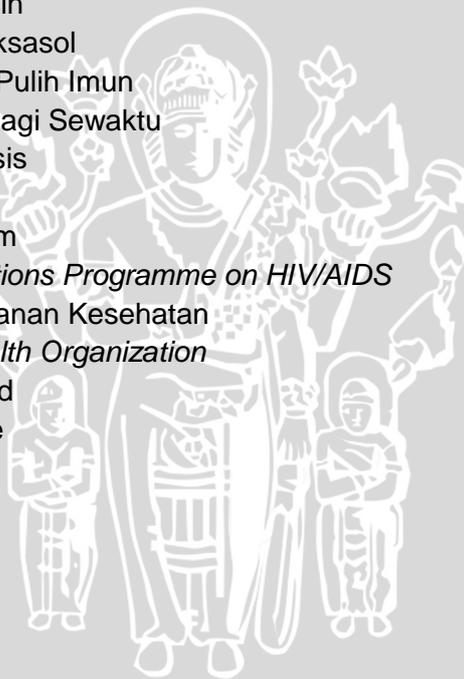
Lampiran 11.	Hasil Uji Hipotesis Menggunakan <i>Kolmogorov-Smirnov</i> Hubungan Perbandingan Antara Status Penghentian Terapi TB Berdasarkan Efek Samping Pengobatan Pasien Ko-infeksi TB-HIV	111
Lampiran 12.	Hasil Uji Hipotesis Menggunakan <i>Kolmogorov-Smirnov</i> Hubungan Perbandingan Antara Status Penghentian Terapi TB Berdasarkan Infeksi Oportunistik Selain TB Pasien Ko-infeksi TB-HIV	112
Lampiran 13.	Data yang Digunakan untuk Uji Hipotesis	113
Lampiran 14.	Timeline Penelitian	115
Lampiran 15.	Anggaran Biaya Penelitian	116
Lampiran 16.	Keterangan Kelaikan Etik	117
Lampiran 17.	Nota Dinas Penelitian RSUD Dr. Saiful Anwar Malang	118
Lampiran 18.	Pernyataan Keaslian Tulisan	119



DAFTAR SINGKATAN

3TC	: Lamivudine
ABC	: Abacavir
AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
IL-2	: Interleukin-2
ALT	: <i>Alanine transaminase</i>
ARV	: Anti Retroviral
AST	: <i>Aspartate aminotransferase</i>
ATDH	: <i>Antituberculosis Drug Induced Hepatotoxicity</i>
AZT	: Zidovudine
BTA	: Basil Tahan Asam
CCR5	: <i>Chemokine receptor type 5 (C-C)</i>
CD4	: <i>Cluster of Differentiation-4</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control</i>
CMV	: <i>Cytomegalovirus</i>
CTX	: <i>Cotrimoxazole</i>
CXCR4	: <i>Chemokine receptor type 4 (C-X-C)</i>
d4T	: Stavudine
ddI	: Didanosine
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DOT	: <i>Directly Observed Treatment</i>
DOTS	: <i>Directly Observed Treatment- Short Course</i>
E	: Ethambutol
EFV	: Efavirenz
FDC	: <i>Fixed Dose Combination</i>
FTC	: Emtricitabine
HbsAg	: <i>Surface antigen of the hepatitis B virus</i>
HBV	: Hepatitis B Virus
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HSV	: <i>Herpes Simplex Virus</i>
INH	: Isoniazid
IO	: Infeksi Oportunistik
IRIS	: <i>Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome</i>
IU	: <i>International Unit</i>
KDT	: Kombinasi Dosis Tetap
LEDGF	: <i>Lens epithelium-derived growth factor</i>
LFT	: <i>Liver Function Test</i>
LPV/r	: Lopinavir/Ritonavir
MDR	: <i>Multi Drug Resistance</i>
NNRTI	: <i>Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>
NRTI	: <i>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>

NVP	: Nevirapine
OAINS	: Obat Antiinflamasi Non Steroid
OAT	: Oral Anti Tuberkulosis
ODHA	: Orang Dengan HIV/AIDS
PAS	: Para Amino Salisilat
PCP	: <i>Pneumocystis carinii pneumonia</i>
PDPI	: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
PI	: Protease Inhibitor
PML	: <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i>
PMO	: Pengawas Minum Obat
PPK	: Pengobatan Pencegahan Kotrimoksasol
R	: Rifampisin
RNA	: Ribonucleic Acid
RS	: Rumah Sakit
S	: Streptomisin
SMZ	: Sulfametoksasol
SPI	: Sindroma Pulih Imun
SPS	: Sewaktu Pagi Sewaktu
TB	: Tuberkulosis
TDF	: Tenofovir
TMP	: Trimetoprim
UNAIDS	: <i>United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
UPK	: Unit Pelayanan Kesehatan
WHO	: <i>World Health Organization</i>
Z	: Pirazinamid
ZDV	: Zidovudine



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi kronis yang sering menyerang paru dan disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Tidak hanya menyerang organ pernafasan, akan tetapi bakteri ini juga menginvasi organ ekstrapulmoner, seperti tulang, ginjal, sumsum tulang belakang, limfe, dan hati. *M. tuberculosis* merupakan bakteri berbentuk basil yang tahan terhadap asam. Tuberkulosis pertama kali dikenal manusia pada tahun 1882, dan dipublikasikan oleh dr. Robert Koch. Titik awal persebaran tuberkulosis dimulai dari benua Amerika dan Eropa. Satu abad setelah penemuan tersebut, *World Health Organization* (WHO) mulai mengangkat isu tuberkulosis menjadi masalah kesehatan global (CDC: *History of World TB Day*, 2012).

Indonesia termasuk dalam kategori *high burden countries* dengan menempati peringkat ke-9 dari 22 negara. Indonesia juga menempati posisi ke-4 dari 5 negara untuk kategori *high burden countries MDR-TB*. Kasus TB di Indonesia hingga tahun 2012 sebanyak 331.424 kasus, sebanyak 4,7% dari angka tersebut merupakan tuberkulosis ekstrapulmoner serta 0,8% nya adalah kasus ko-infeksi TB-HIV (2.700 kasus) dan 77,8% pasien HIV meninggal karena TB di Indonesia (WHO: *Global Tuberculosis Report*, 2013).

Prevalensi yang cukup tinggi salah satunya disebabkan oleh transmisi bakteri tuberkulosis (TB) yang mudah terjadi. Pada pasien HIV, transmisi bakteri diperparah oleh penurunan kemampuan sistem imunitas tubuh untuk melawan bakteri TB. Penularan TB semakin mudah terjadi apabila pasien yang terinfeksi TB tidak melakukan proteksi diri yang cukup ketika keluar ke komunitas. Penularan yang sangat mudah terjadi melalui droplet dan udara menyebabkan tingginya prevalensi TB. Pada pasien yang terinfeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), tertular TB akan menimbulkan permasalahan pengobatan karena ketika pasien HIV mendapatkan terapi antiretroviral (ARV) dan antituberkulosis (OAT) dapat menimbulkan potensi efek samping yang berat jika keduanya dimulai secara bersamaan.

Penundaan pemberian ARV pada Orang Dengan HIV/AIDS (ODHA) dapat meningkatkan risiko kematian, terutama pada ODHA stadium lanjut (Permenkes RI, 2013). Oleh karena itu, sangat penting untuk menerapkan pedoman terapi antara ARV dan OAT agar terapi yang dilakukan pada pasien TB-HIV dapat optimal. Penambahan jumlah obat yang diminum pasien menyebabkan pasien rentan untuk tidak patuh sehingga perlu pengawasan karena akan meningkatkan risiko resistensi dan kegagalan pengobatan. Efek samping yang muncul dalam terapi koinfeksi TB-HIV juga beragam, yang paling sering terjadi yaitu peningkatan risiko hepatotoksisitas yang seringkali disebut sebagai ATDH (*Antituberculosis Drug Induced Hepatotoxicity*) yang dapat dilihat dari peningkatan kadar AST dan ALT pasien dari rentang normal (Tosmann, 2007).

Pada pasien ko-infeksi TB-HIV, pengobatan menjadi lebih rumit dengan penggunaan obat yang lebih banyak dibandingkan dengan TB biasa sehingga pasien berisiko besar menjadi putus obat, selain karena efek samping. Penggunaan kombinasi dosis tetap (KDT), baik untuk terapi tuberkulosis maupun infeksi HIV, ditujukan untuk meminimalisasi kejadian putus obat pada pasien ko-infeksi TB-HIV karena mampu menurunkan beban pasien untuk menelan obat yang banyak setiap hari. Akan tetapi, penggunaan kombinasi dosis tetap OAT juga tidak sepenuhnya mampu diterapkan begitu saja, karena kombinasi beberapa OAT ini tidak semuanya mampu ditoleransi dengan baik oleh pasien. Kejadian alergi, resisten, dan efek samping yang parah sangat mungkin terjadi terhadap salah satu atau beberapa OAT, oleh karena itu tidak semua pasien menggunakan terapi dalam bentuk KDT.

Pada tahun 2012, Kementerian Kesehatan mengeluarkan Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Pasien Koinfeksi HIV-Tuberkulosis. Petunjuk teknis ini dibuat untuk memberikan kepada tenaga kesehatan sebuah pedoman dalam membantu penanggulangan meluas dan meningkatnya jumlah pasien TB. Dengan peningkatan jumlah pasien TB-HIV, maka meningkat pula pembiayaan pengobatan TB. Menurut laporan keuangan pembiayaan tuberkulosis di Indonesia yang dilakukan oleh WHO pada tahun 2012, pembiayaan untuk mengontrol TB diperkirakan akan mengalami peningkatan sebesar 13 juta dolar lebih atau sekitar 130 miliar rupiah untuk tahun 2013 (WHO, 2011).

Dengan dana yang sangat besar tersebut, maka pemanfaatannya tentu harus efektif. Maka untuk itu, seluruh tenaga kesehatan di fasilitas

pelayanan kesehatan (Fasyankes) harus bekerja sama untuk mengikuti pedoman dan peraturan yang ditetapkan oleh pemerintah. Bermula dari uraian sebelumnya, maka studi ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan status penghentian terapi TB berdasarkan pemilihan terapi OAT, munculnya efek samping pengobatan, dan munculnya infeksi oportunistik selain TB pada pasien ko-infeksi TB-HIV merupakan luaran utama. Studi ini juga melihat persentase infeksi oportunistik yang diderita pasien HIV selain TB, serta efek samping yang timbul dari pengobatan ko-infeksi TB-HIV, juga untuk mengetahui kesesuaian terapi tuberkulosis yang ditinjau dari jenis dan dosis obat yang digunakan dengan Petunjuk Teknis Tata Laksana Klinis Departemen Kesehatan sebagai tambahan. Penelitian dilakukan di Poliklinik Paru dan Seksi Rekam Medik Rumah Sakit Umum Daerah Saiful Anwar Malang. Rumah Sakit Saiful Anwar dipilih sebagai tempat dilakukannya penelitian karena rumah sakit tersebut merupakan rumah sakit umum daerah terbesar di kota Malang dengan berbagai kelas sosial ekonomi pasien sehingga diharapkan jumlah kasus pasien ko-infeksi TB-HIV di rumah sakit ini mampu memenuhi target sampel penelitian.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Apakah ada perbedaan antara status penghentian terapi TB berdasarkan pemilihan OAT pada pasien ko-infeksi TB-HIV?
- 1.2.2 Apakah ada perbedaan antara status penghentian terapi TB berdasarkan munculnya efek samping pengobatan pasien ko-infeksi TB-HIV?

- 1.2.3** Apakah ada perbedaan antara status penghentian terapi TB berdasarkan munculnya infeksi oportunistik selain TB pasien ko-infeksi TB-HIV?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- Mengetahui perbedaan status penghentian terapi berdasarkan pemilihan OAT di Malang Raya.
- Mengetahui perbedaan status penghentian terapi TB berdasarkan munculnya efek samping pengobatan pada pasien ko-infeksi TB-HIV di Malang Raya.
- Mengetahui perbedaan status penghentian terapi TB berdasarkan munculnya infeksi oportunistik pada pasien ko-infeksi TB-HIV di Malang Raya.

1.3.2 Tujuan khusus

- Mengetahui perbedaan status penghentian terapi berdasarkan pemilihan OAT di RSUD Dr. Saiful Anwar kota Malang.
- Mengetahui perbedaan status penghentian terapi TB berdasarkan munculnya efek samping pengobatan pada pasien ko-infeksi TB-HIV di RSUD Dr. Saiful Anwar kota Malang.
- Mengetahui perbedaan status penghentian terapi TB berdasarkan munculnya infeksi oportunistik pada pasien ko-infeksi TB-HIV di RSUD Dr. Saiful Anwar kota Malang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Pemerintah

Dapat menunjukkan perbedaan status penghentian terapi yang meliputi terapi penuh, *drop out*, dan meninggal berdasarkan pemilihan OAT, munculnya efek samping, dan munculnya infeksi oportunistik pada pasien ko-infeksi TB-HIV di RSUD Dr.Saiful Anwar Malang.

1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan

Dapat memberikan gambaran mengenai perbedaan status penghentian terapi pasien ko-infeksi TB-HIV berdasarkan pemilihan OAT, munculnya efek samping, dan munculnya infeksi oportunistik pada pasien ko-infeksi TB-HIV.

1.4.3 Bagi Peneliti

Dapat mengetahui perbedaan status penghentian terapi pasien ko-infeksi TB-HIV berdasarkan pemilihan OAT, munculnya efek samping, dan munculnya infeksi oportunistik pada pasien ko-infeksi TB-HIV pada pasien TB-HIV di RSUD Dr.Saiful Anwar Malang.

1.4.4 Bagi Masyarakat

Memberikan gambaran dan pengetahuan umum mengenai kondisi, pengobatan, dan perkembangan penyakit tuberkulosis dan ko-infeksi TB-HIV di Indonesia, khususnya di Malang Raya.

1.4.5 Bagi Institusi Kesehatan

Dapat memberikan gambaran mengenai kualitas pelayanan rumah sakit, khususnya RSUD Dr. Saiful Anwar, sebagai tempat dilakukannya penelitian.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh kuman TB (*Mycobacterium tuberculosis*). Sebagian besar kuman TB menyerang paru tetapi dapat juga mengenai organ tubuh lainnya (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012). Tuberkulosis dibedakan menjadi tuberkulosis pulmoner dan ekstrapulmoner yaitu:

2.1.1 Tuberkulosis Pulmoner

Tuberkulosis pulmoner adalah tuberkulosis yang menyerang jaringan parenkim paru, tidak termasuk pleura (selaput paru). Berdasarkan hasil pemeriksaan dahak, TB pulmoner dibagi dalam dua kategori yaitu tuberkulosis pulmoner BTA (Basil Tahan Asam) positif dan BTA negatif. TB pulmoner BTA positif ditentukan dengan sekurang-kurangnya 2 dari 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif, 1 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan foto rontgen dada menunjukkan gambaran tuberkulosis aktif. Sedangkan TB pulmoner BTA negatif ditentukan dengan pemeriksaan 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA negatif dan foto rontgen dada menunjukkan gambaran tuberkulosis aktif. TB pulmoner BTA Negatif Rontgen Positif dibagi berdasarkan tingkat keparahan penyakitnya, yaitu bentuk berat dan ringan. Bentuk berat bila gambaran foto rontgen dada

memperlihatkan gambaran kerusakan paru yang luas (misalnya proses "*far advanced*" atau millier), dan/atau keadaan umum pasien buruk (Dirjen Binfar Alkes, 2005).

2.1.2 Tuberkulosis Ekstrapulmoner

Tuberkulosis ekstrapulmoner adalah tuberkulosis yang menyerang organ tubuh selain paru, misalnya pleura, selaput otak, selaput jantung (pericardium), kelenjar limfe, tulang, persendian, kulit, usus, ginjal, saluran kencing, alat kelamin, dan lain-lain. TB ekstrapulmoner dibagi berdasarkan pada tingkat keparahan penyakitnya, yaitu TB ekstrapulmoner ringan dan berat. TB ekstrapulmoner ringan misalnya: TB kelenjar limfe, pleuritis eksudativa unilateral, tulang (kecuali tulang belakang), sendi, dan kelenjar adrenal. TB ekstrapulmoner berat misalnya meningitis, millier, perikarditis, peritonitis, pleuritis eksudativa duplex, TB tulang belakang, TB usus, TB saluran kencing dan alat kelamin (Dirjen Binfar Alkes, 2005).

2.2 Etiologi Tuberkulosis

Tuberkulosis disebabkan oleh bakteri *M.tuberculosis*, yang merupakan bakteri anaerob, berbentuk basil dan tidak berspora, serta tahan terhadap asam alkohol setelah pewarnaan dengan *basic fuhsin*. Karena alasan tersebut, bakteri ini disebut sebagai Bakteri Tahan Asam (BTA). Bakteri ini juga merupakan bakteri yang bereplikasi lambat, yaitu sekali setiap 24 jam, berbeda dengan bakteri lain yang replikasinya sekali setiap 20–30 menit. *M. tuberculosis* berkembang di lingkungan yang memiliki kadar oksigen tinggi, seperti di paru, parenkim ginjal, dan ujung pertumbuhan tulang (Kimble, 2009).

2.3 Patofisiologi Tuberkulosis

M. tuberculosis menyebar melalui droplet pernapasan yang disebut dengan droplet nuklei, keluar bersamaan dengan batuk, bersin, dan bicara dari orang yang terinfeksi TB pulmoner maupun laringeal. Droplet yang sangat kecil ini dapat bertahan di udara selama beberapa menit hingga jam setelah dikeluarkan. Jumlah basil yang terkandung dalam droplet, virulensi bakteri, paparan sinar ultraviolet terhadap bakteri, serta ventilasi udara mempengaruhi transmisi bakteri. Masuknya bakteri *M.tuberculosis* ke dalam saluran pernapasan akan menyebabkan infeksi, meskipun demikian, organisme ini dapat menyebar ke beberapa organ selain paru, seperti limfa, pleura, tulang/persendian, atau meninges, dan disebut tuberkulosis ekstrapulmoner (Knechel, 2009).

Seperti yang telah dijelaskan pada definisi, tuberkulosis disebabkan oleh bakteri *M. tuberculosis*, yang berbentuk basil/ silinder, tetapi juga bisa berbentuk benang, dan bersifat aerob. Morfologi kuman adalah berbentuk langsing seperti silinder, akan tetapi bisa juga berbentuk benang. Bakteri ini tahan pada suasana asam dan paparan mineral, oleh karena itu disebut juga sebagai *Acid Fast Bacteria* atau Bakteri Tahan Asam (BTA) (Girsang, 2009).

M. tuberculosis memiliki dinding sel yang mengandung kompleks lipida-glikolipida serta lilin(wax) yang sulit ditembus zat kimia. Umumnya *M. tuberculosis* menyerang paru dan sebagian kecil organ tubuh lain. Kuman ini mempunyai sifat khusus, yakni tahan terhadap asam pada pewarnaan, hal ini dipakai untuk identifikasi dahak secara mikroskopis sehingga disebut sebagai Basil TahanAsam (BTA). *M. tuberculosis* cepat mati dengan matahari langsung, tetapi dapat bertahan hidup pada tempat yang gelap dan lembab. Dalam jaringan tubuh, kuman dapat *dormant* (tertidur sampai beberapa tahun). TB timbul

berdasarkan kemampuannya untuk memperbanyak diri di dalam sel-sel fagosit (Dirjen Binfar Alkes, 2005).

Ketika terhirup, droplet infeksius menempati saluran pernapasan. Sebagian besar dari basilnya melekat pada bagian atas saluran pernapasan, dimana terdapat sel goblet yang mensekresi mukus, yang kemudian akan dikeluarkan dengan bantuan silia dari saluran pernapasan. Sistem pertahanan fisik ini mencegah paparan TB pada manusia. Bakteri yang mampu lolos dari pertahanan mukosiliari ini akan masuk ke alveoli dan langsung diserang oleh makrofag alveolar, sel efektor imun yang paling banyak terdapat pada alveoli. Makrofag yang merupakan anggota dari sistem imun nonspesifik akan membentuk granuloma di sekeliling sel bakteri bersama komplemen untuk melakukan fagositosis. Setelah diselubungi oleh granuloma, sel bakteri tetap melakukan replikasi setiap 25–32 jam sekali. Selanjutnya, enzim proteolitik dan sitokin mulai diproduksi oleh makrofag untuk mendegradasi bakteri. Sitokin yang dilepaskan menarik sel T limfosit untuk mendekati lokasi granuloma. Makrofag kemudian mempresentasikan antigen bakteri ke permukaan sel T. Proses imunologis inisial ini berlangsung selama 2–12 minggu, organisme tetap tumbuh hingga mencapai jumlah tertentu yang dibutuhkan untuk memperoleh respon imun *cell-mediated* yang dapat diuji dengan tes kulit (Knechel, 2009).

Pada orang dengan imunitas sel yang lengkap, langkah pembentukan pertahanan selanjutnya adalah pembentukan granuloma di sekitar bakteri *M.tuberculosis*. Granuloma ini kemudian akan mengeluarkan zat untuk melisis granuloma itu sendiri bersama dengan bakteri *M. tuberculosis* yang ada di dalamnya. Pada orang dengan imunitas rendah, dinding granuloma

kehilangan integritasnya dan basil bakteri mampu mengeluarkan diri dari granuloma lalu menyebar ke alveoli lain serta organ lainnya (Knechel, 2009).

Penularan TB terjadi jika droplet yang infeksius di udara terhirup oleh individu sehat yang kemudian bakteri TB akan mencapai alveoli paru. Pada tahap ini, individu masih tidak menimbulkan gejala/asimtomatis. Kemudian ketika kuman tersebut mencapai paru, maka akan ditangkap oleh makrofag dan dapat menyebar ke seluruh tubuh. Seperti yang telah diuraikan sebelumnya, orang yang terinfeksi kuman TB dapat menjadi simptomatis jika kondisi daya tahan tubuhnya menurun, sedangkan sebagian kuman TB akan *dormant* dan tetap hidup sampai bertahun-tahun dalam tubuh manusia yang dikenal sebagai infeksi TB laten. Seseorang dengan infeksi TB laten tidak memiliki gejala seperti TB aktif dan tidak menular (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012).

2.4 Diagnosis Tuberkulosis

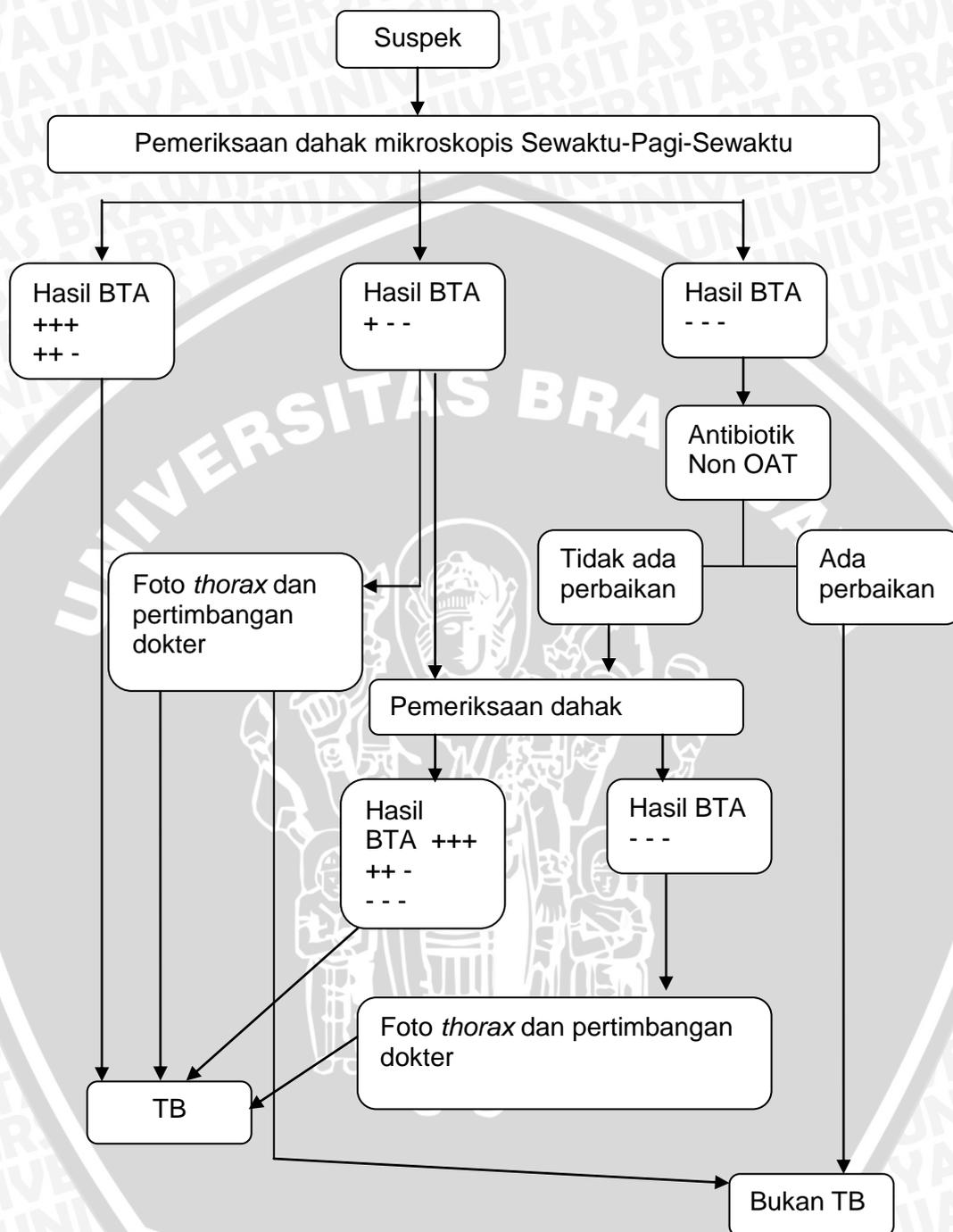
Seseorang dapat dianggap suspek pasien TB pulmoner melalui pengamatan gejala-gejala klinis yaitu batuk berdahak selama 2-3 minggu atau lebih yang dapat diikuti dengan gejala tambahan yaitu dahak bercampur darah, batuk darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, lesu, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, serta demam meriang lebih dari satu bulan. Meskipun demikian, gejala-gejala tersebut diatas dapat dijumpai pula pada penyakit paru selain TB, seperti bronkiektasis, bronkitis kronis, asma, kanker paru, dan lain-lain. Oleh karena itu diperlukan pemeriksaan lanjutan berupa pemeriksaan mikroskopis dahak. Pemeriksaan dahak berfungsi untuk menegakkan diagnosis, menilai keberhasilan pengobatan, dan menentukan

potensi penularan. Pemeriksaan dahak untuk penegakan diagnosis dilakukan dengan mengumpulkan 3 spesimen dahak berlabel Sewaktu-Pagi-Sewaktu (SPS) yang dikumpulkan dalam dua hari kunjungan yang berurutan. Pada hari pertama, suspek diperiksa untuk 1 spesimen dahak yaitu Sewaktu (S). Dahak dikumpulkan pada saat suspek TB datang berkunjung pertama kali. Pada saat pulang, suspek membawa sebuah pot dahak untuk mengumpulkan dahak pagi pada hari kedua. Pot diberi label P (Pagi) yang berisi dahak yang dikumpulkan di rumah pada pagi hari kedua, segera setelah bangun tidur. Pot dibawa dan diserahkan sendiri kepada petugas di UPK (Unit Pelayanan Kesehatan). Pot ketiga berlabel sewaktu (S) yang kedua berisi dahak yang dikumpulkan di UPK pada hari kedua, saat menyerahkan dahak pagi (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012).

Seperti yang dapat dilihat pada gambar 2.1, diagnosis TB pulmoner ditegakkan dengan pemeriksaan dahak Sewaktu-Pagi-Sewaktu sebelumnya, yang mana terdapat BTA (Basil Tahan Asam) positif. Penemuan BTA ini merupakan pemeriksaan utama untuk menegakkan diagnosis TB pulmoner. Jika ditemukan BTA positif pada ≥ 2 pot dahak, maka suspek dapat didiagnosis menderita TB pulmoner. Kemudian selanjutnya dapat dilakukan foto *thorax*, pemeriksaan biakan, dan kepekaan. Pada sebagian besar TB pulmoner, diagnosis terutama ditegakkan dengan pemeriksaan dahak secara mikroskopis dan tidak memerlukan foto *thorax*. Namun pada kondisi tertentu pemeriksaan foto toraks perlu dilakukan sesuai dengan indikasi sebagai berikut (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012):

- Hanya 1 dari 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif. Pada kasus ini pemeriksaan foto *thorax* dada diperlukan untuk mendukung diagnosis TB pulmoner BTA positif (lihat bagan alur gambar 2.1).
- Ketiga spesimen dahak hasilnya tetap negatif setelah 3 spesimen dahak SPS pada pemeriksaan sebelumnya hasilnya BTA negatif dan tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotika non OAT (lihat bagan alur gambar 2.1).
- Pasien tersebut diduga mengalami komplikasi sesak nafas berat yang memerlukan penanganan khusus (seperti: *pneumothorax*, pleuritis eksudativa, efusi perikarditis atau efusi pleural) dan pasien yang mengalami batuk darah berat (untuk menyingkirkan bronkiektasis atau aspergiloma).





Gambar 2.1 Alur Diagnosis TB (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012)

2.5 Manifestasi Klinis Tuberkulosis

Manifestasi klinis yang muncul pada pasien yang terinfeksi *M. tuberculosis* berbeda-beda, tergantung pada kondisi dan status imunitas pasien. Hal ini yang menyebabkan tuberkulosis dapat dikategorikan menjadi 4 tahapan, yaitu infeksi awal, infeksi progresif primer awal, infeksi progresif primer laten, dan fase laten. Pada fase infeksi awal, dapat muncul gejala maupun tidak, demam, limfadenopati paratrakeal, atau sesak napas. Infeksi yang terjadi pada fase ini masih subklinis dan belum tentu berkembang menjadi penyakit yang aktif (Knechel, 2009).

- Pada fase infeksi progresif primer awal, terjadi inflamasi pada jaringan, gejala nonspesifik mulai muncul, seperti nyeri otot, lelah, penurunan berat badan, demam, batuk tidak berdahak, dan hapusan sputum masih negatif untuk *Mycobacterium*.
- Pada fase infeksi progresif primer laten akan muncul batuk berdahak, penurunan berat badan dan nafsu makan, anemia, kultur sputum menunjukkan positif, tetapi radiografi menunjukkan hasil normal.
- Pada fase laten, *Mycobacterium* berada di dalam tubuh, tidak ada tanda dan gejala yang muncul, pasien tidak merasa sakit, pada radiografi terdapat lesi kalsifikasi yang berkembang menjadi fibrosis, sehingga tampak pada radiografi, infeksi dapat muncul kembali dan aktif jika pasien dalam kondisi immunosupresi.

2.6 Terapi Tuberkulosis

Pengobatan TB bertujuan untuk menyembuhkan pasien, mencegah kematian, mencegah kekambuhan, memutuskan rantai penularan, dan

mencegah terjadinya resistensi kuman terhadap OAT. Isoniazid (INH), Rifampicin (R), Pirazinamide (Z), Streptomycin (S), dan Ethambutol (E) adalah obat antibiotik yang menjadi lini pertama dalam mengatasi infeksi tuberkulosis (dapat sdlihat di tabel 2.1). Sedangkan untuk lini kedua yaitu menggunakan Kanamisin, Amikasin, Kuinolon, Amoksisilin+asam klavulanat (masih dalam penelitian), Kapreomisin, Sikloserin, Paraamino Asam Salisilat (PAS), derivat Rifampisin dan Isoniazid, serta Thionamides (Ethionamide dan Prothionamide) (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2006). Pengobatan tuberkulosis menggunakan antibiotik lebih dari satu golongan untuk meningkatkan efektivitas terapi karena bekerja dengan mekanisme yang berbeda serta menurunkan risiko resistensi terhadap antibiotik (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2011).

Tabel 2.1 Dosis OAT Lini Pertama yang Dianjurkan Sesuai dengan Berat Badan (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2006)

Obat	Dosis (Mg/Kg BB/Hari)	Dosis yg dianjurkan		Dosis Maks (mg)	Dosis (mg) / berat badan (kg)		
		Harian (mg/kgBB/hari)	Intermitten (mg/Kg/BB/kali)		< 40	40-60	>60
R	8-12	10	10	600	300	450	600
H	4-6	5	10	300	150	300	450
Z	20-30	25	35	-	750	1000	1500
E	15-20	15	30	-	750	1000	1500
S	15-18	15	15	1000	Sesuai BB	750	1000

Keterangan:

R = Rifampisin

H = Isoniazid

Z = Pirazinamid

E = Ethambutol

S = Streptomisin

Bentuk kemasan antituberkulosis lini pertama ini tersedia dalam 2 jenis kemasan, yaitu obat tunggal, yang mana obat disajikan secara terpisah, masing-masing INH, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol. Sedangkan untuk obat dengan kemasan kombinasi dosis tetap (*Fixed Dose Combination*–FDC), ini terdiri dari 3 atau 4 obat dalam satu tablet yaitu untuk fase intensif berisi RHZE (Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamid, dan Ethambutol) atau RHZ saja, fase lanjutan umumnya hanya menggunakan KDT berisi RH (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2006). Pengobatan tuberkulosis dilakukan dengan prinsip-prinsip sebagai berikut:

- OAT harus diberikan dalam bentuk kombinasi beberapa jenis obat, dalam jumlah cukup dan dosis tepat sesuai dengan kategori pengobatan. Jangan gunakan OAT tunggal (monoterapi). Pemakaian OAT-Kombinasi dosis tetap (OAT – KDT) lebih menguntungkan dan sangat dianjurkan.
- Untuk menjamin kepatuhan pasien menelan obat, dilakukan pengawasan langsung (DOT = *Directly Observed Treatment*) oleh seorang Pengawas Menelan Obat (PMO).
- Pengobatan TB diberikan dalam 2 tahap, yaitu tahap intensif dan lanjutan. Pada tahap intensif (awal) pasien mendapat obat setiap hari dan perlu diawasi secara langsung untuk mencegah terjadinya resistensi obat.

Bila pengobatan tahap intensif tersebut diberikan secara tepat, biasanya pasien menular menjadi tidak menular dalam kurun waktu 2 minggu. Sebagian besar pasien TB BTA positif menjadi BTA negatif (konversi) dalam 2 bulan. Pada tahap lanjutan pasien mendapat jenis obat lebih sedikit, namun dalam jangka waktu yang lebih lama tahap lanjutan penting untuk membunuh kuman persisten

sehingga mencegah terjadinya kekambuhan (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2011).

WHO sangat menganjurkan pemakaian OAT-KDT karena beberapa keunggulan dan keuntungannya dibandingkan dengan OAT dalam bentuk lepas. Keuntungannya antara lain (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2011):

- a) Mengurangi kesalahan persepsian karena jenis OAT sudah dalam satu kombinasi tetap dan dosis OAT mudah disesuaikan dengan berat badan pasien.
- b) Dengan jumlah tablet yang lebih sedikit maka akan lebih mudah pemberiannya dan meningkatkan penerimaan pasien sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien.
- c) Dengan kombinasi yang tetap, walaupun tanpa diawasi, maka pasien tidak bisa memilih jenis obat tertentu yang akan ditelan.
- d) Dari aspek manajemen logistik, OAT-KDT akan lebih mudah pengelolaannya dan lebih murah pembiayaannya.

Selain itu menurut PDPI, kemasan KDT juga menguntungkan bagi klinisi yaitu penatalaksanaannya sederhana dengan kesalahan pembuatan resep yang minimal, peningkatan kepatuhan tenaga kesehatan terhadap penatalaksanaan yang benar dan standar, dan menurunkan risiko penyalahgunaan obat tunggal dan MDR akibat penurunan penggunaan monoterapi. Berikut dosis dan jumlah tablet yang digunakan dalam pengobatan dengan kemasan KDT:

Tabel 2.2 Dosis Obat Antituberkulosis Kombinasi Dosis Tetap (KDT) (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2006).

BB	Fase intensif			Fase lanjutan	
	2 bulan			4 bulan	
	Harian (mg)	Harian (mg)	3x/minggu (mg)	Harian (mg)	3x/minggu (mg)
	RHZE 150/75/400/275	RHZ 150/75/400	RHZ 150/150/500	RH 150/75	RH 150/150
30-37	2	2	2	2	2
38-54	3	3	3	3	3
55-70	4	4	4	4	4
>71	5	5	5	5	5

Beberapa hal yang mungkin terjadi dan perlu diantisipasi dalam pelaksanaan pemakaian OAT-KDT (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2011) :

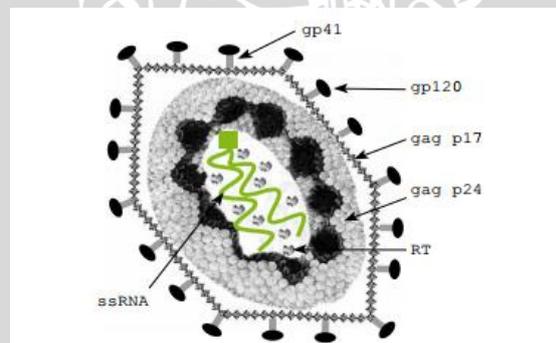
- a) Salah persepsi, petugas akan menganggap dengan OAT-KDT, kepatuhan pasien dalam menelan obat akan terjadi secara otomatis, karenanya pengawasan minum obat tidak diperlukan lagi. Tanpa jaminan mutu obat, maka bioavailabilitas obat, khususnya Rifampisin akan berkurang.
- b) Jika kesalahan peresepan benar terjadi dalam OAT-KDT, maka akan terjadi kelebihan dosis pada semua jenis OAT dengan risiko toksisitas atau kekurangan dosis (*sub-inhibitory concentration*) yang memudahkan berkembangnya resistensi obat.
- c) Bila terjadi efek samping sulit menentukan OAT manayang merupakan penyebabnya. Karena kemasan OAT-KDT untuk kategori-1 dan kategori-3 yang ada pada saat ini tidak berbeda maka dapat menurunkan nilai pentingnya pemeriksaan dahak mikroskopis bagi petugas.

- d) Pemakaian OAT-KDT tidak berarti mengganti atau meniadakan tatalaksana standar dan pengawasan menelan obat.

2.7 Infeksi HIV

2.7.1 HIV (*Human Immunodeficiency Virus*)

HIV adalah virus yang termasuk ke dalam famili *Retroviridae*, subfamili *Lentivirinae* dan termasuk ke dalam genus *Lentivirus* (Vogt, 1997). Struktur dari HIV mengikuti pola tipikal famili retrovirus, yang memiliki dua untai RNA HIV dan tiap untai memiliki satu kopi dari 9 gen virus. Kapsidnya dikelilingi oleh lapisan membran *lipid bilayer* yang disebut *viral envelope*, lapisan ini berfungsi untuk melekatkan protein sel inang. Masing-masing sub unit *viral envelope* mengandung dua protein membran non-kovalen yaitu glikoprotein 120 (gp 120) dan glikoprotein 41 (gp 41) sebagai protein luaryang berfungsi untuk mengaitkan kompleks glikoprotein ke permukaan virion (Xhilaga, 2009).



Gambar 2.2 Struktur Genomik *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) (Xhilaga, 2009).

Virus HIV memiliki dua subtipe, yaitu HIV-1 dan HIV-2. Keduanya memiliki banyak kesamaan termasuk dalam susunan genetik dasarnya, cara transmisi, jalur replikasi intraseluler, dan konsekuensi klinisnya yang sama-sama menyebabkan AIDS. Akan tetapi, HIV-2 memiliki kemampuan transmisi yang lebih rendah dan progresi yang lebih lambat untuk menjadi AIDS. Penyebab

yang membedakan hal ini masih belum dapat dipastikan. Dari sisi epidemiologinya, HIV-2 merupakan kasus infeksi HIV yang paling banyak ditemui di Afrika Barat, sedangkan HIV-1 meluas ke berbagai belahan dunia. Perbedaan yang signifikan dari kedua subtipe ini adalah dampak infeksi virus ke sistem imun, antara lain respon seluler untuk HIV-2 lebih polifungsional dan menghasilkan lebih banyak IL-2 dibandingkan dengan infeksi oleh HIV-1. Respon imun terhadap HIV-2 tampak lebih kuat dalam melawan progresivitas infeksi HIV (Nyamweya, 2013).

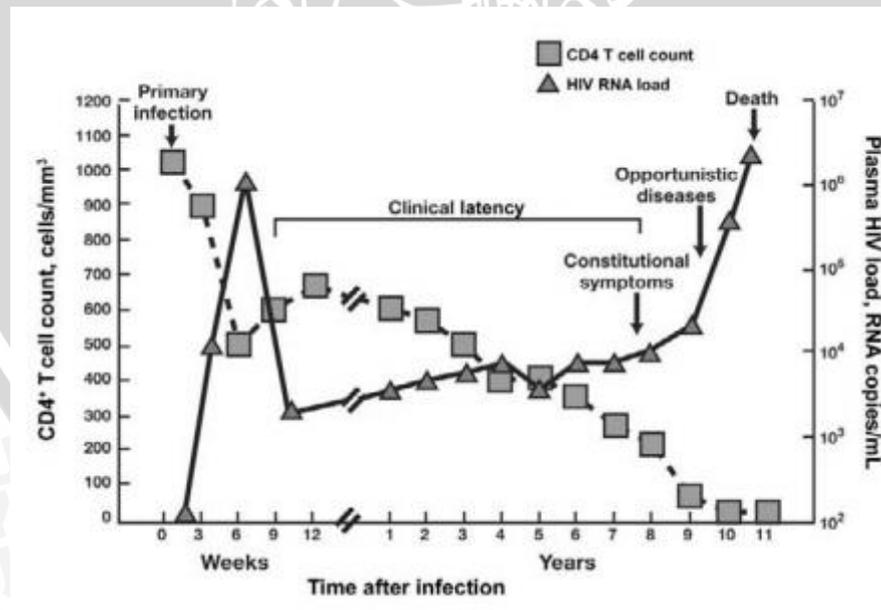
2.7.2 Epidemiologi Infeksi HIV

Diperkirakan pada tahun 2012, penduduk Indonesia yang terjangkit infeksi HIV sekitar 0,25% dari total jumlah penduduk Indonesia sebanyak 247 juta jiwa. Sedangkan kematian akibat AIDS mencapai 4,43% dari total pasien pada tahun 2012, yaitu sekitar 27 ribu jiwa (UNAIDS, 2012).

2.7.3 Patogenesis Infeksi HIV

Secara luas, HIV paling sering ditransmisikan melalui aktivitas seksual atau pertukaran cairan tubuh lainnya seperti darah, baik dari luka maupun kontak intravaskuler, dan sel dendritik yang terletak pada permukaan mukosa dari daerah yang terlibat memainkan peran penting dalam awal infeksi HIV. Sel ini berikatan dengan afinitas tinggi ke *envelope* gp120 virus dan dapat menahan partikel infeksius selama beberapa hari, sehingga hal ini memfasilitasi presentasi virus ke sel yang rentan (Fauci, 2007). Siklus replikasi HIV pada sel target dimulai ketika dua molekul pada *viral envelope*, gp120 dan gp41 membentuk tanduk untuk melekat pada sel target. Kemudian gp120 akan

berikatan ke membran sel dengan ikatan ke reseptor CD4+. Interaksi selanjutnya adalah antara virus dan ko-reseptor kemokin(CCR5 dan CXCR4) yang memicu perubahan konformasi sel. Kemudian virus akan merilis inti virusnya ke dalam sitoplasma sel. Setelah inti terpasang, genom virus akan ditranskripsikan terbalik ke dalam DNA oleh virus dengan bantuan enzim *reverse transcriptase*. Pada pertengahan infeksi, protein integrase virus bersama dengan enzim DNA repair memasukkan genom virus ke dalam *genrich* kemudian bertranskripsi aktif melalui DNA kromosomal sel inang. Sebuah faktor integrase ikatan , LEDGF/p57 (*lens epithelium-derived growth factor*) memfasilitasi integrasi, yang merubah sel inang menjadi produsen virus yang potensial (Simon et al, 2006). Kemudian akan terjadi persebaran dan peningkatan *viral load* (jumlah virus) hingga ke organ limfoid, utamanya pada jaringan limfoid pada usus dan dapat digunakan sebagai pertanda infeksi HIV persisten dan kronik muncul, digambarkan pada grafik gambar 2.3 dibawah:



Gambar 2.3 Grafik Perkiraan Jumlah CD4 dan *Viral Load* pada Pasien Infeksi Primer HIV (Fauci, 2007).

Meskipun respon imun seluler dan humoral yang kuat dalam melawan infeksi primer HIV, virus akan berhasil terhindar dari pembersihan oleh sistem imun, sehingga sekali infeksi terjadi, virus tidak akan pernah meninggalkan tubuh pasien secara keseluruhan (Fauci, 2007).

2.7.4 Stadium Infeksi HIV

Secara umum, pada orang dewasa, terdapat penggolongan stadium penyakit infeksi HIV untuk menggambarkan keparahan penyakit yang disusun oleh WHO. Stadium penyakit ini terdiri atas 4 golongan, yaitu stadium 1, 2, 3, dan 4 yang berurutan dari asimtomatis hingga AIDS. Pasien akan dimasukkan ke dalam stadium jika memiliki paling sedikit 1 kondisi klinis pada kriteria stadium tersebut.

- **Stadium 1** : pasien yang asimtomatis atau memiliki limfadenopati umum persisten (limfadenopati pada sedikitnya 2 bagian, tidak termasuk bagian inguinal, selama lebih dari 6 bulan) dikategorikan ke dalam stadium 1, dimana mereka akan menempatnya selama beberapa tahun.
- **Stadium 2** : pada awal infeksi HIV, pasien akan mengalami beberapa manifestasi klinis. Penemuan gejala klinis yang termasuk ke dalam stadium 2 yaitu kehilangan sedikitnya 10% dari berat badan dan kekambuhan infeksi pernapasan (seperti sinusitis, bronkitis, otitis media, dan faringitis), dan juga penyakit yang menyerang dermatologi termasuk *herpes zoster*, ruam, *angular cheilitis*, kekambuhan ulserasi oral, erupsi pruritus papuler, *dermatitis seborrhoeic*, dan jamur kuku.
- **Stadium 3** : seiring dengan progresivitas penyakit, manifestasi klinis tambahan juga dapat muncul. Yang meliputi stadium 3 yaitu kehilangan

>10% berat badan, diare kronik >1 bulan yang tidak diketahui penyebabnya, tuberkulosis pulmoner, dan infeksi bakteri sistemik termasuk *pneumonia*, *pyelonefritis*, *emphyema*, *pyomyositis*, *meningitis*, infeksi tulang dan sendi, dan bakteremia. Kemudian kondisi pada lapisan mukosa, seperti *candidiasis oral*, leukoplakia, *stomatitis* nekrosis akut, *gingivitis*, *periodontitis*, dapat pula muncul pada stadium ini.

- **Stadium 4** : stadium ini adalah stadium simtomatis yang memiliki tingkat keparahan penyakit paling tinggi, yaitu mulainya AIDS yang menyebabkan berbagai infeksi oportunistik dan kerusakan organ. *Pneumocystis pneumonia* (PCP), *wasting syndrome*, kekambuhan bakterial *pneumonia*, tuberkulosis ekstrapulmoner, ensefalopati HIV, *toxoplasmosis* sistem saraf pusat, infeksi *herpes simplex* orolabial kronik (>1 bulan), *esophageal candidiasis*, dan sarkoma Kaposi.

Kondisi lain yang menjadi pertimbangan pasien untuk memasuki stadium tertentu yaitu kondisi infeksi *cytomegalovirus* (CMV) yang menyerang retina atau infeksi organ selain liver, limfa, atau nodus limfatik. Selain itu *cryptococcosis* ekstrapulmoner, mikosis (misal *coccidiomycosis*, *penicilliosis*, *histoplasmosis*), *cryptosporidiosis*, *isosporiasis*, infeksi bakteri nontuberkulosis yang menyebar, candida pulmoner, infeksi *herpes simplex* viseral, fistula rektal, limfoma nonHodgkin, *progressive multifocal leukoencephalopathy* (PML), dan kardiomiopati atau nefropati yang disebabkan oleh HIV juga dapat menjadi kondisi yang muncul seiring dengan progresivitas penyakit infeksi HIV, serta memerlukan uji konfirmasi lebih lanjut (Weinberg, 2010).

2.7.5 Terapi Infeksi HIV

Setelah didiagnosis menderita infeksi HIV, maka pasien harus memulai terapi menggunakan ARV, akan tetapi, sebelumnya diperlukan konseling kepada pasien karena penggunaan ARV ini adalah seumur hidup. Juga perlu diketahui kepatuhan pasien menggunakan obat dengan cara memberi terapi PPK (Pengobatan Pencegahan Kotrimoksazol), terapi PPK ini juga berfungsi untuk mencegah terjadinya infeksi oportunistik pada pasien terutama jika kadar CD4 nya <200 sel/mm³. Tujuan terapi dari ARV adalah menekan *viral load* <50 kopi/mL, mengembalikan fungsi imun yang diketahui dari peningkatan CD4, pencegahan penularan, pencegahan resistensi terhadap antiretroviral, dan meningkatkan kualitas hidup pasien (Bartlett, 2013).

2.7.5.1 Pengobatan Pencegahan Kotrimoksazol (PPK)

Terapi pengobatan pencegahan kotrimoksazol (PPK) terdiri atas sulfametoksazol dan trimetoprim yang dikombinasikan. Terdapat dua macam PPK, yaitu profilaksis primer dan profilaksis sekunder. Profilaksis primer diberikan dengan tujuan mencegah infeksi oportunistik yang belum pernah diderita pasien, sedangkan profilaksis sekunder bertujuan mencegah keberulangan infeksi pada pasien HIV. Terapi PPK ini diutamakan pada pasien dengan stadium klinis 2, 3, dan 4, dimana telah terdapat gejala karena infeksi, termasuk perempuan hamil dan menyusui. Walaupun secara teori kotrimoksazol dapat menimbulkan kelainan kongenital, tetapi karena risiko yang mengancam jiwa pada ibu hamil dengan jumlah CD4 yang rendah (<200) atau gejala klinis supresi imun (stadium klinis 2, 3 atau

4), maka perempuan yang memerlukan kotrimoksazol dan kemudian hamil harus melanjutkan profilaksis kotrimoksazol.

Dosis PPK yang digunakan adalah 960 mg/hari dengan dosis tunggal untuk pasien yang tidak tersedia keterangan jumlah sel CD4 dan dinyatakan HIV positif, pada pasien ini, terapi akan dihentikan setelah 2 tahun jika mendapatkan ARV. Dosis yang sama juga digunakan pada pasien yang jumlah CD4 <200 sel/mm³ dan akan dihentikan bila jumlah sel CD4 naik >200 sel/mm³ pada pemeriksaan dua kali interval 6 bulan berturut-turut jika mendapatkan ARV. Dosis trimetoprim sebesar 8 – 10 mg/kgBB dengan dosis tunggal digunakan pada pasien bayi yang lahir dari ibu HIV positif berusia 6 minggu, terapi ini dihentikan pada usia 18 bulan dengan hasil tes HIV negatif, jika tes positif maka dihentikan pada usia 18 bulan jika mendapatkan terapi ARV (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2011).

Penyakit infeksi oportunistik yang dapat dicegah dengan PPK yaitu pneumonia pneumocystis jirovecii, abses otak toksoplasmosis, pneumonia yang disebabkan oleh *S.pneumoniae*, infeksi *Isospora belli*, infeksi *Salmonella sp.*, dan malaria (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012). Meskipun demikian, terapi PPK ini juga memiliki efek samping yaitu mual, muntah, rash/alergi, penurunan kadar hemoglobin yang ditandai kulit pucat, dan jaundice (WHO, 2007).

2.7.5.2 Terapi Antiretroviral

Dalam pengobatan menggunakan ARV menerapkan beberapa prinsip, yaitu paduan obat ARV harus menggunakan 3 jenis obat yang terserap dan berada dalam dosis terapeutik, hal ini bertujuan untuk

menjamin efektivitas penggunaan obat. Kemudian, membantu pasien agar patuh minum obat antara lain dengan mendekatkan akses pelayanan ARV, serta menjaga kesinambungan ketersediaan obat ARV dengan menerapkan manajemen logistik yang baik.

Terdapat beberapa pilihan terapi ARV dengan beberapa golongan yang bekerja dengan mekanisme yang berbeda, yaitu:

- Bekerja dengan menghambat masuknya virus/ *entry*: ARV golongan *CD4 binding inhibitor* (Pro-542, BMS-378806, dan TNX-355), golongan *CCR5 binding inhibitor* (Maraviroc, Vioriviroc, Aplaviroc, Pro-140), golongan *Fusion inhibitor* (Envuvirtide, T-1249, 5-helix).
- Bekerja pada *reverse transcription* yaitu NRTI (Abacavir, Didanosine, Emtricitabine, Entecavir, Lamivudine, Stavudine, dan sebagainya) dan golongan NNRTI (Delavirdine, Efavirenz, Nevirapine, Ripivirine, dan sebagainya).
- Bekerja pada integrasi protein yaitu Elvitegravir, Raltegravir, GSK-1349572, dan MK-2048.
- Bekerja pada transkripsi yaitu ALX40-4C, CGP64222, L50, RNAi, dan DRB.
- Bekerja pada perakitan virus dan produksi yaitu Bevirimat dan Vivecon
- Bekerja pada *protease processing* yaitu Atazanavir, Darunavir, Ritonavir, Lopinavir, Nelfinavir, Saquinavir, dan sebagainya (Arts, 2012).

Terapi ARV yang dianjurkan oleh pemerintah adalah paduan antara 2 NRTI dan 1 NNRTI. Kombinasi ini diberikan karena merupakan kombinasi yang menghasilkan supresi *viral load* paling baik dan meningkatkan CD4 pada pasien yang masih belum pernah menerima terapi

ARV. Penggunaan tunggal / monoterapi ARV tidak dianjurkan karena dapat meningkatkan risiko resistensi antivirus dan supresi *viral load* yang tidak adekuat. Tiga kombinasi ARV terbukti lebih baik dibandingkan hanya dengan dua kombinasi ARV (Arts, 2012). Kombinasi dari 2 NRTI dan 1 NNRTI sebagai dasar terapi bagi pasien infeksi HIV yang *naive* memiliki banyak keuntungan, yaitu mudah ditoleransi, tidak terjadi interaksi yang signifikan dengan makanan, efikasinya tinggi, dan kedua golongan berinteraksi secara sinergis dalam farmakodinamik dan farmakokinetiknya, sehingga menghasilkan perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan monoterapi dan pemberian 1NRTI dan 1NNRTI saja (Gallant, 2006 dan King, 2002). Berikut paduan yang dianjurkan dari golongan tersebut:

Tabel 2.3 Paduan ARV bagi Pasien Infeksi HIV Kombinasi 2NRTI dan 1NNRTI (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2011)

AZT + 3TC + NVP	(Zidovudine + Lamivudine + Nevirapine)	Atau
AZT + 3TC + EFV	(Zidovudine + Lamivudine + Efavirenz)	Atau
TDF + 3TC + (atau FTC) + NVP	(Tenofovir + Lamivudine (atau Emtricitabine) + Nevirapine)	Atau
TDF + 3TC + (atau FTC) + EFV	(Tenofovir + Lamivudine (atau Emtricitabine) + Efavirenz)	

Nevirapine digunakan dengan dosis awal 200 mg/ hari selama 14 hari pertama dengan paduan bersama AZT atau TDF + 3TC, kemudian bila tidak terdapat tanda toksisitas hati maka dosis dinaikkan menjadi 200 mg tiap 12 jam pada hari ke-15 dan seterusnya. Titrasi dosis ini harus dilakukan kembali bila penghentian nevirapine >14 hari.

Pemberian triple NRTI dapat digunakan jika pasien dalam keadaan khusus dan tidak dapat menggunakan NNRTI, misalnya pada pasien ko-infeksi TB-HIV, terkait dengan interaksi dengan Rifampisin; Ibu hamil, terkait dengan kehamilan dan ko-infeksi TB-HIV; hepatitis, terkait dengan efek hepatotoksik karena NVP/EFV/PI. Penggunaan *triple* NRTI hanya untuk 3 bulan lamanya, karena supresi virologinya kurang kuat. Paduan yang dianjurkan untuk *triple* NRTI ini adalah AZT + 3TC + TDF. Pada pasien HIV yang belum pernah mendapatkan terapi (*naive* ARV), maka paduan lini pertamanya adalah sebagai berikut:

Tabel 2.4 Panduan Lini Pertama ARV (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2011)

Populasi Target	Pilihan yang Direkomendasikan	Catatan
Dewasa dan anak	AZT atau TDF + 3TC (atau FTC) + EFV atau NVP	Merupakan pilihan paduan yang sesuai untuk sebagian besar pasien. Gunakan FDC jika tersedia
Perempuan Hamil	AZT + 3TC + EFV atau NVP	Tidak boleh menggunakan EFV pada trimester pertama. TDF bisa merupakan pilihan
Ko-Infeksi HIV/TB	AZT atau TDF + 3TC (FTC) + EFV	Mulai terapi ARV segera setelah terapi TB dapat ditoleransi (antara 2 minggu hingga 8 minggu). Gunakan NVP atau triple NRTI bila EFV tidak dapat digunakan
Ko-infeksi HIV/Hepatitis B kronik aktif	TDF + 3TC (FTC) + EFV atau NVP	Pertimbangkan pemeriksaan HBsAg terutama bila TDF merupakan paduan lini pertama. Diperlukan penggunaan 2 ARV yang memiliki aktivitas anti-HBV

Paduan ARV yang tidak dianjurkan adalah:

Tabel 2.5 Paduan ARV yang Tidak Direkomendasikan (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2011)

Paduan ARV	Alasan tidak dianjurkan
Mono atau dual terapi untuk pengobatan infeksi HIV kronis d4T + AZT	Cepat menimbulkan resistensi
d4T + ddl	Antagonis (menurunkan khasiat kedua obat) Toksisitas tumpang tindih (pankreatitis, hepatitis dan lipoatrofi) Pernah dilaporkan kematian pada ibu hamil
3TC + FTC	Bisa saling menggantikan tapi tidak boleh digunakan secara bersamaan
TDF + 3TC + ABC atau TDF + 3TC + ddl	Paduan tersebut meningkatkan mutasi K65R dan terkait dengan seringnya kegagalan virologi secara dini
TDF + ddl + NNRTI manapun	Seringnya kegagalan virologi secara dini

2.7.6 Infeksi Oportunistik pada Pasien Infeksi HIV

Pada pasien infeksi HIV, akan sangat mudah terjadi infeksi bakteri, jamur, maupun virus disebabkan karena sistem imunitas tubuh tidak cukup baik untuk menangani infeksi tersebut sehingga akan menimbulkan gejala/ manifestasi klinis. Berikut beberapa infeksi oportunistik pada pasien infeksi HIV yang sering terjadi:

Tabel 2.6 Infeksi Oportunistik pada Infeksi HIV (Kaplan, 2009 dan Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2011).

Infeksi oportunistik	Manifestasi klinis	Terapi
<i>Pneumocystis pneumonia</i> (PCP)	Dyspnea, batuk produktif, demam, nyeri dada yang memburuk selama beberapa hari atau minggu.	Kotrimoksazol dosis tinggi (15 mg TMP + 75 mg SMZ) dibagi dalam 4 dosis Kotrimoksazol 480 mg, 2 tablet 4 kali sehari untuk BB < 40 kg dan 3 tablet 4 kali sehari untuk BB > 40 kg selama 21 Hari Terapi alternatif Klindamisin 600 mg IV atau 450 mg oral 3 kali sehari + primakuin 15 mg oral sekali sehari selama 21 hari bila pasien alergi terhadap sulfa
<i>Candidiasis mucutaneous</i>	Terdapat plak serupa lesi yang berwarna putih pada bukal atau mukosa orofaringeal atau permukaan lidah. Pada esofageal akan muncul gejala odinofagia, dan rasa tidak nyaman pada tenggorokan. Pada vulvovaginal akan muncul sekret vaginal yang disertai dengan rasa terbakar dan gatal.	Oral fluconazole 200 mg/hari atau Itrakonazole 400 mg/hari atau ketokonazole 200 mg selama 14 hari. Tablet Nistatin 100.000IU dihisap setiap 4 jam selama 7 hari atau Nistatin vaginal 100.000IU/ hari selama 7 hari.
Kriptokokosis	Meningitis subakut atau meningoencephalitis dengan demam, malaise, dan nyeri kepla, kaku, fotofobia, lemah, peningkatan tekanan intrakranial.	Amfoterisin B IV (0,7 mg/ kg/ hari) selama 2 minggu diikuti dengan flukonasol 400 mg perhari selama 8-10 minggu. Terapi alternatif Flukonasol 400-800 mg per hari selama 8 – 12 minggu Terapi rumatan: itrakonasol 200 mg/hari atau flukonasol 200 mg/ hari

Infeksi oportunistik	Manifestasi klinis	Terapi
Toksoplasmosis cerebral	Sakit kepala Pusing Demam Defisit nerologis fokal Kejang	Terapi pilihan Pirimetamin dosis awal: 100 mg, diikuti dengan 50 mg perhari + klindamisin 4 X 600 mg Asam folinat 15 mg setiap 2 hari bila tersedia terapi selama 6 minggu Terapi rumatan Pirimetamin 25 mg / hari + klindamisin 600mg
Herpes simpleks	Prodrome pada daerah sensori, lesi yang berupa papula, pada bibir (HSV-1), lesi pada genital (HSV-2), nyeri, gatal pada daerah lesi	Biasanya sembuh sendiri dan tidak perlu terapi perawatan lesi, dengan gentian violet atau larutan klorheksidin. Bila ada indikasi dapat diberi asiklovir 5X200 mg atau 3X400 mg selama 7 hari.
Herpes zoster	Muncul kemerahan/ <i>rash</i> pada kepala, leher, badan, dan ekstremitas, yang akan berkembang menjadi vesikula, pustula, vesikel berair	Perawatan lesi, dengan gentian violet atau larutan klorheksidin. Asiklovir 5 X 800 mg selama 7 hari, diberikan dalam 72 jam sejak timbulnya erupsi vesikel. Famsiklovirdan valasiklovir sebagai alternatif
Tuberkulosis	Batuk >3 minggu, demam, penurunan berat badan dengan cepat, kelelahan	Terapi dengan OAT

Infeksi oportunistik	Manifestasi klinis	Terapi
<i>Mycobacterium avium complex</i>	Demam, keringat saat malam hari, penurunan berat badan, nyeri otot, diare, nyeri perut	Terapi pilihan Azitromisin 1 X 500 mg atau Klaritromisin 2 X 500 mg + etambutol 15 mg/kg/ hari. Bila infeksi berat dapat ditambah obat ketiga seperti levofloxacin 1X500mg (atau Ciprofloxacin 2X500mg) Keadaan akan membaik dengan terapi ARV Terapi rumatan Klaritromisin 2X500 mg atau azitromisin 1X500 mg + etambutol 15 mg/kg/ hari
Kriptosporidiosis	Diare berair tanpa darah, mual, muntah, kram abdominal, demam	Terapi dengan ARV

2.8 Ko-infeksi Tuberkulosis HIV

Peningkatan jumlah pasien HIV turut meningkatkan epidemi tuberkulosis. Seperti yang diketahui, HIV merupakan kondisi yang efektif untuk memunculkan TB aktif, baik pada pasien dengan infeksi laten TB maupun yang baru terinfeksi TB. Sekitar 60% pasien HIV yang telah terkonfirmasi, menderita infeksi oportunistik TB, sedangkan pada orang tanpa HIV peluang untuk menderita TB aktif hanya sebesar 10%. Kondisi TB-HIV juga berperan dalam penularan infeksi TB kepada orang lain disekitarnya, baik yang dengan infeksi HIV maupun tidak. TB dapat terjadi pada tahap awal infeksi HIV ketika jumlah CD4 masih >200 sel/ μ L. Kebanyakan kasus HIV dengan TB memperlihatkan gejala klinis TB pulmoner yang khas, dengan meningkatnya supresi imun terkait HIV maka gejala klinis TB tersebut berubah dan lebih sulit untuk didiagnosis. Kemudian kemungkinan besar akan terjadi peningkatan kasus TB pulmoner dengan Basil

Tahan Asam (BTA) negatif atau ekstrapulmoner. Infeksi TB pada HIV juga akan memberikan beban tambahan kepada ODHA karena mampu menyebabkan percepatan supresi imun, menambah morbiditas dan meningkatkan risiko mortalitas, serta kesulitan diagnosis TB pada HIV karena gejala klinis yang berbeda (Lubis, 2007).

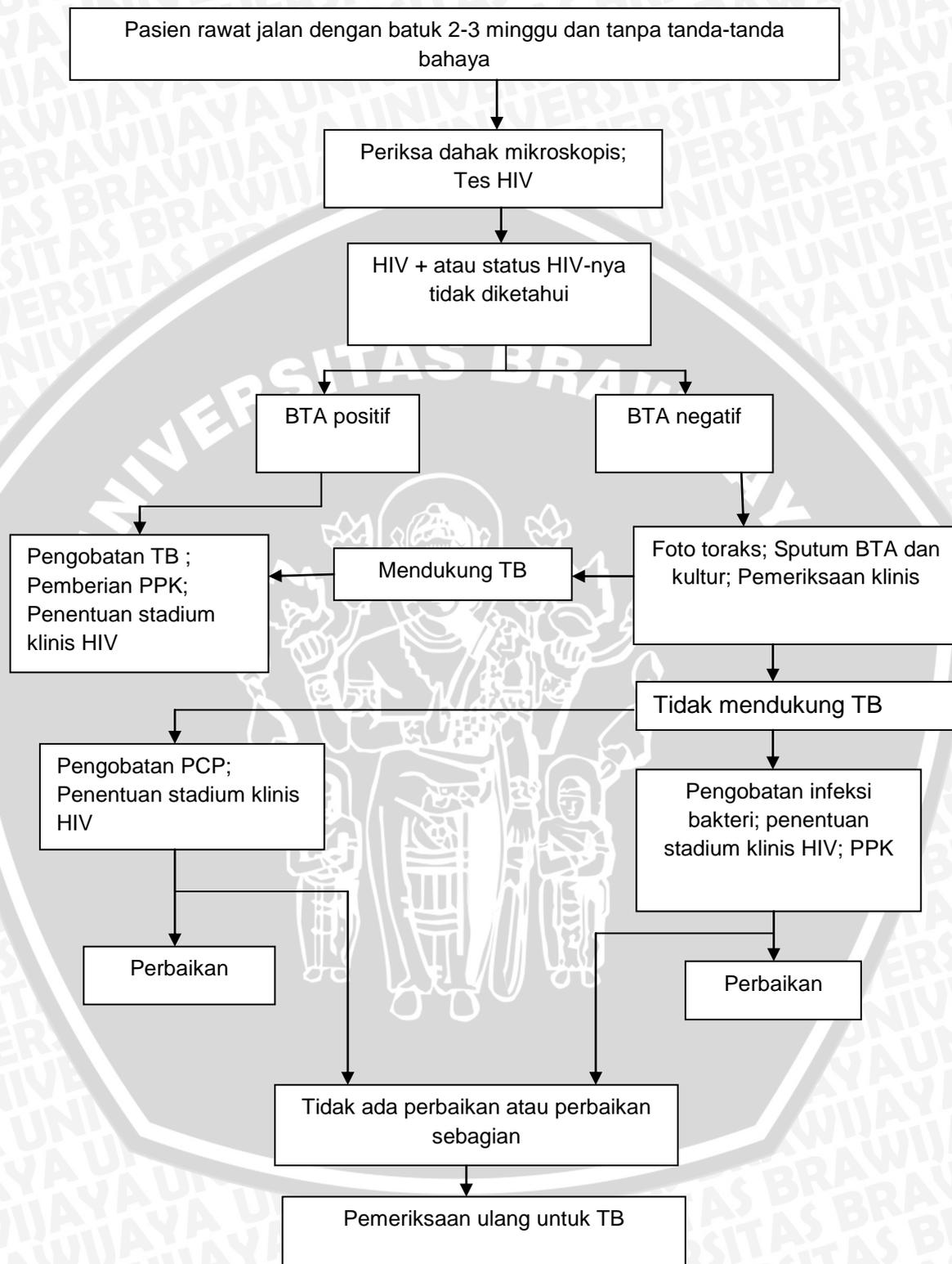
Risiko ODHA untuk menderita TB adalah 10% per tahun, sedangkan pada orang tanpa HIV sebesar 10% sekali seumur hidup. Pada pasien HIV, potensi untuk kembali menderita TB aktif meningkat sangat jauh dibandingkan dengan orang tanpa HIV. Walaupun risiko TB aktif menurun sebanyak 70-90% pada ODHA yang rutin mengonsumsi ARV, TB masih merupakan penyebab kematian tersering pada ODHA di Indonesia. Selain mempercepat supresi imun, ko-infeksi TB juga akan meningkatkan viral load 6 – 7kali dibandingkan dengan ODHA tanpa TB, sehingga terjadi peningkatan risiko mortalitas (Yuniastuti, 2005).

2.8.1 Diagnosis Tuberkulosis-HIV

Dalam diagnosis TB pada ODHA, beberapa hal yang perlu diperhatikan yaitu seperti penggunaan antibiotik yang digunakan bertujuan untuk membantu diagnosis, kini sudah tidak dianjurkan lagi, karena dapat memperlambat diagnosis dan pengobatan sehingga meningkatkan risiko kematian pada pasien ODHA dengan TB. Penggunaan antibiotik hanya digunakan untuk mengobati infeksi bakteri lain selain TB. Pada suspek TB-HIV, pengobatan infeksi lain sebaiknya menghindari golongan fluoroquinolon yang dapat menyebabkan respon terhadap bakteri *M.tuberculosis* dan dapat menyebabkan resistensi pada obat tersebut (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012).

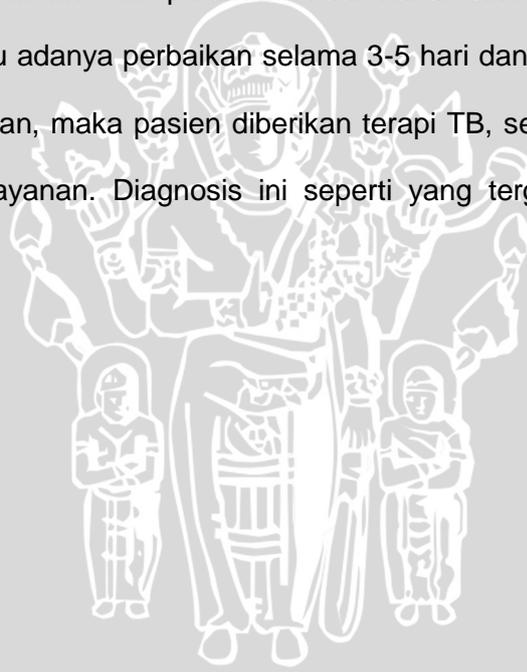
Peranan foto toraks menjadi hal yang penting dalam membantu diagnosis TB pada ODHA yang menghasilkan BTA negatif, akan tetapi, foto toraks kadang tidak menggambarkan kondisi yang spesifik, terutama pada ODHA stadium lanjut. Pemeriksaan lain yaitu biakan dahak, pemeriksaan biakan dahak sangat dianjurkan bila tersedia, karena akan sangat membantu diagnosis TB dengan BTA negatif pada ODHA dan membantu konfirmasi TB (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012).

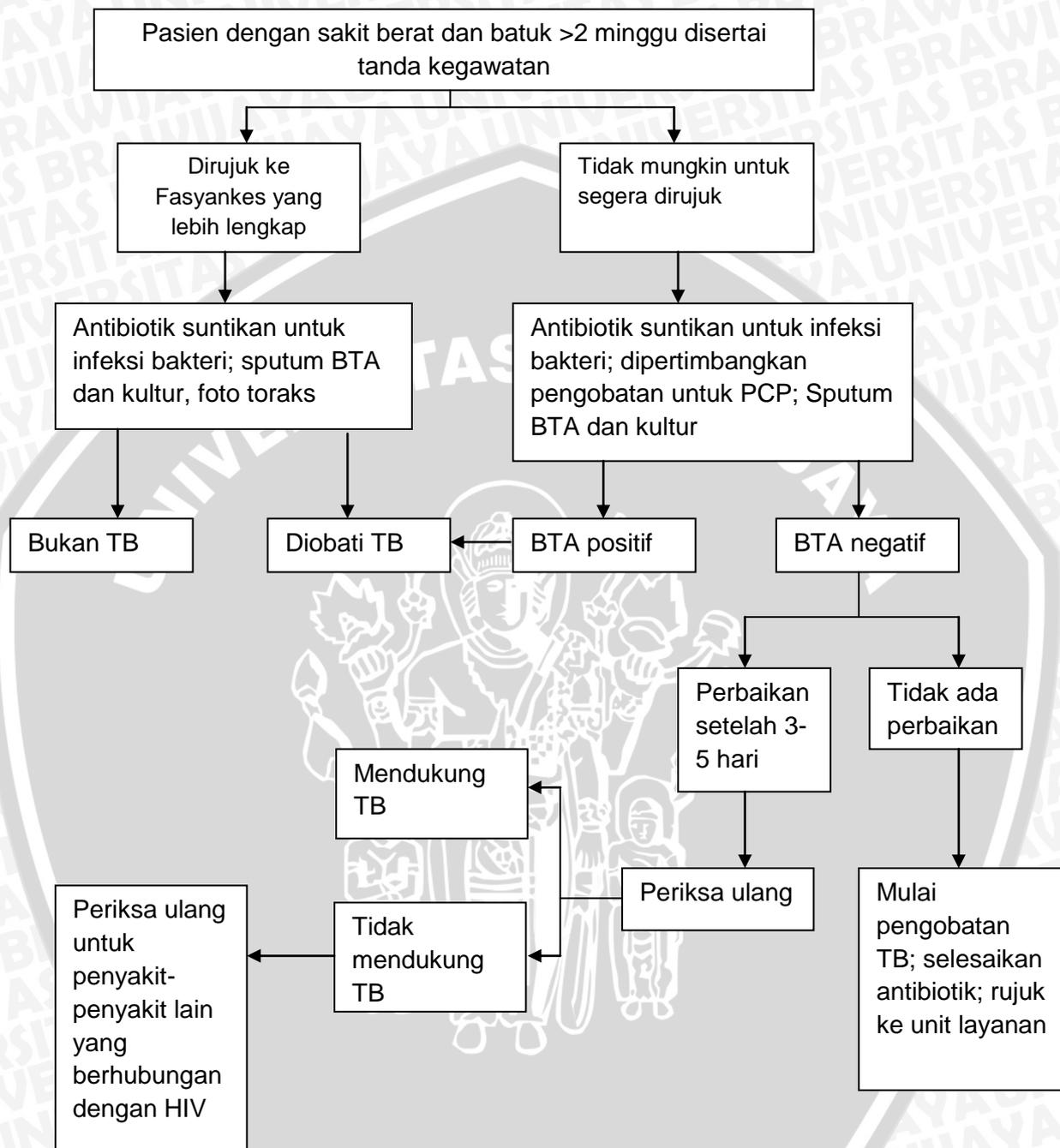
Dalam diagnosis TB pada ODHA, dibagi menjadi 2, yaitu pasien dengan rawat jalan, yang umumnya tidak menunjukkan gejala kegawatan, dan pasien rawat inap yang menunjukkan gejala kegawatan. Pemeriksaan TB pada ODHA dengan rawat jalan atau tidak menunjukkan kegawatan dimulai dengan pemeriksaan dahak mikroskopis setelah pasien menunjukkan gejala TB aktif yaitu batuk selama 2-3 minggu. Jika hasil pemeriksaan sputum SPS menunjukkan hasil BTA positif, maka pasien diberikan PPK (Pengobatan Pencegahan Kotrimoksazol), pengobatan TB dan penentuan kembali stadium klinis infeksi HIV. Untuk pemeriksaan pendukung, dilakukan foto *rontgen* dada dan kultur bakteri dari sputum. Tahapan diagnosis ini seperti yang digambarkan pada gambar 2.4 (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012):



Gambar 2.4 Alur Diagnosis TB pada ODHA dengan Rawat Jalan (Tidak Menunjukkan Kegawatan) (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012)

Diagnosis untuk pasien suspek TB-HIV rawat inap yang menunjukkan kegawatan/ tanda bahaya yaitu diawali dengan penentuan apakah pasien mampu untuk dirujuk ke fasilitas layanan kesehatan (Fasyankes) yang lebih lengkap atau tidak. Jika memungkinkan untuk dirujuk, maka pasien diberikan antibiotik suntikan untuk infeksi bakteri, pemeriksaan sputum BTA, kultur, dan foto *rontg* dada. Pemeriksaan ini kemudian akan menjadi penentu diagnosis untuk TB. Jika pasien tidak memungkinkan untuk dirujuk, maka diberikan antibiotik suntikan untuk infeksi bakteri, mempertimbangkan untuk terapi PCP, kemudian dilakukan pemeriksaan sputum BTA dan kultur. Jika BTA memiliki hasil negatif, maka ditunggu adanya perbaikan selama 3-5 hari dan periksa ulang TB. Jika tidak ada perbaikan, maka pasien diberikan terapi TB, selesaikan antibiotik dan dirujuk ke unit layanan. Diagnosis ini seperti yang tergambar pada alur gambar 2.5.





Gambar 2.5 Alur Diagnosis TB pada ODHA dengan Rawat Inap (Menunjukkan Kegawatan) (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012)

Diagnosis TB biasanya dilakukan dengan pemeriksaan sputum BTA SPS sebagai permulaan. Metode ini dapat mendeteksi TB 20-80% secara akurat. Akan tetapi metode ini hanya efektif jika jumlah basil bakteri dalam jumlah besar dan mencukupi dalam sputum, serta metode ini tidak dapat mendeteksi resistensi bakteri terhadap antibiotik. ODHA cenderung memiliki jumlah basil bakteri yang rendah dalam sputumnya sehingga pemeriksaan dengan metode *smear* sputum BTA SPS kurang akurat. Pendekatan pemeriksaan yang dilakukan lain adalah dengan kultur bakteri, yang dapat menghasilkan hasil yang lebih akurat dan dapat mendeteksi resistensi bakteri. Metode kultur ini memerlukan infrastruktur laboratorium yang mahal dan staf yang terlatih, serta hasil kultur memerlukan waktu yang lama. Metode paling baru dan dianggap paling efektif dalam pendeteksian TB pada ODHA adalah dengan *GeneXpert*. *GeneXpert* adalah suatu metode pendeteksian TB yang memiliki keakuratan sama dengan metode kultur, akan tetapi hasil dapat diperoleh dalam waktu kurang dari 2 jam, sehingga inisiasi terapi pada pasien dapat segera dilakukan (Piatek, 2013). Metode *GeneXpert* ini telah diterapkan di Indonesia sebagai salah satu penunjang diagnosis pada pasien ko-infeksi TB-HIV (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012).

2.9 Terapi Ko-infeksi TB-HIV

Kategori pengobatan TB tidak dipengaruhi oleh status HIV pada pasien TB tetapi mengikuti Buku Pedoman Nasional Program Pengendalian TB (BPN PPTB). Pada prinsipnya pengobatan TB pada pasien ko-infeksi TB HIV harus diberikan segera sedangkan pengobatan ARV dimulai setelah pengobatan TB dapat ditoleransi dengan baik, dianjurkan diberikan paling cepat 2 minggu

dan paling lambat 8 minggu. Pengobatan TB pada ODHA yang belum dalam pengobatan ARV, pengobatan TB dapat segera dimulai. Jika pasien dalam pengobatan TB maka teruskan pengobatan TB-nya sampai dapat ditoleransi dan setelah itu diberi pengobatan ARV. Keputusan untuk memulai pengobatan ARV pada pasien dengan pengobatan TB sebaiknya dilakukan oleh dokter yang telah mendapat pelatihan tatalaksana pasien TB-HIV. Sedangkan pada pengobatan TB pada ODHA sedang dalam pengobatan ARV, sebaiknya pengobatan TB dimulai minimal di RS yang petugasnya telah dilatih TB-HIV, untuk diatur rencana pengobatan TB bersama dengan pengobatan ARV (pengobatan ko-infeksi TB-HIV). Hal ini penting karena ada banyak kemungkinan masalah yang harus dipertimbangkan, antara lain: interaksi obat (Rifampisin dengan beberapa jenis obat ARV), gagal pengobatan ARV, IRIS atau perlu substitusi obat ARV (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012).

Terapi ARV diberikan untuk semua ODHA yang menderita TB tanpa memandang jumlah CD4. Namun pengobatan TB tetap merupakan prioritas utama untuk pasien dan tidak boleh terganggu oleh terapi ARV. Seperti telah dijelaskan di atas, pengobatan ARV perlu dimulai meskipun pasien sedang dalam pengobatan TB. Perlu diingat, pengobatan TB di Indonesia selalu mengandung Rifampisin sehingga pasien dalam pengobatan TB dan mendapat pengobatan ARV bisa mengalami masalah interaksi obat dan efek samping obat yang serupa sehingga memperberat efek samping obat. Paduan pengobatan ARV yang mengandung Efavirenz (EFV) diberikan bila pengobatan ARV perlu dimulai pada pasien sedang dalam pengobatan TB. Di samping itu, ODHA dengan TB juga diberikan Pengobatan Pencegahan Kotrimoksasol(PPK). Jadi,

jumlah obat yang digunakan bertambah banyak sehingga mungkin perlu beberapa perubahan dalam paduan ARV. Setiap perubahan tersebut harus dijelaskan secara seksama kepada pasien dan Pengawas Menelan Obat (PMO). Pada ODHA yang sedang dalam pengobatan ARV yang kemudian sakit TB maka pilihan paduan pengobatan ARV adalah seperti pada tabel di bawah ini:

Tabel 2.7 Paduan OAT dan ARV bagi Pengobatan Pasien Ko-infeksi TB-HIV (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012)

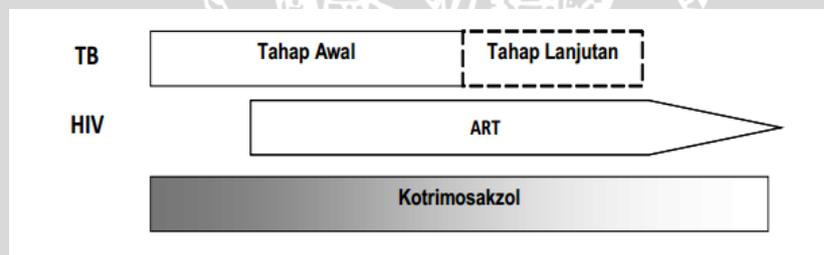
Paduan ARV	Paduan ARV saat TB muncul	Pilihan terapi ARV
Lini pertama	2 NRTI + EFV*	Teruskan dengan 2 NRTI + EFV
	2 NRTI + NVP**	Ganti dengan EFV atau Teruskan dengan 2 NRTI + NVP. Triple NRTI dapat dipertimbangkan digunakan selama 3 bulan jika NVP dan EFV tidak dapat digunakan.
Lini kedua	2 NRTI + PI/r	Mengingat Rifampisin tidak dapat digunakan bersamaan dengan LPV/r, dianjurkan menggunakan paduan OAT tanpa Rifampisin. Jika Rifampisin perlu diberikan maka pilihan lain adalah menggunakan LPV/r dengan dosis 800 mg/200 mg dua kali sehari). Perlu evaluasi fungsi hati ketat jika menggunakan Rifampisin dan dosis ganda LPV/r

Keterangan:

*) EFV tidak dapat digunakan pada trimester I kehamilan (risiko kelainan janin) sehingga penggunaan pada Wanita Usia Subur (WUS) harus mendapat perhatian khusus. Jika seorang ibu hamil trimester ke 2 atau ke 3 sakit TB, paduan ARV yang mengandung EFV dapat dipikirkan untuk diberikan.

**) Paduan yang mengandung NVP dapat digunakan bersama dengan paduan OAT yang mengandung Rifampisin, bila tidak ada alternatif lain. Pemberian NVP pada ODHA perempuan dengan jumlah CD4 > 250/mm³ harus hati-hati karena dapat menimbulkan gangguan fungsi hati yang lebih berat atau meningkatnya hipersensitivitas.

Pada Petunjuk Teknis Pelaksanaan pada Ko-Infeksi TB-HIV yang disusun oleh Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan pada tahun 2012, menyebutkan bahwa pada pasien yang menderita ko-infeksi TB-HIV dan belum mendapat antiretroviral (ARV), maka urutan pengobatannya adalah sebagai berikut:



Gambar 2.6 Skema Periode Pengobatan OAT dan ARV (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012)

Pada tahap awal, obat yang diberikan yaitu oral antituberkulosis dengan PPK, pada pertengahan tahap awal, yaitu ketika pasien telah dapat mentoleransi OAT dengan baik sekitar 2–8 minggu, maka dimulai pemberian ARV yang sesuai hingga seterusnya.

Tabel 2.8 Regimen Pengobatan OAT dengan ARV pada Pasien Ko-infeksi TB-HIV (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012)

Waktu	Tahap Awal Pengobatan TB – Sampai Ditoleransi	Sampai Akhir Tahap Awal	Selama Tahap Lanjutan	Setelah pengobatan TB selesai
Pagi *)	HRZE	HRZE	HR (3 kali seminggu)	AZT+3TC (FDC)
	PPK	AZT+3TC (FDC)	AZT+3TC (FDC)	Atau diganti dengan AZT+3TC (FDC) + NVP
Malam		PPK	PPK	PPK
		AZT+3TC (FDC)+EFV	AZT+3TC (FDC)+EFV	AZT+3TC (FDC) Atau diganti dengan AZT+3TC(FDC) +NVP

*) Interval waktu pagi dan malam yang digunakan adalah 12 jam.

Selama pengobatan ko-infeksi TB-HIV diperlukan dukungan terhadap kepatuhan pengobatan sebab banyaknya jumlah tablet yang harus ditelan, kemungkinan efek samping lebih banyak dan tumpang tindih serta dapat terjadi IRIS atau dikenal juga sebagai Sindroma Pulih Imun/SPI. Pada IRIS/SPI, gejala klinis TB bertambah buruk yang membuat pasien dan keluarga merasa tidak nyaman. Hal ini tidak berarti bahwa terjadi penurunan efektifitas obat TB sehingga pengobatan TB tetap dapat dilanjutkan. Penjelasan ini harus diberikan kepada pasien dan selanjutnya pasien dirujuk ke klinik Perawatan dan Dukungan Pengobatan (PDP) HIV/AIDS untuk penanganan lebih lanjut (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012).

Pilihan NRTI bagi pasien ko-infeksi TB-HIV sama untuk semua ODHA. Tidak ada interaksi obat antara NRTI dan Rifampisin. Pilihan NNRTI yang dapat diberikan yaitu EFV adalah pilihan pertama dari NNRTI. Kadar EFV dalam darah

akan menurun bila diberikan bersama dengan Rifampisin. Dosis standar EFV adalah 600 mg per hari. Kadar nevirapin(NVP) juga menurun bila diberikan bersama Rifampisin. Namun dianjurkan pemberian NVP tetap dengan dosis standar. Tetapi karena kemungkinan terdapatnya efek hepatotoksik, paduan berisi NVP hanya digunakan bila tidak ada alternatif lain terutama pada wanita yang mendapat paduan OAT yang mengandung Rifampisin dengan jumlah CD4 > 250/mm³ (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012).World Health Organization (WHO) menyarankan agar pasien ko-infeksi TB-HIV diberikan terapi OAT dan ARV dalam bentuk kombinasi dosis tetap (KDT) untuk meningkatkan kepatuhan, mengingat banyaknya tablet yang harus ditelan setiap hari (WHO, 2007).

2.9.1 Efek Samping Pengobatan Ko-Infeksi TB-HIV

2.9.1.1 Efek Samping OAT pada Pasien yang Belum Menggunakan ARV

Efek samping OAT dapat dikategorikan menjadi 2 kelompok, yaitu efek samping ringan dan efek samping berat. Efek samping ringan menyebabkan perasaan tidak nyaman, pengobatannya hanya simtomatis, sedangkan efek samping berat adalah efek samping yang mengancam jiwa pasien sampai fatal. Jika muncul efek samping berat, maka pengobatan dengan OAT harus dihentikan. Berikut daftar efek samping ringan dan berat beserta obat yang menjadi penyebabnya (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012):

Tabel 2.9 Efek Samping Ringan yang Muncul pada Pengobatan dengan OAT (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012)

Efek Samping	Penyebab	Penanganan
Tidak nafsu makan, mual, sakit perut	INH, Rifampisin	Obat diminum sebelum tidur atau sesudah makan
Nyeri sendi	Pirazinamid	Beri aspirin atau parasetamol
Kesemutan hingga rasa terbakar di kaki	INH	Beri vitamin B6 (piridoksin) 100 mg per hari
Warna kemerahan pada air seni/ urin	Rifampisin	Jelaskan ke pasien bahwa itu tidak berbahaya hanya warna dari obat

Tabel 2.10 Efek Samping Berat yang Muncul pada Pengobatan dengan OAT (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012)

Efek samping	Penyebab	Penanganan
Gatal dan kemerahan di kulit	Semua jenis OAT	*) Catatan di bawah tabel
Tuli/gangguan pendengaran, gangguan keseimbangan	Streptomisin	Hentikan streptomisin
Ikterus tanpa penyebab lain	Hampir semua OAT	Hentikan semua OAT sampai ikterus menghilang
Muntah**) berulang (permulaan ikterus karena obat)	Hampir semua OAT	Hentikan semua OAT, segera lakukan tes fungsi hati
Gangguan penglihatan	Etambutol	Hentikan etambutol
Purpura dan renjatan (syok)	Rifampisin	Hentikan rifampisin

*) Penatalaksanaan pasien dengan efek samping “gatal dan kemerahan kulit”: Jika seorang pasien dalam pengobatan OAT mulai mengeluh gatal singkirkan dulu kemungkinan penyebab lain. Berikan antihistamin sambil meneruskan OAT dengan pengawasan ketat. Gatal tersebut pada sebagian pasien hilang namun pada sebagian pasien terjadi kemerahan kulit. Bila terjadi keadaan seperti ini maka hentikan semua OAT dan tunggu sampai kemerahan kulit hilang. Jika gejala efek samping ini bertambah berat maka pasien perlu dirujuk.

**) Muntah berulang harus segera dirujuk ke RS spesialisik. Muntah dengan gangguan kesadaran merupakan masalah serius karena itu adalah tanda dari gagal hati (*liver failure*).

Bila jenis obat penyebab efek samping itu belum diketahui maka pemberian kembali OAT harus dengan cara drug challenging yaitu dengan menggunakan obat lepas (bukan KDT). Hal ini dimaksudkan untuk menentukan obat yang merupakan penyebab efek samping tersebut. Bila jenis obat penyebab efek samping diketahui, misalnya pirasinamid atau etambutol atau streptomisin maka pengobatan TB dapat dilanjutkan tanpa obat tersebut. Lamanya pengobatan perlu diperpanjang untuk menurunkan risiko terjadinya kambuh. Kadang-kadang, pada pasien terjadi reaksi hipersensitivitas (kepekaan) terhadap INH atau Rifampisin. Kedua obat ini merupakan jenis OAT utama dalam pengobatan TB jangka pendek. Bila pasien dengan reaksi hipersensitivitas terhadap INH atau Rifampisin tersebut HIV negatif, dapat dilakukan desensitisasi. Namun, jangan lakukan desensitisasi pada pasien TB dengan HIV positif sebab mempunyai risiko besar terjadi keracunan yang berat. Desensitisasi tidak dianjurkan dilakukan di Puskesmas (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012).

2.9.1.2 Efek Samping yang Terjadi pada Pengobatan Bersama OAT dan ARV

Tabel 2.11 Efek Samping Pengobatan Bersama OAT dan ARV (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012)

Tanda (Gejala)	Tatalaksana
Anoreksia, mual, nyeri perut	Telan obat setelah makan. Jika paduan obat mengandung zidovudine (ZDV), jelaskan kepada pasien bahwa gejala ini akan hilang sendiri. Atasi keluhan secara simtomatis. Tablet INH dapat diberikan malam sebelum tidur. Makanan yang dianjurkan adalah makanan yang lunak, porsi kecil, dan frekuensinya sering.

Tanda (Gejala)	Tatalaksana
Nyeri sendi	Beri analgetik, misalnya aspirin atau parasetamol
Rasa kesemutan pada kaki	Efek ini jelas dijumpai bila INH diberi bersama ddl atau d4T, substitusi ddl atau d4T sesuai pedoman. Berikan tambahan tablet vitamin B6 100 mg per hari. Jika tidak berhasil, gunakan amitriptilin atau rujuk ke RS spesialisik.
Kencing warna kemerahan atau oranye	Jelaskan pada pasien bahwa itu merupakan warna obat dan tidak berbahaya.
Sakit kepala	Beri analgetik (misalnya aspirin atau parasetamol). Periksa tanda-tanda meningitis. Bila dalam pengobatan dengan ZDV atau EFV, jelaskan bahwa ini biasa terjadi dan biasanya hilang sendiri. Berikan EFV pada malam hari. Jika sakit kepala menetap selama ≥ 2 minggu atau memburuk, maka pasien dirujuk.
Diare	Beri oralit atau cairan pengganti dan ikuti petunjuk penanganan diare. Yakinkan pada pasien bahwa kalau disebabkan oleh obat ARV itu akan membaik setelah beberapa minggu. Pantau dalam 2 minggu, jika pasien belum membaik, segera dirujuk.
Kelelahan	Pikirkan anemi, terutama bila paduan obat mengandung obat ZDV. Periksa hemoglobin. Kelelahan biasanya berlangsung selama 4 – 6 minggu setelah ZDV dimulai. Jika berat atau berlanjut (lebih dari 4 – 6 minggu) pasien dirujuk.
Tegang/ mimpi buruk	Ini mungkin disebabkan oleh EFV. Lakukan konseling dan dukungan (biasanya efek samping berakhir <3 minggu). Rujuk pasien jika depresi berat, usaha bunuh diri atau psikosis. Masa sulit pertama biasanya dapat diatasi dengan amitriptilin pada malam hari.
Kuku kebiruan	Yakinkan pasien bahwa hal ini biasa terjadi pada pengobatan dengan AZT
Perubahan daam distribusi lemak	Diskusikan dengan pasien, apakah dia dapat menerima kenyataan ini, karena hal ini tidak dapat disembuhkan. Ini merupakan salah satu efek samping dari d4T. Oleh sebab itu, jika terjadi efek samping setelah 2 tahun pengobatan d4T, lakukan substitusi d4T dengan TDF.
Gatal atau ruam kulit	Jika menyeluruh atau mengelupas, stop obat TB dan ARV dan pasien dirujuk. Jika dalam pengobatan dengan NVP, periksa dnega teliti: apakah lesinya kering (kemungkinan alergi) atau basah (kemungkinan <i>Steven Johnson Syndrome</i>). Mintalah pendapat ahli.
Gangguan pendengaran/keseimbangan	Hentikan streptomisin, kalau perlu rujuk ke unit DOTS (TB).
Ikterus	Lakukan pemeriksaan fungsi hati, hentikan OAT dan obat ARV.

Tanda (Gejala)	Tatalaksana
Ikterus dan nyeri perut	Hentikan OAT dan obat ARV dan periksa fungsi hati (bila tersedia sarana). Mintalah pendapat ahli atau pasien dirujuk. Nyeri perut mungkin karena pankreatitis disebabkan oleh ddl atau d4T.
Muntah berulang	Periksa penyebab muntah, lakukan pemeriksaan fungsi hati. Kalau terjadi hepatotoksik, hentikan OAT dan obat ARV, mintalah pendapat ahli atau pasien dirujuk.
Penglihatan berkurang	Hentikan etambutol, mintalah pendapat ahli atau pasien dirujuk.
Demam	Periksa penyebab demam, mungkin karena efek samping obat, IO atau infeksi baru atau IRIS/SPI*. Beri parasetamol dan mintalah pendapat ahli atau pasien dirujuk.
Pucat, anemi	Ukur kadar hemoglobin dan singkirkan IO. Bila pucat sekali atau kadar Hb sangat rendah (< 8 gr/dL; < 7gr/dL pada ibu hamil), pasien dirujuk (dan stop ZDV/diganti d4T).
Batuk atau kesulitan bernapas	Mungkin SPI* atau suatu IO. Mintalah pendapat ahli.
Limfadenopati	Mungkin SPI* atau suatu IO. Mintalah pendapat ahli.

*) SPI adalah singkatan dari Sindroma Pulih Imun (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*= IRIS). Contoh tersering dari manifestasi SPI adalah herpes zoster atau TB, yang segera terjadi setelah dimulai obat ARV. Mintalah pendapat ahli atau rujuk pasien untuk penanganannya.

2.9.1.3 Sindroma Pulih Imun (SPI)

Sindroma pulih imun atau yang juga disebut *Inflammatory Response Immune Syndrome* (IRIS) adalah perburukan kondisi klinis sebagai akibat respons inflamasi berlebihan pada saat pemulihan respons imun setelah pemberian terapi antiretroviral. Sindrom pulih imun mempunyai manifestasi dalam bentuk penyakit infeksi maupun non infeksi. Manifestasi klinis yang muncul sangat bervariasi dan tergantung dari organisme penyebab. Organisme yang paling sering menyebabkan IRIS adalah *M.tuberculosis*, *M.avium*, *Cryptococcus*

neoformans dan *Cytomegalovirus*. Manifestasi klinis IRIS yang utama adalah:

- a. Munculnya lagi gejala penyakit infeksi yang pernah ada sebelumnya dan telah teratasi infeksinya, penyebab terbanyak adalah TB.
- b. Munculnya infeksi yang sebelumnya asimtomatik, umumnya disebabkan oleh *M. avium*, jarang oleh *M. tuberculosis*.
- c. Penyakit autoimun dan inflamasi seperti sarkoidosis (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012).

IRIS seringkali terjadi pada pasien yang menderita ko-infeksi tuberkulosis-HIV. Patogenesis terjadinya masih belum banyak diketahui, akan tetapi, diduga merupakan hasil dari hipersensitivitas yang tertunda yang menghasilkan *granulomatous* dan inflamasi nekrosis yang ditujukan untuk antigen *mycobacterial* yang dirilis oleh organisme yang hampir mati atau mati. IRIS muncul pada pasien yang terinfeksi HIV yang mendapat terapi ARV, dan juga menjalani atau telah selesai dengan terapi tuberkulosisnya. IRIS muncul karena ketika pasien menggunakan ARV, muncul peningkatan kadar CD4 sehingga respon imun bekerja untuk melawan infeksi bakteri, karena sebelum menggunakan ARV, jumlah CD4 yang kurang, tidak adekuat untuk menimbulkan respon imun melawan infeksi bakteri. Respon imun inilah yang menimbulkan manifestasi klinis IRIS berupa inflamasi dan tampak seperti kekambuhan infeksi TB, sehingga seringkali disalahartikan pasien mengalami resistensi obat antituberkulosisnya (McIlleron, 2007).

Gejala klinis IRIS bersifat sementara misalnya demam, limfadenopati yang bertambah, tuberkuloma intraserebral menjadi muncul kembali, efusi

pleura, sindrom *distress* pernapasan, infeksi subklinis menjadi manifest atau gejala klinis memburuk pada pengobatan TB yang adekuat. Perburukan klinis TB pada pemberian ARV selain disebabkan oleh IRIS, dapat pula disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas terhadap antigen *M. tuberculosis* yang mati. Hal ini bukan suatu kegagalan pengobatan dan bersifat sementara. IRIS dapat juga disebabkan oleh mikobakteria atipik, PCP, *Varicella zoster*, dan virus herpes simplex (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012).

Gejala IRIS yang muncul dan terkait dengan TB antara lain demam, pembesaran limfonodi, infiltrat meluas, distres pernapasan, nyeri kepala berat dan paralisis. Bila terjadi IRIS maka pemberian obat-obatan OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid) seperti Ibuprofen akan sangat membantu bila kasusnya ringan. Pemberian kortikosteroid seperti Prednison dapat diberikan bila kasusnya berat. Dosis Prednison adalah 0,5mg/kgBB yang diberikan selama 21 hari. Tidak disarankan untuk menghentikan ARV tanpa berkonsultasi kepada dokter spesialis di unit layanan HIV yang ada di RS.

Tabel 2.12 Penatalaksanaan Efek Samping Sindroma Pulih Imun (SPI) pada Pengobatan ARV dan OAT (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012)

Gejala	Penanganan
Demam	Pemberian Ibuprofen
Batuk yang memburuk dan sesak napas	Pemberian Prednison
Nyeri kepala hebat, paralisis	Curigai terjadinya meningitis, lakukan pungsi lumbal
Pembesaran kelenjar limfe	Teruskan pemberian OAT dan ARV
Distensi abdominal	Pemberian prednison, bila sangat parah, maka dipertimbangkan penghentian ARV.

Efek samping yang muncul diduga dapat mempengaruhi keputusan klinisi/ dokter untuk tetap meneruskan terapi TB pada pasien. Penggunaannya bersama dengan ARV juga akan menyebabkan efek samping yang timbul

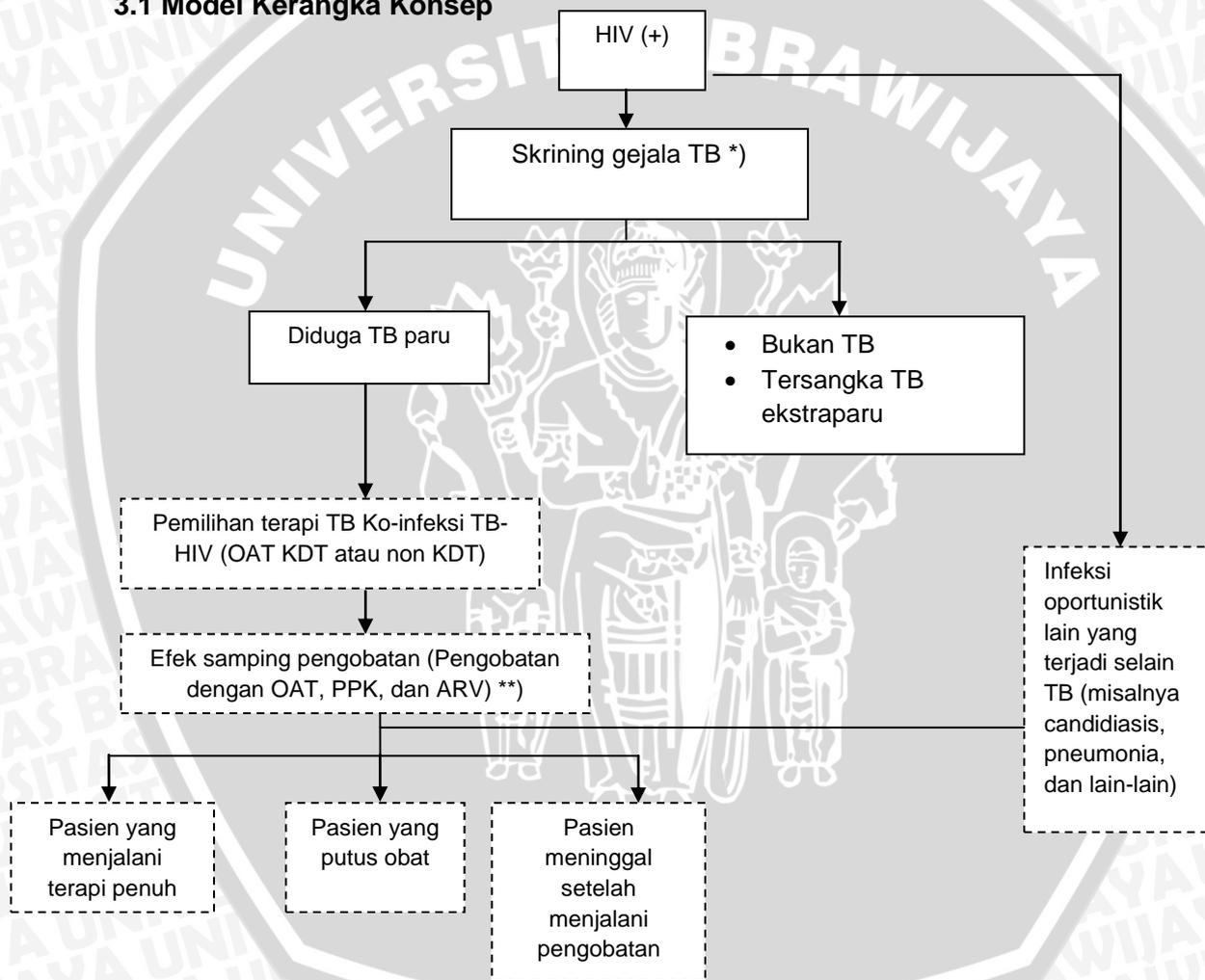
menjadi tumpang tindih, sehingga akan sulit untuk mengetahui efek samping yang timbul disebabkan oleh obat apa. Terapi TB diprioritaskan ketika pasien juga didiagnosis menderita infeksi HIV dan belum mendapatkan terapi ARV karena TB dianggap penyakit yang perkembangannya lebih cepat dibandingkan dengan infeksi HIV, sehingga harus ditangani terlebih dahulu, kemudian setelah terapi TB dapat ditoleransi dengan baik, pemberian ARV akan dilakukan. Hal ini juga menjadi pertimbangan yang berpengaruh besar pada pasien dalam melakukan terapi ko-infeksi TB-HIV setelah berkonsultasi dengan klinisi (Kebogile, 2014).



BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Model Kerangka Konsep



Gambar 3.1. Skema kerangka konsep penelitian

Keterangan:

- : variabel yang diteliti
- : variabel yang tidak diteliti
- : kaitan yang diteliti

*) Form Pertanyaan yang digunakan untuk skrining TB dan HIV di rumah sakit terlampir

**) Pengobatan yang dimaksud adalah menggunakan OAT, ARV, dan PPK.



Pasien yang didiagnosa infeksi HIV positif dan mengalami gejala klinis tuberkulosis seperti batuk > 2 minggu, demam, sesak napas, penurunan nafsu makan, serta penurunan berat badan secara drastis, kemudian dilakukan pemeriksaan terhadap sputum (dahak) pasien, biakan, dan foto *rontgen* dada. Pasien yang positif pada hasil biakan sputumnya (ditemukan bakteri tahan asam) diduga mengalami tuberkulosis paru, sedangkan pasien yang didiagnosa negatif akan menjalani pemeriksaan lebih lanjut untuk memastikan tuberkulosis ekstrapulmoner atau bukan TB. Pasien yang didiagnosa TB paru kemudian akan mendapat terapi antituberkulosis sesuai dengan petunjuk teknis dan kondisi klinis pasien.

Pemilihan terapi pada pasien dengan ko-infeksi TB-HIV yang dilakukan mengacu pada petunjuk penatalaksanaan terapi yang disusun oleh Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Setelah pasien menjalani pengobatan, efek samping yang muncul karena obat antituberkulosis dan antiretroviral kemudian dicatat. Pada akhir pengobatan, jumlah pasien yang menjalani terapi penuh sesuai petunjuk teknis maupun pasien yang putus obat dicatat dan dianalisis. Pencatatan kesesuaian terapi dilakukan dengan mengambil data nama dan dosis OAT yang digunakan, serta kesesuaian terapi dengan Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Ko-infeksi TB-HIV. Pencatatan juga dilakukan pada infeksi oportunistik selain TB yang diderita pasien serta obat yang digunakan untuk mengatasinya. Tuberkulosis merupakan salah satu infeksi oportunistik yang sering menginfeksi pasien HIV. Bila pada subjek normal tanpa HIV, tuberkulosis akan berada pada fase laten atau *dormant*, sedangkan pada pasien infeksi HIV, tuberkulosis akan menimbulkan gejala atau aktif sehingga tuberkulosis disebut sebagai infeksi oportunistik. Data efek samping dan jumlah

pasien yang menjalani terapi penuh dan putus obat yang diperoleh juga dicatat dan dianalisis, serta dilakukan pemetaan pada efek samping yang terjadi.

Analisis hubungan perbandingan kemudian dilakukan terhadap pemilihan terapi TB, efek samping pengobatan, dan infeksi oportunistik yang muncul dengan kejadian putus obat dan terapi penuh pasien ko-infeksi TB-HIV. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini adalah persentase demografi jenis kelamin pasien, distribusi usia pasien, distribusi perubahan berat badan pasien setelah menyelesaikan terapi OAT, persentase infeksi oportunistik selain TB pada pasien, persentase pemeriksaan sputum BTA SPS, persentase penemuan kasus TB-HIV, persentase penggunaan OAT KDT dan Non KDT pada pasien, persentase penggunaan fase lanjutan OAT, serta kesesuaian pemilihan terapi dengan Petunjuk Teknis. Hasil lain yang diperoleh yaitu analisis hubungan perbandingan antara pemilihan terapi, efek samping pengobatan, dan infeksi oportunistik dengan status penghentian terapi pasien yang meliputi kejadian putus obat, terapi penuh, dan meninggal pada pasien ko-infeksi TB-HIV.

3.2 Hipotesis Penelitian

Status penghentian terapi TB pasien ko-infeksi TB-HIV memiliki perbedaan berdasarkan pemilihan terapi TB, efek samping yang muncul, dan infeksi oportunistik.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis/Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian non eksperimental dengan desain *cross sectional* dengan melihat data rekam medis pasien ko-infeksi TB-HIV dan menggunakan rancangan observasional serta uji hipotesis menggunakan *Chi Square* untuk mengetahui perbedaan penghentian status terapi berdasarkan pemilihan terapi TB, efek samping pengobatan, dan infeksi oportunistik yang muncul pada pasien ko-infeksi TB-HIV. Jika data tidak memenuhi syarat uji hipotesis dengan *Chi -Square*, maka digunakan uji alternatif dengan *Kolmogorov-Smirnov*. Selain itu, data juga dianalisis secara deskriptif, yaitu mendeskripsikan kesesuaian terapi ko-infeksi TB-HIV dengan Petunjuk Teknis Departemen Kesehatan, persentase efek samping yang terjadi pada pengobatan, dan persentase infeksi oportunistik selain TB yang diderita oleh pasien infeksi HIV di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang.

4.2 Populasi dan Sampel Penelitian

- Populasi target: pasien ko-infeksi Tuberkulosis-HIV di daerah Malang.
- Populasi terjangkau: Pasien ko-infeksi Tuberkulosis-HIV di poliklinik paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

4.3 Sampel dan besar sampel

4.3.1 Sampel

Pasien ko-infeksi Tuberkulosis-HIV, laki-laki dan perempuan yang memiliki rekam medik di poliklinik Paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, yang datanya diperbolehkan mengikuti penelitian selama periode bulan Januari 2010–Desember 2013, serta memenuhi kriteria inklusi.

4.3.2 Besar Sampel

Sampel penelitian diambil dengan pengambilan data rekam medis secara *time limit* (pembatasan waktu) yaitu dengan mengikutsertakan data pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada periode selama bulan Januari 2010–Desember 2013.

4.3.3 Teknik Pengambilan Sampel

Sampel diambil dengan *consecutive sampling*, yaitu sampel yang diambil adalah semua subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan dimasukkan dalam penelitian selama periode pengambilan sampel.

4.3.4 Kriteria Inklusi

- Pasien ko-infeksi TB-HIV yang rutin memeriksakan diri ke poliklinik paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang selama periode Januari 2010–Desember 2013.

- Pasien yang memiliki catatan rekam medis lengkap mengenai pengobatan ko-infeksi TB-HIV di poliklinik paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dan bersedia/diijinkan menjadi subyek penelitian.

4.3.5 Kriteria Eksklusi

- Pasien koinfeksi TB-HIV yang mengalami *multi drug resistance (MDR)*
- Pasien yang mengalami kehamilan
- Pasien yang mengalami TB tulang dan TB meningitis
- Pasien yang hingga Desember 2013 belum menyelesaikan terapi TB

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dari penelitian ini adalah pemilihan terapi TB pada ko-infeksi TB-HIV, efek samping pengobatan, dan infeksi oportunistik selain TB yang terjadi pada pasien infeksi HIV.

4.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dari penelitian ini adalah status penghentian terapi TB meliputi kejadian putus obat, terapi penuh, dan meninggal dunia.

4.4.3 Variable Perancu

Variabel perancu penelitian ini adalah status ekonomi sosial pasien. Untuk mengatasinya, maka pada analisis data akan dibuat klasifikasi berdasarkan status sosial ekonomi pasien.

4.5 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di poliklinik paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang selama periode bulan Maret – Mei 2014.

4.6 Instrumen Penelitian

Pengambilan data dari rekam medis berupa data demografi pasien, meliputi nama, jenis kelamin, usia, berat badan, dan jenis obat ko-infeksi TB-HIV yang digunakan yang digunakan beserta dosisnya, efek samping yang dialami pasien, serta keterangan pasien menjalani terapi penuh atau putus obat.

4.7 Definisi Operasional

- Pasien ko-infeksi TB-HIV

Merupakan pasien rawat jalan yang didiagnosa positif menderita tuberkulosis dan memiliki riwayat HIV/AIDS.

- Ko-infeksi TB-HIV

Merupakan gabungan infeksi secara bersamaan dari tuberkulosis yang terjadi pada pasien HIV positif.

- Jenis obat

Merupakan macam obat yang digunakan untuk pengobatan ko-infeksi TB-HIV sesuai dengan Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Ko-Infeksi TB-HIV Depkes.

- Dosis obat

Kekuatan obat atau besaran obat yang digunakan untuk terapi pada pengobatan ko-infeksi TB-HIV sesuai dengan Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Ko-Infeksi TB-HIV Depkes.

- Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Ko-infeksi TB-HIV
Merupakan pedoman yang disusun oleh Departemen Kesehatan yang berisi langkah-langkah terapi infeksi tuberkulosis disertai infeksi HIV dan sebaliknya yang mulai diterapkan pada tahun 2012.
- Kejadian putus obat
Pasien menghentikan terapi/ pengobatan tuberkulosisnya sebelum waktu penghentian terapi yang dijadwalkan.
- Terapi penuh
Pasien melakukan terapi tuberkulosisnya selama jangka waktu yang diperlukan/ dijadwalkan secara penuh.
- Rekam medik lengkap
Rekam medik yang memiliki data jenis kelamin pasien, usia pasien, berat badan, tanggal kontrol, terapi yang didapatkan setiap kali kontrol beserta dosis obat, diagnosa, serta data laboratorium penunjang berupa pemeriksaan sputum BTA SPS.

4.8 Metode Pengambilan Data

Data yang dikumpulkan pada penelitian ini merupakan data sekunder. Data sekunder diperoleh dari data rekam medis pasien mengenai diagnosa yang diberikan kepada pasien, pengumpulan data jenis obat tuberkulosis dan HIV (OAT, PPK, dan ARV) dan dosis yang digunakan, infeksi oportunistik selain TB yang diderita pasien, jangka waktu terapi TB dan PPK yang ditentukan pada masing-masing pasien, keterangan pasien mengalami putus obat atau menjalani terapi penuh, serta efek samping yang terjadi pada pasien yang tercatat dalam rekam medik. Hal ini dilakukan pada data rekam medik masing-masing pasien

yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan disetujui untuk diambil datanya oleh petugas rekam medik RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

4.9 Analisis Data

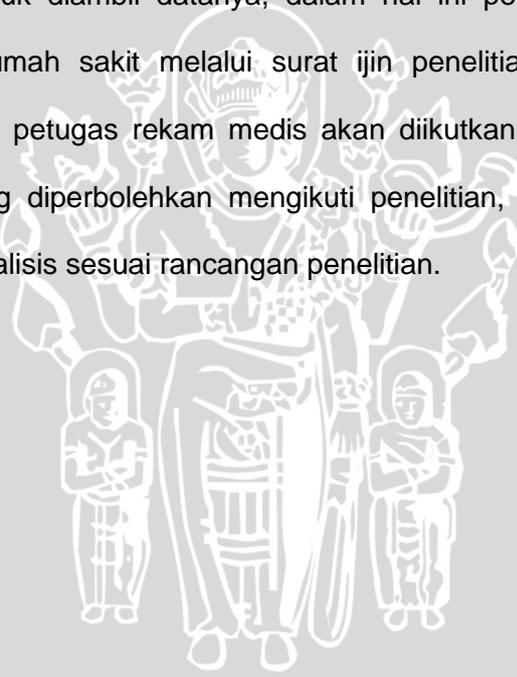
Data dianalisis secara analitik statistik menggunakan program *SPSS 20,0* dengan tingkat kebermaknaan 0,05 ($\alpha = 0,05$) dan taraf kepercayaan 95%. Data yang didapat dibentuk menjadi tabel kontingensi, kemudian dilakukan pengujian statistik menggunakan uji *Chi-Square* untuk mengetahui apakah pemilihan terapi TB, efek samping pengobatan, dan infeksi oportunistik selain TB yang diderita pasien infeksi HIV memiliki hubungan terhadap status penghentian terapi TB pasien yang meliputi kejadian putus obat dan terapi penuh. Jika syarat uji hipotesis dengan *Chi-Square* tidak terpenuhi, maka dilakukan dengan uji alternatifnya yaitu dengan *Kolmogorov-Smirnov*. Analisis secara deskriptif juga dilakukan dalam bentuk narasi, bentuk tabel, dan grafik. Adapun analisis data yang akan diperoleh antara lain :

- a. Demografi pasien yang meliputi, persentase jenis kelamin pasien ko-infeksi TB-HIV, sebaran usia pasien ko-infeksi TB-HIV, diagnosa yang diberikan pada pasien, dalam bentuk diagram batang dan dijelaskan menggunakan narasi.
- b. Pemilihan terapi Oral Anti Tuberkulosis dan yang meliputi persentase penggunaan OAT kemasan KDT dan non KDT, penggunaan fase lanjutan yang meliputi 3 kali seminggu OAT dan 1 kali sehari OAT fase lanjutan.
- c. Perubahan berat badan sebelum dan setelah penggunaan OAT.

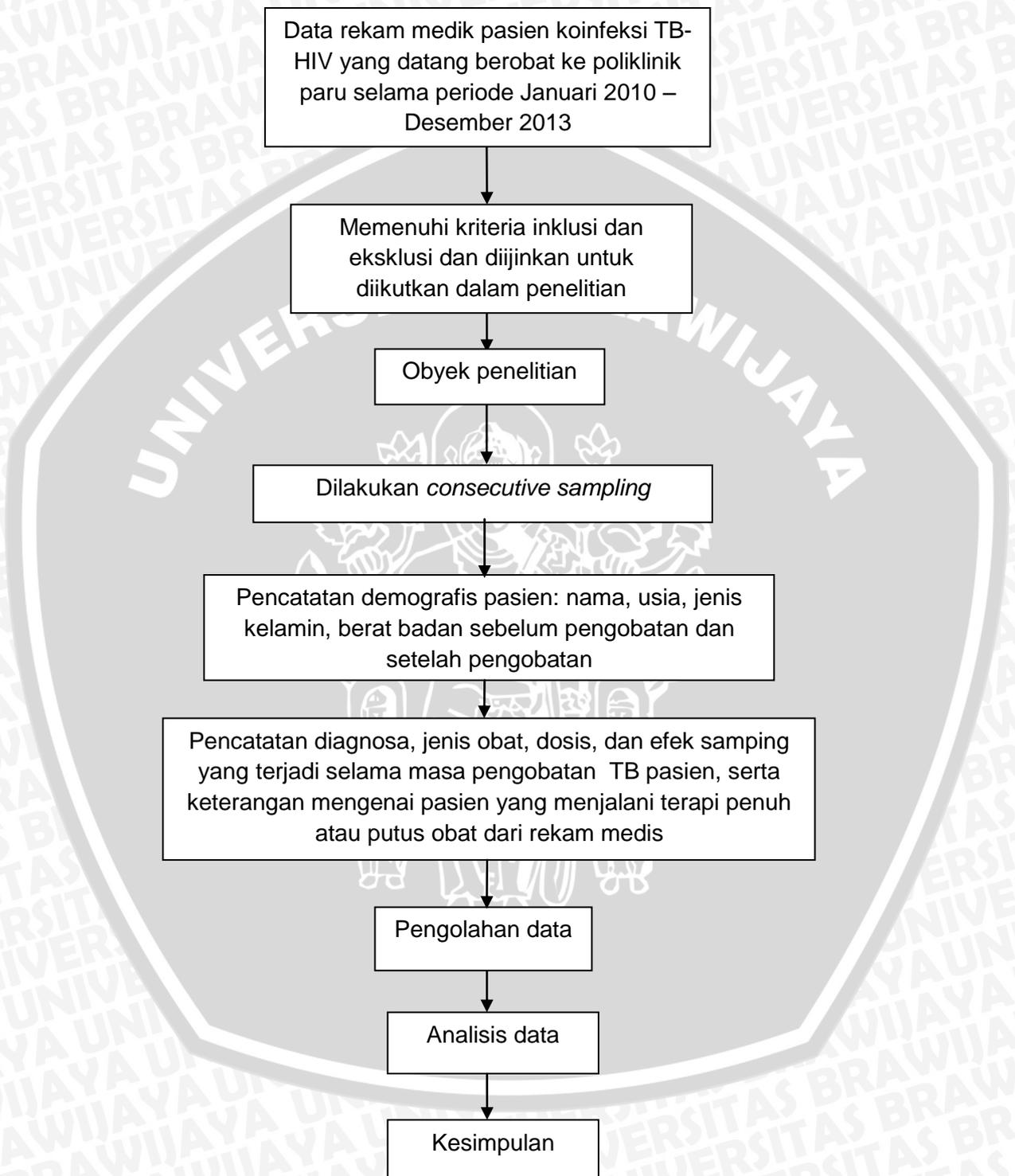
- d. Pemetaan dan presentase efek samping yang terjadi pada pengobatan pasien koinfeksi TB-HIV.
- e. Persentase pasien ko-infeksi TB-HIV yang menjalani pengobatan dengan antituberkulosis secara penuh dan putus obat.
- f. Persentase infeksi oportunistik selain TB pada pasien infeksi HIV.

4.10 Prosedur Pengambilan Data

Semua subyek yang masuk dalam kriteria inklusi dan diijinkan oleh petugas medis untuk diambil datanya, dalam hal ini peneliti meminta ijin kepada direktur rumah sakit melalui surat ijin penelitian tertulis, kepala poliklinik paru, dan petugas rekam medis akan diikutkan dalam penelitian. Rekam medis yang diperbolehkan mengikuti penelitian, kemudian diambil datanya untuk dianalisis sesuai rancangan penelitian.



4.11 Alur Penelitian



Gambar 4.1 Skema Alur Penelitian

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dengan desain *cross sectional* dengan melakukan pengambilan data rekam medik pasien ko-infeksi TB-HIV yang tercatat melakukan pengobatan tuberkulosis di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang selama periode Januari 2010–Desember 2013.

5.1.1 Karakteristik Sampel dan Demografi

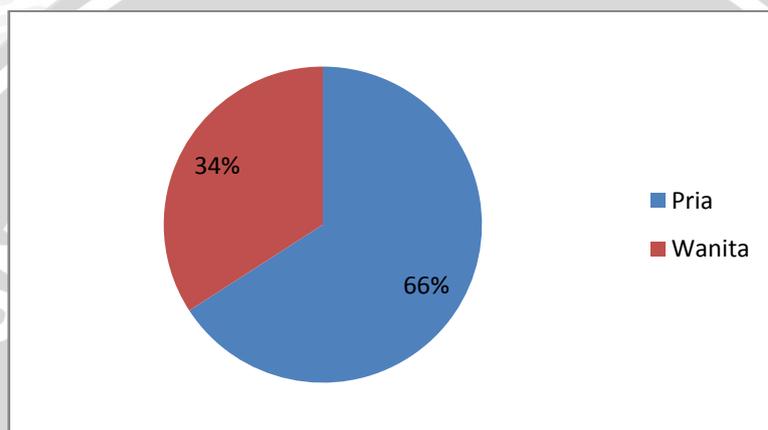
5.1.1.1 Jenis Kelamin Sampel

Tabel 5.1 Distribusi Jenis Kelamin Pasien Ko-Infeksi TB-HIV

Jenis Kelamin	Jumlah pasien	Persentase
Pria	27	65,85%
Wanita	14	34,15%
Total	41	100%

Pasien ko-infeksi TB-HIV yang tercatat melakukan pengobatan tuberkulosis di RSUD dr. Saiful Anwar Malang selama periode Januari 2010 – Desember 2013 sebanyak 70 pasien dan 41 diantaranya memenuhi kriteria inklusi untuk diikutsertakan ke dalam penelitian ini. Tabel

5.1 menunjukkan bahwa pasien ko-infeksi TB-HIV yang menjalani pengobatan tuberkulosis lebih banyak dari jenis kelamin pria (27 pasien) dibandingkan dengan wanita (14 pasien). Teknik *sampling* menggunakan *consecutive sampling*, yaitu dengan mengambil sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

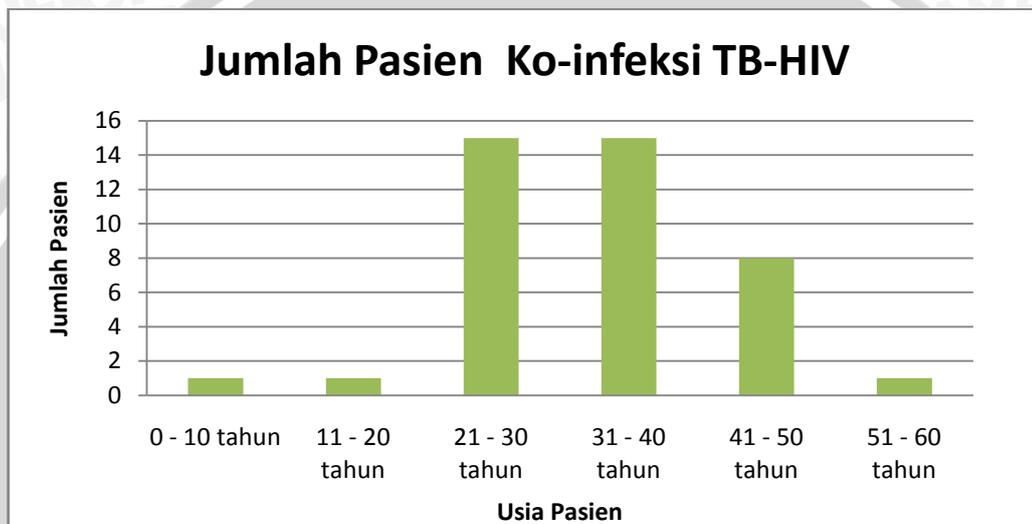


Gambar 5.1 Distribusi Jenis Kelamin Pasien Ko-Infeksi TB-HIV Periode Januari 2010-Desember 2013



5.1.1.2 Usia Sampel

Pasien ko-infeksi TB-HIV periode Januari 2010 – Desember 2013 memiliki persebaran usia yang beragam. Dari 41 sampel, didapatkan 5 kelas usia pasien dan kelas dengan jumlah pasien terbanyak adalah kelompok usia 21–30 tahun dan 31–40 tahun.



Gambar 5.2 Distribusi Usia Pasien Ko-Infeksi TB-HIV

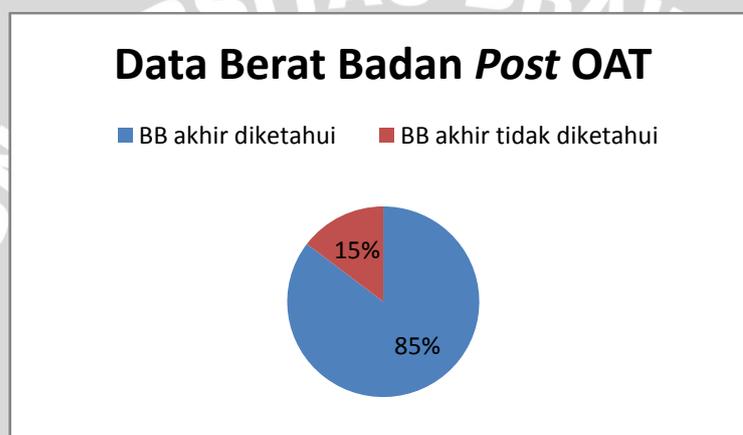
5.1.1.3 Perubahan Berat Badan Setelah Terapi OAT

Salah satu gejala yang menjadi pertimbangan diagnosis tuberkulosis oleh klinisi adalah penurunan berat badan pasien yang signifikan dalam kurun waktu yang singkat. Setelah mendapatkan OAT, biasanya pasien akan menunjukkan peningkatan berat badan secara signifikan selama terapi berlangsung. Berikut ditampilkan data pasien yang mengalami peningkatan berat badan setelah menerima terapi OAT.

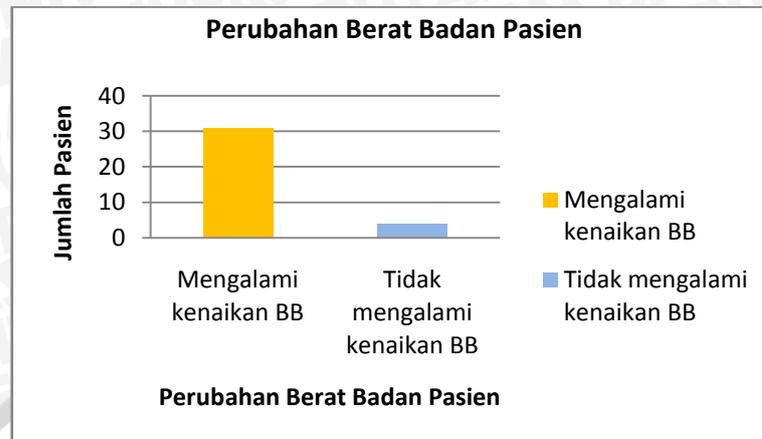
Tabel 5.2 Perubahan Berat Badan Pasien Ko-Infeksi TB-HIV Setelah Menerima OAT

Kode pasien	BB Pre OAT (dalam kg)	BB Post OAT (dalam kg)	Perubahan BB (dalam kg)
1	43	51	8
2	49	52	3
3	38	47	9
4	55	62	7
5	50	Tidak diketahui	Tidak diketahui
6	48	56	8
7	40	Tidak diketahui	Tidak diketahui
8	49	57	8
9	35	40	5
10	39	40	1
11	54	63	9
12	43	50	7
13	41	51	10
14	44	44	0
15	43	56	13
16	55	55	0
17	53	57	4
18	53	62,5	9,5
19	40	57	17
20	41	Tidak diketahui	Tidak diketahui
21	37	44	7
22	36	43	7
23	58	77	19
24	6,8	11	4,2
25	50	Tidak diketahui	Tidak diketahui
26	54	51	-3
27	42	56	14
28	48	53	5
29	53	68	15
30	60	Tidak diketahui	Tidak diketahui
31	42	50	8
32	49	50	1
33	40	50	10
34	39	56	17
35	54	56,5	2,5
36	45	Tidak diketahui	Tidak diketahui
37	50	61	11

Kode pasien	BB Pre OAT (dalam kg)	BB Post OAT (dalam kg)	Perubahan BB (dalam kg)
38	53	70	17
39	65	58	-7
40	58	57	-1
41	49	60	11
Rata-rata perubahan BB		6,45	



Gambar 5.3 Diagram Data Berat Badan *Post* OAT yang Diketahui dan Tidak Diketahui

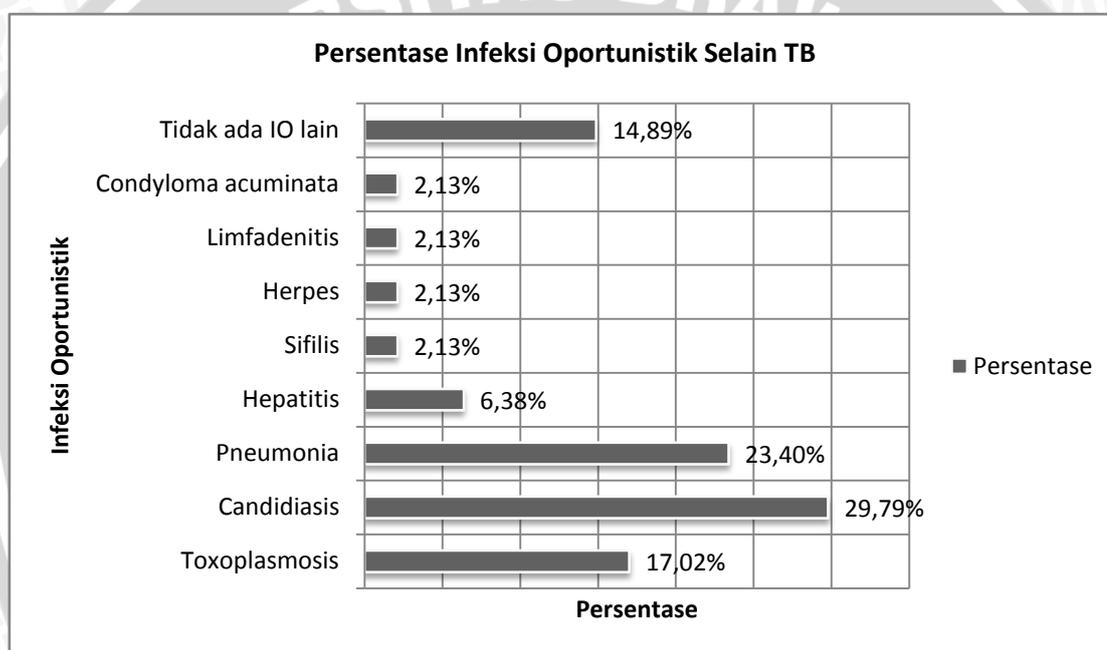


Gambar 5.4 Diagram Batang Jumlah Pasien yang Mengalami Perubahan Berat Badan Setelah Terapi dengan OAT

Beberapa pasien yang berat badan akhirnya tidak diketahui, mengalami drop out atau meninggal, sehingga berat badan terakhir yang tercatat pada rekam medik terhitung masih belum menyelesaikan terapi dengan OAT. Pada pasien tuberkulosis tanpa komplikasi dengan infeksi HIV, peningkatan berat badan menjadi salah satu parameter yang mutlak diukur untuk mengetahui keberhasilan terapi, akan tetapi, pada pasien tuberkulosis yang disertai dengan infeksi HIV, dapat dijumpai pasien yang mengalami penurunan berat badan setelah mendapatkan terapi OAT. Hal ini dikarenakan pasien menderita lebih dari 2 infeksi atau kondisi tubuhnya menjadi rentan terhadap infeksi atau penyakit lain, seiring dengan semakin tinggi stadium infeksi HIV pasien.

5.1.1.4 Infeksi Oportunistik pada Pasien Selain TB

Pasien ko-infeksi TB-HIV rentan mengalami infeksi oportunistik selain TB pada tahap-tahap tertentu stadium klinisnya. Infeksi oportunistik ini memerlukan terapi yang dapat menambah beban menelan obat pasien. Dalam gambar 5.5 dapat dilihat persentase infeksi oportunistik yang sering terjadi pada pasien ko-infeksi TB-HIV.



Gambar 5.5 Persentase Infeksi Oportunistik Selain TB pada Pasien Ko-Infeksi TB-HIV

Munculnya pasien pengobatan tuberkulosis pada pasien ko-infeksi TB-HIV yang drop out disebabkan karena berbagai faktor, salah satunya dapat efek samping yang tidak bisa ditoleransi oleh pasien, sehingga pasien merasa malas untuk menelan OAT. Terapi OAT yang juga diberikan bersamaan dengan terapi ARV biasanya juga akan memunculkan efek

samping yang saling tumpang tindih serta pada seorang pasien biasanya muncul lebih dari 1 macam efek samping.

Tabel 5.3 Persentase Efek Samping yang Dialami Pasien dalam Pengobatan dengan OAT dan ARV pada Fase Intensif OAT

Efek samping fase intensif OAT	Persentase
Hiperurisemia	22,73%
Neuropati	13,64%
<i>Rash</i>	13,64%
Gangguan traktus GI	13,64%
Anemia	9,09%
Nyeri sendi	9,09%
Ototoksisitas	4,55%
Peningkatan LED	4,55%
Hiperbilirubinemia	4,55%
Peningkatan LFT	4,55%
Total	100,00%

Pada tabel 5.3, dipaparkan bahwa efek samping paling sering yang terjadi pada pengobatan ko-infeksi TB-HIV adalah hiperurisemia, sebanyak 22,73% pasien mengalami peningkatan kadar asam urat dalam darah. Hal ini diduga merupakan efek samping dari pirazinamid (Z). Dalam tahap intensif ini, semua pasien subjek juga menerima terapi ARV disamping penggunaan OAT setelah 2 – 8 minggu memulai OAT atau setelah kondisi pasien stabil secara klinis.

Tabel 5.4 Persentase Efek Samping yang Dialami Pasien dalam Pengobatan dengan OAT dan ARV pada Fase Lanjutan OAT

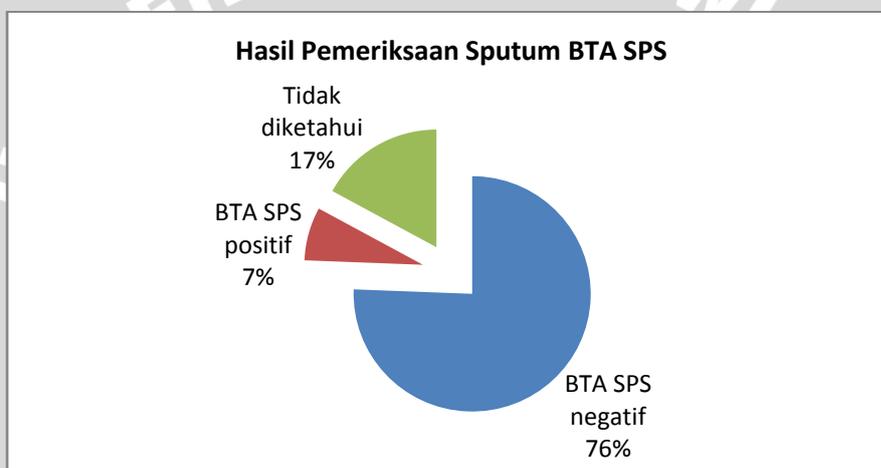
Efek samping fase lanjutan OAT	Persentase
Anemia	25,00%
Peningkatan LFT	18,75%
Neuropati	12,50%
Insomnia	12,50%
Ototoksitas	6,25%
Gangguan traktus GI	6,25%
Nyeri kepala	6,25%
Hiperbilirubinemia	6,25%
Hipoalbuminemia	6,25%
Total	100,00%

Pada tabel 5.4 disebutkan bahwa dalam fase lanjutan terapi OAT, yang mana menggunakan dua jenis OAT (rifampisin dan isoniazid) menimbulkan efek samping anemia sebagai efek samping yang paling sering terjadi. Akan tetapi, efek samping ini biasanya muncul karena penggunaan ARV Zidovudine. Kedapatan efek samping yang ditimbulkan oleh OAT adalah peningkatan LFT (*liver function tests*) yang biasa terjadi karena penggunaan OAT dalam jangka panjang dan hampir semua OAT menyebabkan peningkatan LFT.

5.1.1.5 Pemeriksaan untuk Diagnosis TB

Diagnosis TB ditegakkan dengan pemeriksaan gejala klinis yaitu batuk (berdahak maupun tidak) selama >2 minggu, penurunan berat badan yang signifikan, dan penurunan nafsu makan serta didukung dengan pemeriksaan

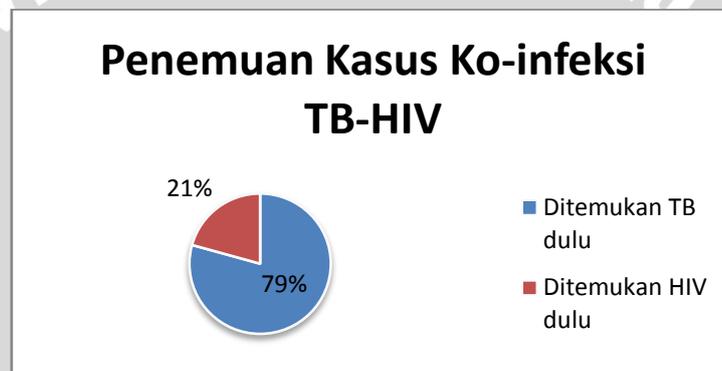
laboratoris yaitu dengan pemeriksaan sputum dahak Sewaktu-Pagi-Sewaktu (SPS), kultur bakteri, dan pemeriksaan foto radiografi thorax. Pada pasien ko-infeksi TB-HIV, jarang ditemukan hasil pemeriksaan sputum dahak SPS yang positif. Pasien cenderung memiliki hasil pemeriksaan sputum SPS negatif. Dari 41 sampel yang diambil, 31 pasien memiliki hasil pemeriksaan BTA SPS negatif, sedangkan 3 pasien memiliki hasil pemeriksaan BTA SPS positif, dan 7 lainnya tidak diketahui/ tidak dicantumkan.



Gambar 5.6 Hasil Pemeriksaan Sputum BTA SPS Pasien Sampel Ko-Infeksi TB-HIV

5.1.1.6 Penemuan Kasus TB/HIV

Kasus ko-infeksi TB-HIV dapat muncul bersamaan, pada pasien yang didiagnosis dengan tuberkulosis, akan ditindaklanjuti dengan pemeriksaan untuk serologi HIV di klinik VCT (*Voluntary Counseling Test*). Pada pasien yang sudah didiagnosis dengan infeksi HIV lebih dulu, juga akan diperiksa gejala klinisnya, dan jika mengarah ke tuberkulosis, akan dirujuk untuk melakukan pemeriksaan laboratorium lebih lanjut untuk mendukung penegakan diagnosis.

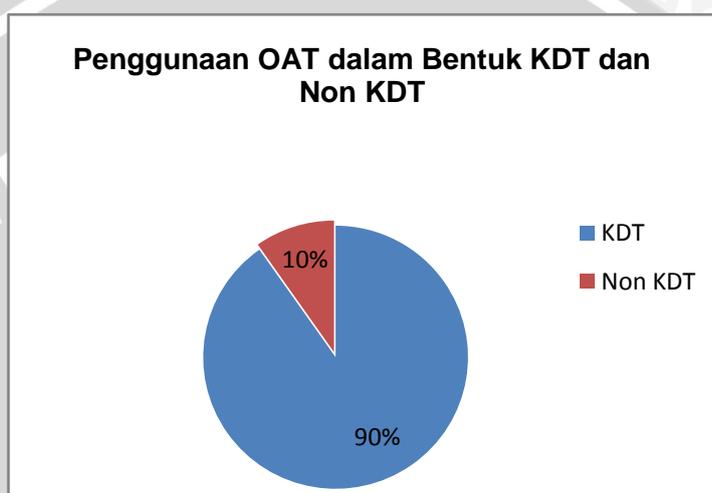


Gambar 5.7 Diagram Penemuan Kasus TB/HIV

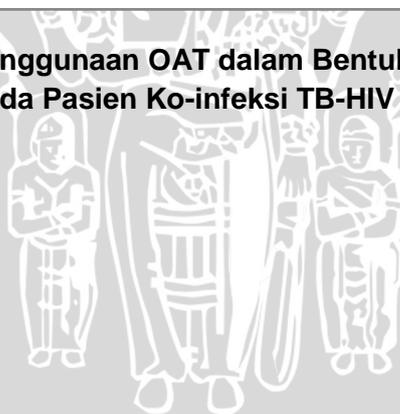
5.1.1.7 Penggunaan OAT KDT dan non KDT

Pasien ko-infeksi TB-HIV sangat dianjurkan untuk menggunakan kemasan OAT dalam bentuk KDT karena selain menelan OAT, pasien juga harus menelan ARV, sehingga untuk kepraktisan menelan obat pasien, diberikan obat dalam bentuk KDT. Meski demikian, pasien juga ada yang menggunakan OAT yang tidak dalam bentuk KDT (Non KDT atau kombipak). Beberapa alasan penggunaannya antara lain karena pasien alergi dengan salah satu komponen KDT sehingga perlu memulai OAT dengan bentuk non KDT, serta pasien yang mengalami efek samping dari

salah satu komponen KDT, sehingga perlu diganti menjadi bentuk non KDT tanpa memberikan obat yang menyebabkan efek samping, pasien yang awalnya mendapat KDT dan mengalami intoleransi ini menerima OAT kombinasi antara KDT dan non KDT selama periode terapinya.

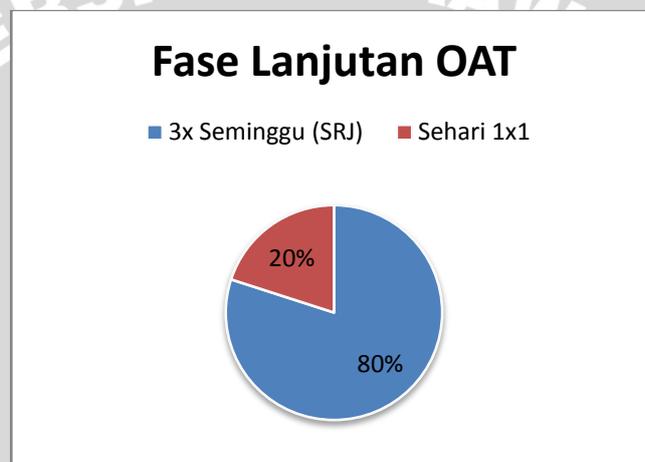


Gambar 5.8 Penggunaan OAT dalam Bentuk KDT dan Non KDT pada Pasien Ko-infeksi TB-HIV



5.1.1.8 Penggunaan OAT dalam Fase Lanjutan

Pada pasien ko-infeksi TB-HIV, fase lanjutan dilakukan dengan terapi OAT lanjutan (RH atau RHE) selama 4-7 bulan dengan frekuensi 3 kali seminggu menurut panduan petunjuk teknis Tata Laksana Klinis Ko-infeksi TB-HIV, akan tetapi beberapa pasien mendapatkan terapi OAT untuk fase lanjutan sebanyak 1x1 (atau tiap hari).



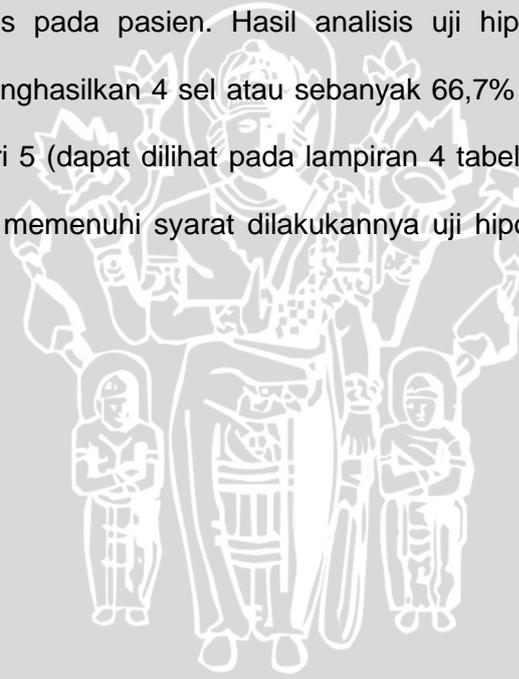
Gambar 5.9 Diagram Persentase Penggunaan Fase Lanjutan OAT

5.2 Analisis Data

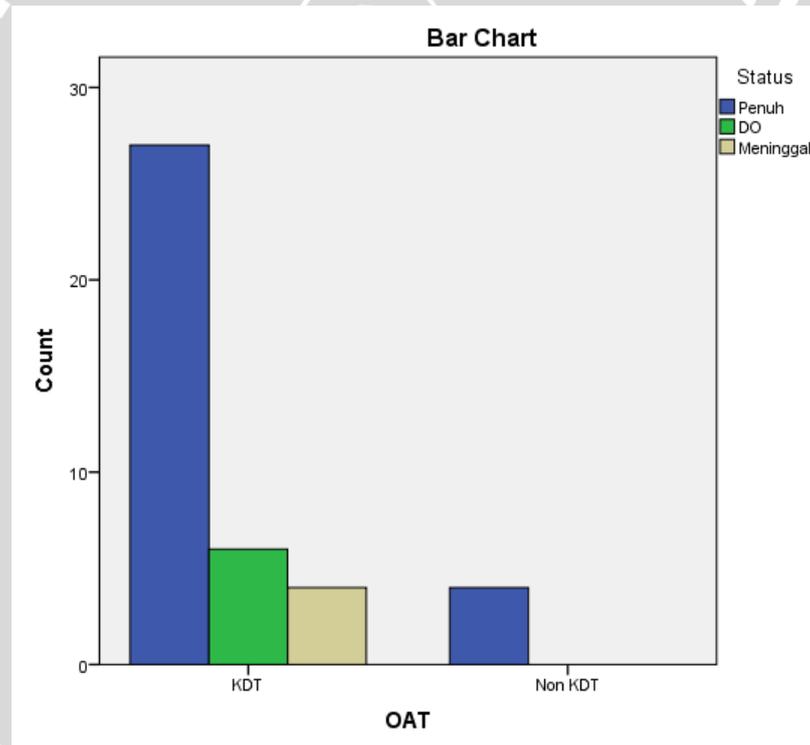
Analisis data dilakukan dengan menggunakan aplikasi SPSS 20.0, dengan metode analisis deskriptif menggunakan *Chi-Squared* dengan derajat signifikansi $\alpha = 0,05$ dan nilai kepercayaan 95% untuk mengetahui hubungan perbandingan antara variabel bebas terhadap variabel tergantung. Yang menjadi variabel bebas yaitu pemilihan terapi TB, efek samping pengobatan, dan infeksi oportunistik, sedangkan yang menjadi variabel bebasnya adalah status penghentian terapi yang meliputi terapi TB penuh, kejadian putus obat TB, dan pasien meninggal ketika terapi TB.

5.2.1 Analisis Hubungan Perbandingan Antara Status Penghentian Terapi Tuberkulosis Berdasarkan Pemilihan Terapi TBPasien Ko-infeksi TB-HIV

Hipotesis dari hasil analisis ini memiliki dua hipotesis, yaitu H_0 yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan antara bentuk kemasan OAT dengan status penghentian terapi tuberkulosis pasien TB-HIV, sedangkan H_1 menyatakan bahwa terdapat perbedaan antara bentuk kemasan OAT dengan status penghentian terapi tuberkulosis pada pasien. Hasil analisis uji hipotesis dengan *chi square* menghasilkan 4 sel atau sebanyak 66,7% memiliki nilai yang kurang dari 5 (dapat dilihat pada lampiran 4 tabel 5.2.1.1), sehingga data tidak memenuhi syarat dilakukannya uji hipotesis dengan *Chi-Square*.



Dari gambar 5.10, dapat dilihat bahwa jumlah pasien yang mendapatkan kemas KDT sebanyak 27 pasien menjalani terapi penuh, 6 orang *drop out* dan 4 orang meninggal ketika terapi tuberkulosis. Pasien yang mendapatkan kemas bukan KDT sebanyak 4 orang menjalani terapi penuh, dan tidak ada yang *drop out* maupun meninggal ketika terapi tuberkulosis dengan OAT.



Gambar 5.10 Diagram Hasil Analisis Jumlah Pasien yang Mendapatkan KDT dan Non KDT dengan Pasien yang Menjalani Terapi Penuh, Drop Out, dan Meninggal Ketika Pengobatan Tuberkulosis

Tabel 5.5 Hasil Uji Hipotesis dengan *Kolmogorov-Smirnov* Pemilihan Terapi (KDT dan Non KDT) dengan Status Penghentian Terapi TB (Penuh, DO, dan Meninggal)

	Status Penghentian Terapi						<i>p</i>
	Penuh		<i>Drop Out</i>		Meninggal		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
KDT	27	72,9%	6	16,2%	4	10,8%	0,955
Non KDT	4	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Total	31	75,6%	6	14,6%	4	9,7%	

Alternatif uji hipotesis selain *chi square* untuk data yang kategorik adalah *Kolmogorov-Smirnov* (Dahlan, 2011). Tabel 5.5 merupakan *crossstabulation* dari *chi square* dengan persentase serta nilai *p* yang didapatkan dari uji hipotesis dengan *Kolmogorov-Smirnov*.

Uji hipotesis menggunakan *Kolmogorov-Smirnov* menghasilkan nilai signifikansi sebesar 0,955 (seperti yang terlampir pada lampiran 7). Nilai ini melebihi nilai *p* yaitu 0,05 sehingga dapat dikatakan bahwa status penghentian terapi tidak memiliki perbedaan yang bermakna berdasarkan pemilihan terapi TB.

5.2.2 Analisis Hubungan Perbandingan Antara Status Penghentian Terapi Tuberkulosis Berdasarkan Efek Samping yang Muncul pada Pasien Ko-infeksi TB-HIV

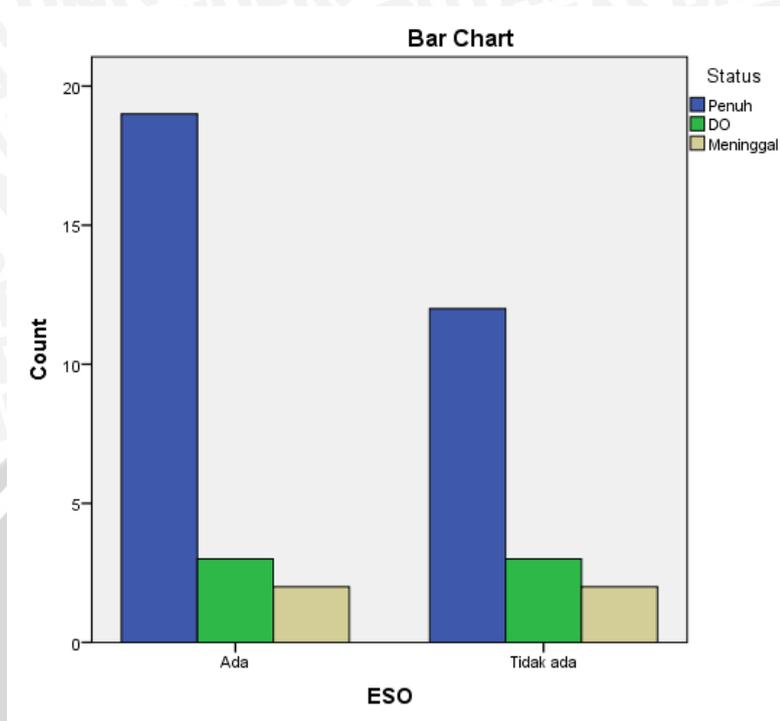
Hasil analisis ini memiliki dua hipotesis, yaitu tidak adanya perbedaan antara status penghentian terapi TB berdasarkan efek samping yang muncul pada pasien Ko-infeksi TB-HIV sebagai H_0 dan

adanya perbedaan status penghentian terapi tuberkulosis berdasarkan munculnya efek samping sebagai H_1 . Hasil uji hipotesis menggunakan *chi square* tidak memenuhi syarat dilakukannya uji karena sebanyak 4 sel atau 66,7% bernilai kurang dari 5 (dapat dilihat pada lampiran 5) sehingga dilakukan uji hipotesis alternatif yaitu dengan *Kolmogorov-Smirnov*. Pada tabel 5.6 menyajikan data *crosstabulation* dengan *chi square* disertai persentase dan nilai p yang didapat dari uji hipotesis *Kolmogorov-Smirnov*.

Tabel 5.6 Hasil Uji Hipotesis dengan *Kolmogorov-Smirnov* Efek Samping (Ada ES dan tidak ada ES) dengan Status Penghentian Terapi TB (Penuh, DO, dan Meninggal)

	Status Penghentian Terapi						p
	Penuh		Drop Out		Meninggal		
	n	%	n	%	n	%	
Ada ES	19	79,1%	3	12,5%	2	8,3%	1,000
Tidak ada ES	12	70,5%	3	17,6%	2	11,7%	
Total	31	75,6%	6	14,6%	4	9,7%	

Hasil uji hipotesis dengan *Kolmogorov-Smirnov* menghasilkan nilai signifikansi sebesar 1,000 (dapat dilihat pada lampiran 7) yang mana nilai ini lebih besar dari nilai p yaitu 0,05. Dapat dikatakan bahwa tidak ada hubungan antara efek samping pengobatan yang terjadi dengan status penghentian terapi TB pasien ko-infeksi TB-HIV atau dengan kata lain H_1 ditolak dan H_0 diterima.



Gambar 5.11 Diagram Hasil Analisis Jumlah Pasien yang Mengalami ESO dan Pasien yang Menjalani Terapi Penuh, Drop Out, dan Meninggal Ketika Pengobatan Tuberkulosis

Dari diagram diatas, dapat dilihat bahwa jumlah pasien yang mengalami efek samping pengobatan lebih banyak (19 pasien) menjalani terapi penuh, sedangkan pasien yang tidak mengalami efek samping pengobatan, jumlah kasus *drop out* dan meninggal sama dengan pasien yang mengalami efek samping (DO = 3 pasien, meninggal = 2 pasien).

5.2.3 Analisis HubunganPerbandingan Antara Status Penghentian Terapi Tuberkulosis Berdasarkan Infeksi Oportunistik yang Muncul pada Pasien Ko-infeksi TB-HIV

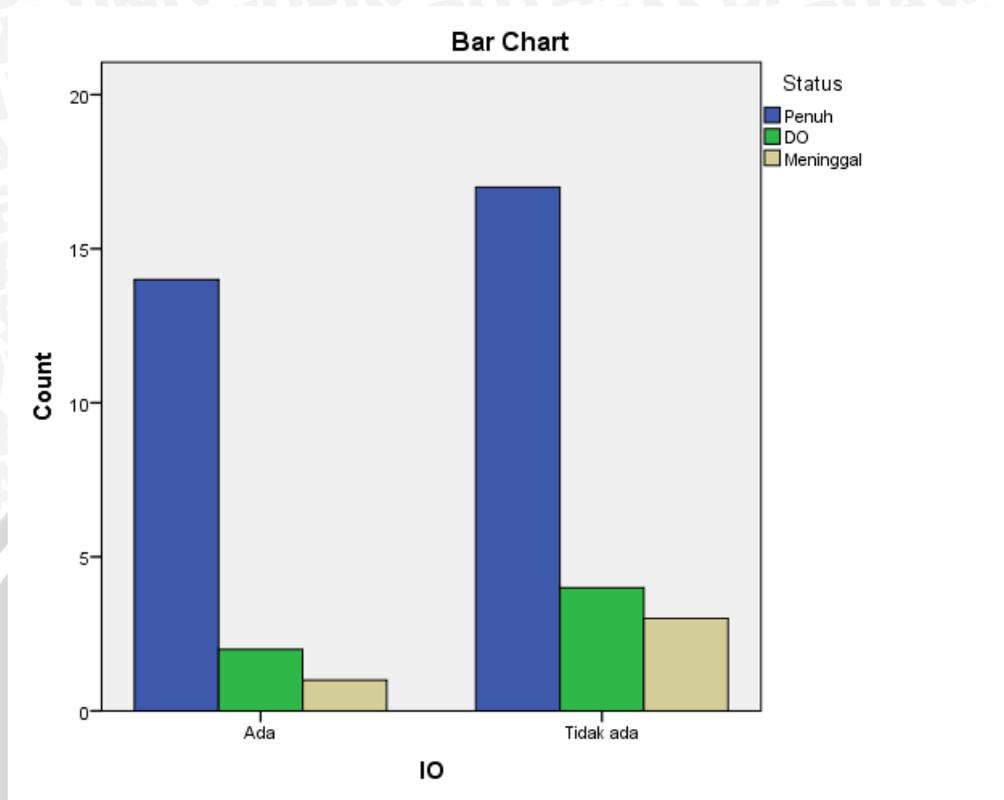
Hasil analisis ini memiliki dua hipotesis, yaitu tidak adanya perbedaan antara status penghentian terapi TB berdasarkan infeksi

oportunistik yang muncul sebagai H_0 serta adanya perbedaan antara status penghentian terapi tuberkulosis berdasarkan infeksi oportunistik yang muncul sebagai H_1 . Hasil uji hipotesis dengan *chi-square* tidak memenuhi syarat karena sebanyak 4 sel atau 66,7% bernilai kurang dari 5 (dapat dilihat pada lampiran 6). Maka dilakukan uji hipotesis alternatif yaitu dengan *Kolmogorov-Smirnov*. Berikut pada tabel 5.7 adalah hasil *crosstabulation* menggunakan *chi-square* antara ada dan tidak adanya infeksi oportunistik dan status penghentian terapi TB disertai dengan persentase dan nilai p yang diperoleh dari uji hipotesis menggunakan *Kolmogorov-Smirnov*.

Tabel 5.7 Hasil Uji Hipotesis dengan *Kolmogorov-Smirnov* Infeksi Oportunistik (Ada IO dan tidak ada IO) dengan Status Penghentian Terapi TB (Penuh, DO, dan Meninggal)

	Status Penghentian Terapi						p
	Penuh		Drop Out		Meninggal		
	n	%	n	%	n	%	
Ada IO	14	82,3%	2	11,7%	1	5,8%	0,999
Tidak ada IO	17	70,8%	4	16,6%	3	12,5%	
Total	31	75,6%	6	14,6%	4	9,7%	

Uji hipotesis dengan *Kolmogorov-Smirnov* ini menghasilkan nilai signifikansi sebesar 0,999 (dapat dilihat pada lampiran 9). Nilai ini lebih besar dari p yaitu 0,05 sehingga dapat dikatakan tidak ada perbedaan antara status penghentian terapi TB berdasarkan infeksi oportunistik yang muncul pada pasien ko-infeksi TB-HIV.



Gambar 5.12 Diagram Hasil Analisis Jumlah Pasien yang Mengalami IO dan Pasien yang Menjalani Terapi Penuh, Drop Out, dan Meninggal Ketika Pengobatan Tuberkulosis

Dari gambar 5.12, dapat dilihat bahwa jumlah pasien yang mengalami infeksi oportunistik yang menjalani terapi penuh sebanyak 14 pasien, dan yang mengalami *drop out* 2 pasien, pasien yang meninggal 1 orang. Jumlah pasien yang tidak mengalami infeksi oportunistik lain yang menjalani terapi penuh sebanyak 17 pasien, *drop out* 4 pasien, dan 3 orang meninggal ketika terapi.

5.2.4 Analisa Kesesuaian Terapi Tuberkulosis dengan Petunjuk Teknis

Tata Laksana Klinis Ko-infeksi TB-HIV Departemen Kesehatan

Terapi tuberkulosis yang diberikan kepada 41 pasien yang menjadi sampel penelitian telah sesuai dengan Petunjuk Teknis Tata Laksana Klinis Ko-infeksi TB-HIV Departemen Kesehatan. Menurut Petunjuk Teknis tersebut, terapi OAT diberikan dengan kemasan KDT bila pasien mampu menerima, bila tidak akan dicoba dengan diberikan kombipak. Untuk penggunaan bersama dengan ARV, 2 – 8 minggu atau ketika pasien dapat mentolerir terapi setelah penggunaan OAT dimulai, maka ARV dapat diberikan. OAT yang diberikan adalah kombinasi dari RHZE(S) setiap hari pada fase intensif dan RH pada fase lanjutan selama 3 kali seminggu atau setiap hari bila perlu (pada pasien berisiko tinggi mengalami kegagalan terapi atau kasus *relaps*). Efek samping dan pencegahan neuropati diatasi dengan pemberian suplemen B₆ 100 mg per hari. Jika ada gatal atau kemerahan, maka pemberian OAT harus dilakukan secara *drug challenging* atau dicoba satu persatu.

BAB 6

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilaksanakan menggunakan metode *cross sectional survey* dengan pengambilan data dari rekam medik. Penelitian dilaksanakan di seksi rekam medik dan Poli Paru RSUD dr. Saiful Anwar Malang setelah dinyatakan laik etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dengan nomor 203/ EC/ KEPK-S1-FARM/ 03/2014. Data rekam medik pasien yang diikutsertakan dalam penelitian adalah pasien ko-infeksi TB-HIV yang tercatat data rekam mediknya selama periode Januari 2010–Desember 2013 yang diijinkan mengikuti penelitian dan memenuhi kriteria inklusi yaitu sebanyak 41 pasien. Pada hasil pengolahan data, didapatkan bahwa persentase pasien laki-laki lebih besar dibandingkan persentase pasien wanita. Persebaran pasien ini tidak menentu di seluruh dunia jika ditinjau dari jenis kelamin. Di Indonesia, rasio antara penderita tuberkulosis pria:wanita adalah 1:5, demikian pula pada kasus TB di seluruh dunia, rasio wanita lebih tinggi dibandingkan dengan pria (WHO, 2013).

Dari 41 subjek sampel pasien, penderita ko-infeksi TB-HIV terbanyak pada rentang usia produktif, yaitu antara 21-40 tahun. Dari data berat badan pasien, diketahui perubahan berat badan yang signifikan dari sebelum menggunakan OAT dan sesudah selesai terapi dengan OAT. Penurunan berat

badan merupakan gejala klinis yang dapat diamati dan terlihat pada pasien tuberkulosis, dan peningkatan berat badan pasien adalah hal yang menjadi salah satu tolak ukur keberhasilan terapi dengan OAT (Vasantha, 2008). Pada penelitian ini, didapatkan 85% pasien tercatat berat badan akhirnya yaitu sebanyak 35 pasien, sedangkan 15% lainnya tidak tercatat berat badan akhirnya karena *drop out* atau meninggal ketika dalam masa terapi. Sebanyak 31 pasien mengalami kenaikan berat badan dan 4 orang lainnya tidak mengalami kenaikan berat badan. Rata-rata perubahan berat badan pada 35 pasien ini adalah 6,45 kg. Menurut literatur, penurunan berat badan yang terjadi pada pasien tuberkulosis biasa disebut dengan sindrom *wasting*, yang juga menjadi kondisi penentu keparahan penyakit tuberkulosis. Selain itu, diketahui pula pada penderita tuberkulosis, kadar leptin, sebuah protein yang dihasilkan oleh jaringan adiposa meningkat. Leptin ini berfungsi untuk meregulasi status nutrisi, menekan nafsu makan, akan tetapi juga berfungsi dalam respon imun melawan infeksi tuberkulosis. Respon inflamasi akan meningkatkan produksi leptin sehingga jika konsentrasi plasma leptin meningkat pada pasien tuberkulosis, maka nafsu makan akan menurun dan merupakan alasan penurunan berat badan yang terjadi (Van Crevel, 2002).

Pasien ko-infeksi TB-HIV umumnya memiliki infeksi oportunistik lain yang juga berperan dalam penurunan kondisi pasien serta meningkatkan penggunaan obat-obat tambahan. Pada pasien dalam penelitian ini, ditemukan sebanyak 14,9% tidak mengalami infeksi oportunistik lain, sedangkan untuk infeksi oportunistik yang terjadi pada ko-infeksi TB-HIV yang tertinggi tercatat adalah kandidiasis (29,79%), pneumonia (23,40%), dan toxoplasmosis (17,02%). Kandidiasis yang dialami pasien adalah kandidiasis oral dan esofageal,

sedangkan pneumonia yang diderita biasanya merupakan *pneumositik carinii pneumonia* (PCP). Penambahan terapi pada ko-infeksi TB-HIV ini menambah risiko efek samping muncul semakin banyak dan tumpang tindih. Diduga muncul pula interaksi obat akibat polifarmasi, tetapi akan sulit untuk mengidentifikasi interaksi obat yang muncul dan efek samping obat secara pasti, sehingga efek samping yang muncul diidentifikasi berdasarkan obat yang paling berpotensi menimbulkan efek samping tersebut.

Efek samping pada pasien yang muncul sebagai akibat dari terapi diklasifikasikan menjadi 2 berdasarkan waktu terapi, yaitu efek samping yang muncul dalam masa fase intensif OAT dan fase lanjutan OAT. Hal ini dilakukan untuk menghindari bias dan mempertegas jenis obat yang paling berpotensi menyebabkan efek samping tersebut. Pada fase intensif OAT, efek samping yang paling banyak dialami pasien adalah hiperurisemia (22,73%), kemudian neuropati (13,64%), *rash* (13,64%) dan nyeri sendi (9,09%). Menurut literatur, hiperurisemia potensial disebabkan oleh penggunaan pirazinamid, sehingga dapat juga bermanifestasi ke nyeri sendi yang diderita pasien (Solangi, 2004). Neuropati dapat disebabkan karena Isoniazid. Diantara OAT lain, Isoniazid adalah yang paling sering berhubungan dengan efek ke sistem saraf, serta biasanya berupa neuropati perifer, psikosis, dan kejang (Kass, 2010). Hampir semua antibiotik OAT menyebabkan munculnya *rash* (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012). Gangguan saluran pencernaan yang dialami pasien (13,64%) dalam penelitian ini adalah efek samping paling sering ditemui secara umum pada pasien polifarmasi, dalam hal ini pasien polifarmasi ko-infeksi TB-HIV. Menurut penelitian lain, baik ARV maupun OAT

sama-sama memiliki potensi yang tinggi untuk menyebabkan mual, muntah, dan penurunan nafsu makan (Pozniak, 2011).

Dalam penelitian ini, pada fase lanjutan OAT, pasien banyak mengalami efek samping berupa anemia (25,00%), peningkatan LFT (*liver function tests*) sebesar 18,75%, dan neuropati (12,50%). Hal ini sesuai dengan pernyataan bahwa anemia yang banyak dialami pasien, diduga merupakan efek samping dari antiretroviral (ARV) yaitu zidovudin (Agarwal, 2010). Peningkatan LFT yang didapatkan sebesar (18,75%) dan hiperbilirubinemia (6,25%) dalam penelitian ini dapat disebabkan oleh OAT maupun ARV (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012). OAT memiliki potensi yang lebih besar untuk menjadi hepatotoksisitas. Isoniazid memiliki potensi paling besar untuk memicu toksisitas pada hepar dalam penggunaannya secara tunggal dan jika dikombinasikan dengan Rifampisin, maka efek hepatotoksisitas yang muncul akan berlipat ganda (Tostmann, 2006). Neuropati dapat disebabkan oleh penggunaan Isoniazid sehingga diberikan bersama dengan suplemen B₆ untuk mencegah timbulnya neuropati. Penggunaannya bersama dengan Stavudine dapat meningkatkan risiko neuropati (Pozniak, 2011). Pada pasien yang mengalami efek samping neuropati dalam fase lanjutan ini, mendapatkan Stavudin sebagai salah satu komponen ARV. Sebanyak 12,5% pasien mengalami insomnia. Efavirenz berpotensi tinggi untuk menyebabkan toksisitas pada sistem saraf pusat dengan gejala sulit tidur, gelisah, dan disorientasi pada 2 – 3 minggu awal penggunaannya, selanjutnya, dalam jangka pendek efek samping akan menghilang dengan sendirinya (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012).

Ototoksisitas disebabkan karena penggunaan Streptomisin pada pasien yang pernah dirawat inap. Streptomisin berpotensi menyebabkan kerusakan saraf pendengaran pada janin (*congenital deafness*). Menurut *British HIV Association Guidelines for the Treatment of TB/HIV Coinfection 2011* (Pozniak, 2011), Streptomisin merupakan agen antituberkulosis lini kedua, digunakan jika terjadi intoleransi pada OAT lini pertama. Akan tetapi menurut Permenkes Republik Indonesia Nomor 13 Tahun 2013 tentang Pedoman Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resistan Obat, Streptomisin masuk ke dalam kategori OAT lini pertama sehingga penggunaannya dapat bersama dengan OAT lini pertama lainnya (RHZE).

Hasil pemeriksaan hapusan sputum Basil Tahan Asam (BTA) Sewaktu-Pagi-Sewaktu (SPS) pasien dilakukan untuk menegakkan diagnosa tuberkulosis. Pada pasien TB tanpa ko-infeksi dengan HIV, pemeriksaan hapusan sputum BTA SPS ini biasanya menghasilkan BTA positif, akan tetapi pada pasien dengan ko-infeksi HIV, lebih banyak yang menghasilkan hasil hapusan sputum BTA SPS negatif. Hasil hapusan yang didapatkan dalam penelitian ini yaitu hapusan sputum BTA SPS negatif (sebanyak 76%) ini lebih sering ditemukan pada sputum pasien ko-infeksi TB-HIV dibandingkan dengan yang memiliki hasil positif (7%). Jumlah ini dijelaskan dalam sebuah penelitian lain yang menyatakan bahwa jumlah bakteri TB yang ada pada pasien HIV positif memiliki jumlah bakteri yang lebih sedikit dibandingkan pada pasien dengan HIV negatif (Cattamanchi et.al., 2009). Untuk membantu penegakan diagnosa lebih lanjut, pada pasien ko-infeksi TB-HIV harus menggunakan hasil radiografi *thorax* (Getahun, 2007).

Pemilihan terapi tuberkulosis pada ko-infeksi TB-HIV ditinjau dari kemasan yang digunakan. Menurut petunjuk teknis, kemasan yang disarankan untuk digunakan adalah Kemasan Dosis Tetap (KDT) untuk mempermudah pasien dalam penggunaannya dan bertujuan untuk mengurangi angka pasien yang *drop out* (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012). Dari 41 pasien yang menggunakan OAT, 90% menggunakan KDT, sedangkan 10% menggunakan non KDT atau kombipak. Pasien menggunakan kemasan kombipak ini karena alergi atau memulai terapi dengan OAT satu persatu untuk penyesuaian. Fase lanjutan OAT digunakan dengan frekuensi 3 kali seminggu menurut petunjuk teknis (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012), sedangkan menurut WHO (2007) penggunaan KDT fase lanjutan yang dilakukan setiap hari ditujukan untuk pasien yang berisiko mengalami kegagalan terapi atau kambuh.

Hasil analisis menggunakan SPSS 20.0 dengan uji hubungan perbandingan *Chi-Square* memiliki beberapa hipotesis untuk setiap uji yang dilakukan. Akan tetapi karena data yang diujikan tidak memenuhi persyaratan untuk dilakukannya uji hipotesis dengan *Chi-Square*, maka dilakukan uji alternatif yaitu dengan *Kolmogorov-Smirnov*. Dalam penelitian ini, dilakukan 3 uji hubungan perbandingan antara status penghentian terapi TB (penuh, *drop out*, dan meninggal) berdasarkan pemilihan terapi TB (bentuk kemasan KDT dan non KDT), efek samping pengobatan (ada atau tidaknya efek samping), dan infeksi oportunistik (ada atau tidaknya infeksi oportunistik). Pada uji hubungan perbandingan antara status penghentian terapi TB berdasarkan pemilihan terapi TB, hipotesis yang digunakan adalah H_0 dan H_1 . H_0 menyatakan bahwa tidak ada perbedaan antara status penghentian terapi TB berdasarkan pemilihan

terapi TB. Sedangkan H_1 menyatakan bahwa terdapat perbedaan antara status penghentian terapi TB berdasarkan pemilihan terapi TB. Pemilihan terapi TB yang dimaksud adalah pemilihan kemasan dosis tetap (KDT) dan kombipak (non KDT) yang digunakan oleh pasien. Hasil analisis statistik menunjukkan H_0 diterima dan H_1 ditolak. Tidak terdapat perbedaan antara status penghentian terapi TB berdasarkan pemilihan terapi.

Pada uji hubungan perbandingan yang kedua, yaitu hubungan perbandingan status penghentian terapi TB berdasarkan efek samping yang muncul pada pengobatan diberikan dua macam hipotesis. H_0 menyatakan bahwa tidak ada perbedaan antara status penghentian terapi TB berdasarkan efek samping pengobatan. Sedangkan H_1 menyatakan bahwa terdapat perbedaan antara status penghentian terapi TB berdasarkan efek samping pengobatan. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa H_0 diterima dan H_1 ditolak. Tidak terdapat perbedaan antara status penghentian terapi TB berdasarkan efek samping pengobatan.

Pada uji hubungan perbandingan yang ketiga, yaitu hubungan perbandingan antara status penghentian terapi TB berdasarkan infeksi oportunistik yang muncul selain TB. Diberikan dua macam hipotesis yaitu H_0 dan H_1 . H_0 menyatakan bahwa tidak ada perbedaan antara status penghentian terapi TB berdasarkan infeksi oportunistik. Sedangkan H_1 menyatakan bahwa terdapat perbedaan antara status penghentian terapi TB berdasarkan infeksi oportunistik. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa H_0 diterima dan H_1 ditolak. Tidak terdapat perbedaan antara status penghentian terapi TB berdasarkan infeksi oportunistik selain TB yang muncul.

Hasil yang diperoleh dari ketiga uji hipotesis ini dapat disebabkan karena pasien yang menderita ko-infeksi TB-HIV mendapatkan informasi yang cukup dari tenaga kesehatan mengenai kondisinya dan risiko efek samping yang dapat terjadi. Menurut pengamatan peneliti, ketika pasien dinyatakan menderita ko-infeksi TB-HIV, pasien akan mendapatkan konsultasi dari tenaga psikologi untuk diberikan edukasi mengenai penyakit, progresivitas penyakit, serta kemungkinan munculnya efek samping pengobatan. Hal ini terlampir dalam rekam medik pasien dalam kunjungan ke poli VCT di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Pada penelitian lain mengenai efek pemilihan terapi TB dalam kemasan KDT dan non KDT yang dilakukan, menyatakan bahwa kemasan KDT mampu meningkatkan jumlah pasien yang menjalani terapi penuh dibandingkan dengan pasien yang tidak menggunakan OAT KDT (Bangalore, 2006). Hasil yang berbeda pada penelitian ini dapat disebabkan oleh jumlah sampel yang sedikit untuk penelitian observasional yang memiliki banyak faktor untuk menimbulkan bias dari hasil penelitian, sehingga kurang dapat mewakili seluruh populasi pasien ko-infeksi TB-HIV.

Dengan demikian, pemilihan terapi, efek samping pengobatan, serta infeksi oportunistik selain TB yang muncul bukan menjadi faktor yang berhubungan dengan status penghentian terapi TB pasien ko-infeksi TB-HIV. Status penghentian terapi TB dipengaruhi oleh banyak faktor, antara lain faktor sosioekonomi pasien, faktor aksesibilitas pelayanan kesehatan (geografis), faktor tingkat pengetahuan pasien mengenai pengobatannya, faktor sosiobudaya yang meliputi kurangnya pengetahuan terhadap penyakit TB dan ketersediaan pengobatan TB (Somma, 2008), serta konseling yang dilakukan oleh tenaga kesehatan (Gebremariam, 2010). Faktor sosioekonomi pasien yaitu meliputi

pendapatan per kapita, penggunaan suplemen, pengeluaran biaya kesehatan per kapita, *Human Development Index* (HDI), serta ketersediaan sanitasi (Wu, 2012). Dalam penelitian ini, subjek sampel dapat mengalami *drop out* terapi TB karena mayoritas rumah pasien berada di luar kota Malang, sehingga memerlukan tambahan biaya dan waktu yang menjadi beban tersendiri untuk memeriksakan diri secara rutin ke RSUD Dr. Saiful Anwar. Faktor aksesibilitas merupakan salah satu yang sering menyebabkan pasien *drop out* dalam masa terapi tuberkulosis (Sanou, 2004). Dalam penelitian ini, karena pasien mayoritas adalah penduduk luar kota Malang, biaya yang dikeluarkan untuk setiap kali kontrol lebih banyak dibandingkan dengan pasien yang berdomisili di kota Malang. Biaya transportasi dan akomodasi untuk pasien menjadi salah satu kendala pasien rutin melakukan kontrol ke rumah sakit. Pasien yang mengalami *drop out* sebanyak 5 orang dari 41 pasien adalah pasien yang berada pada stadium klinis 4 infeksi HIV dan alasan *drop out* tidak diketahui melalui pelacakan.

Terapi tuberkulosis untuk pasien ko-infeksi TB-HIV telah memenuhi kesesuaian dengan Petunjuk Teknis Tata Laksana Ko-Infeksi TB-HIV Departemen Kesehatan ditinjau dari penggunaan jenis dan dosis OAT yang digunakan, terapi penunjang, frekuensi dan interval pemberian terapi, serta penatalaksanaan efek samping yang muncul dari terapi ko-infeksi TB-HIV. Penelitian ini memiliki beberapa kekurangan antara lain data yang diambil dari rekam medik kurang lengkap karena penulisan yang kosong, misalnya pada kolom berat badan akhir tiap kali pasien kontrol memeriksakan diri sehingga ada beberapa data berat badan pasien, data sosioekonomi pasien, dan data hasil laboratorium yang kurang lengkap disertakan dalam arsip rekam medik.

Kelengkapan data tersebut harus ada di rekam medik karena diperlukan untuk pelacakan pasien TB yang tidak rutin memeriksakan diri ke Poli Paru.



BAB 7**KESIMPULAN DAN SARAN****7.1 Kesimpulan**

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian Hubungan Antara Status Penghentian Terapi Tuberkulosis Berdasarkan Pemilihan Terapi Tuberkulosis, Efek Samping Pengobatan, dan Infeksi Oportunistik Pasien Ko-Infeksi TB-HIV di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang adalah:

- Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara status penghentian terapi tuberkulosis berdasarkan pemilihan terapi tuberkulosis yang ditinjau dari penggunaan KDT dan kombipak (non KDT) pada pasien ko-infeksi TB-HIV dengan nilai $p = 0,955$ (CI = 95%).
- Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara status penghentian terapi tuberkulosis berdasarkan efek samping pengobatan yang muncul (ada dan tidaknya efek samping) pada pasien ko-infeksi TB-HIV dengan dengan nilai $p = 1,000$ (CI = 95%).
- Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara status penghentian terapi tuberkulosis berdasarkan infeksi oportunistik selain TB yang muncul (ada dan tidaknya infeksi oportunistik selain TB) pada pasien ko-infeksi TB-HIV dengan dengan nilai $p = 0,999$ (CI = 95%).
- Terapi tuberkulosis yang diberikan di RSUD Dr. Saiful Anwar telah memenuhi kesesuaian pemberian terapi menurut Petunjuk Teknis Tata

Laksana Klinis Ko-Infeksi TB-HIV oleh Departemen Kesehatan, ditinjau dari jenis obat dan dosis yang digunakan, terapi penunjang, frekuensi dan interval pemberian masing-masing terapi, serta penatalaksanaan efek samping yang muncul karena OAT misalnya pada keadaan munculnya *rash* pada pasien ketika pertama menggunakan OAT, maka pemberian OAT dicoba dengan *drug challenging*, yaitu tidak dengan memberikan dalam kemasan KDT, akan tetapi diberikan dalam kemasan kombipak satu persatu hingga pasien dapat mentoleransi OAT.

7.2 Saran

7.2.1 Bagi Masyarakat

- Meningkatkan pengetahuan mengenai penyakit ko-infeksi tuberkulosis-HIV.
- Meningkatkan kesadaran pasien mengenai pentingnya terapi dan memahami pengobatan yang dilakukan.
- Mencegah penularan dan perkembangan ko-infeksi TB-HIV dengan melakukan terapi hingga selesai bagi para pasien.

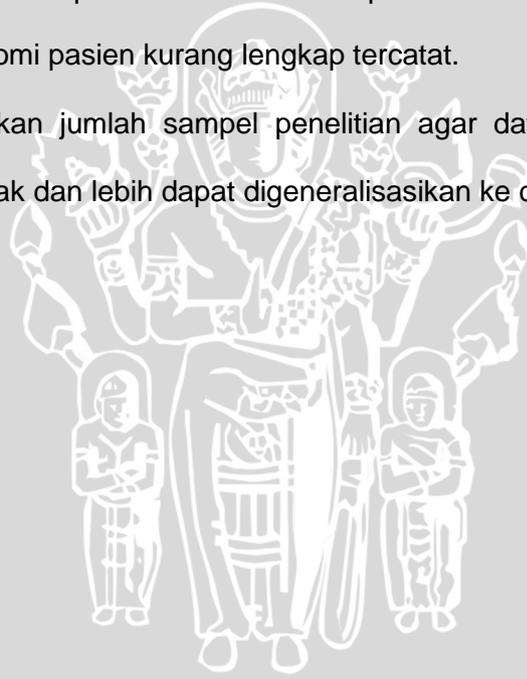
7.2.2 Bagi Institusi Kesehatan

- Menyediakan data rekam medik selengkap-lengkapny.
- Meningkatkan kerjasama antartena kesehatan untuk mendukung terapi pasien ko-infeksi TB-HIV.

- Melakukan konseling dan pendekatan kepada pasien dan meningkatkan pengetahuan pasien agar menjalankan terapi secara penuh.

7.2.3 Bagi Peneliti Lain

- Melakukan penelitian secara prospektif untuk memberi motivasi kepada pasien serta mendapatkan data yang lebih akurat dan lengkap. Pada penelitian ini data seperti berat badan dan status sosioekonomi pasien kurang lengkap tercatat.
- Meningkatkan jumlah sampel penelitian agar data yang diperoleh lebih banyak dan lebih dapat digeneralisasikan ke dalam populasi.



DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal D, Jaya C, Lavina C, Madhukar R, Nisha RA, Shyam S, 2010. High Incidence of Zidovudine Induced Anaemia in HIV Infected Patients in Eastern India. *Indian J Med Res.* (132):386-389.
- Arts EJ, Daria JH, 2012. HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2(4):161.
- Bangalore S, Gayathri K, Sanobar P, Franz HM, 2006. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine.* 120(8):713–719.
- Bartlett JG, 2013. *Selecting Antiretroviral Regimens for the Treatment Naive HIV-Infected Patient*, (Online), Literature Review. (<http://www.uptodate.com/contents/selecting-antiretroviral-regimens-for-the-treatment-naive-hiv-infected-patient?topicKey=ID%2F3773&elapsedTimeMs=5&view=print&displayedView=full>, diakses tanggal 10 Februari 2014).
- Cattamanchi A, David WD, Lucian JD, William W, Samuel Y, Moses J, *et al.*, 2009. Sensitivity of Direct Versus Concentrated Sputum Smear Microscopy in HIV-infected Patients Suspected of Having Pulmonary Tuberculosis. *BMC Infectious Diseases.* 9(1):53.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention), 2012. *History of World's Tuberculosis Day*, (Online), (<http://www.cdc.gov/tb/events/worldtbd/history.htm>, diakses tanggal 14 Oktober 2013).
- Dahlan S, 2011. *Statistika untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Penerbit Salemba Medika, Jakarta, hal. 19.
- Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2011. *Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberculosis*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal 15-27.
- Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012. *Petunjuk Teknis Tatalaksana Klinis Ko-Infeksi TB-HIV*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal 74-91.
- Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2011. *Pedoman Nasional Tatalaksana Klinis Infeksi HIV dan Terapi Antiretroviral pada Orang Dewasa*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal 74-86.

- Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2005. *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Tuberculosis*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal 12-17.
- Fauci AS, 2007. Pathogenesis of HIV Disease: Opportunities for New Prevention Interventions. *Clinical Infectious Disease*. (4):206-212.
- Gallant JE, Edwin DJ, José RA, Anton LP, Pozniak MD, Brian G *et al.*, 2006. Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz Versus Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. (354):251-260.
- Gebremariam MK, Gunnar AB, Jan CF, 2010. Barriers and Facilitators of Adherence to TB Treatment in Patients on Concomitant TB and HIV Treatment: A Qualitative Study. *BMC Public Health*. (10):651
- Getahun H, Mark HMA, Rick O, Paul N, 2007. Diagnosis of Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis in People with HIV Infection or AIDS in Resource-Constrained Settings: Informing Urgent Policy Changes. *The Lancet*. 369(9578):2042-2049.
- Girsang M, 2009. *Mycobacterium Penyebab Penyakit Tuberculosis Serta Mengenal Sifat-sifat Pertumbuhannya di Laboratorium*. Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan Badan Litbang Kesehatan, Jakarta.
- Kaplan JE, Benson C, King KH, John TB, Alice P, Henry M *et al.*, 2009. *Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents*. CDC, Atlanta, hal 1-198.
- Kass J, Wayne XS, 2010. Nervous System Effects of Antituberculosis Therapy. *CNS Drugs*. 24 (8): 655-667.
- Kebogile M, Phiri E, 2014. Why Do Patients Refuse Antiretroviral Therapy Before They Complete Tuberculosis Treatment? A Qualitative Enquiry. *Journal of AIDS and HIV Research*. 6(2):33-38.
- Kimble K, Mary A, 2009. *Applied Therapeutics the Clinical Use of Drugs*, 9th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, hal 22.
- King RW, Klabe RM, Reid CD, Viitanen SK, 2002. Potency of Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTIs) Used in Combination with Other Human Immunodeficiency Virus NNRTIs, NRTIs, or Protease Inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 46(6):1640-1646.
- Knechel NA, 2009. Tuberculosis: Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Crit Care Nurse*. 29(2):34-43.

- Lubis R, 2007. *Tinjauan Pustaka Ko-infeksi TB-HIV*. Departemen Epidemiologi FKM USU, Medan.
- McIlleron H, Graeme M, William JB, Maartens G, *et al.*, 2007. Complications of Antiretroviral Therapy in Patients with Tuberculosis: Drug Interactions, Toxicity, and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Journal of Infectious Diseases*. (1):63-75.
- Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland JS, Flanagan KL, Macallan DC, 2013. Comparing HIV-1 and HIV-2 Infection: Lessons for Viral Immunopathogenesis. *Reviews in Medical Virology*. 23(4):221-240.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2006. *Tuberkulosis Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*.
- Permenkes RI. 2013. *Peraturan Menteri Kesehatan No.13 Tahun 2013 Tentang Pedoman Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resistan Obat*.
- Pozniak AL, Coyne KM, Miller RF, Lipman MCI, Freedman AR, Omerod LP *et al*, 2011. On behalf of the BHIVA Guidelines Subcommittee British HIV Association Guidelines for the Treatment of TB/HIV Coinfection. *HIV Medicine*. (12):517-524.
- Sanou AM, Dembele S, Theobald JM, 2004. Access and Adhering to Tuberculosis Treatment: Barriers Faced by Patients and Communities in Burkina Faso. *Int J Tuberc Lung Dis*. 8(12):1479-1483.
- Simon V, Ho DD, Karim QA, 2006. HIV/AIDS Epidemiology, Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *Infectious Diseases. Lancet*. 368(9534):489-504.
- Solangi GA, Zuberi BF, Shaikh S, Shaikh WM, 2004. Pyrazinamide Induced Hyperuricemia in Patients Taking Anti Tuberculous Therapy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 14(3):136-8.
- Somma D, Thomas BE, Karim F, Kemp J, Arias N, Auer C *et al.*, 2008. Gender and Socio-Cultural Determinants of TB Related Stigma in Bangladesh, India, Malawi and Colombia. *J Tuberc Lung Dis*. 12(7):856–866.
- Tostmann A, Boree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R *et al.*, 2007. Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity: Concise Up-to-Date Review. Department of Clinical Pharmacy and Internal Medicine, Netherlands. *J Gastroentero Hepatol*. 23(2):192-202.

UNAIDS. 2012. HIV and AIDS Estimated 2012. (<http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/indonesia/>, diakses tanggal 9 Februari 2014).

Van CR, Karyadi E, Netea M, Verhoef H, Nelwan RHH, West C *et al.*, 2002. Decreased Plasma Leptin Concentrations in Tuberculosis Patients Are Associated with Wasting and Inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 87(2):758-763.

Vasanth M, Gopi PG, Subramani R, 2008. Weight Gain In Patients With Tuberculosis Treated Under Directly Observed Treatment Short-Course (DOTS). *Indian J Tubrc.* (56):5-9.

Vogt PK, Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE, 1997. Historical Introduction to the General Properties of Retroviruses. *Retroviruses.* Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, hal 1-5.

Weinberg, JL, Carrie LK, 2010. The WHO Clinical Staging System for HIV/AIDS. *American Medical Association Journal of Ethics (Virtual Mentor).* (3):202-206.

WHO, 2013. *Global Tuberculosis Report 2013.* WHO Press, Geneva, hal 22-37.

WHO, 2007. *Tuberculosis Care with TB-HIV Co-management: Integrated Management of Adolescent and Adult Illness (IMAI).* WHO Press, Geneva, hal 8-15.

WHO. 2011. *Tuberculosis Country Profile: Indonesia.* (https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=ID&LAN=EN&outtype=html, diakses tanggal 20 Oktober 2013).

WHO. 2011. *Tuberculosis Finance Profile: Indonesia.* (https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBFinancingCountryProfile&ISO2=ID&outtype=html, diakses tanggal 20 Oktober 2013).

Wu J, Koustuv D, 2012. Tuberculosis in Asia and the Pacific: The Role of Socioeconomic Status and Health System Development. *Int J Prev Med.* Jan; 3(1): 8–16.

Xhilaga MS, Robert O, 2009. *Basic HIV Virology in HIV Management in Australasia: A Guide For Clinical Care.* Australasian Society for HIV Medicine, Darlinghurst, hal 9-19.

Yuniastuti E, Djauzi S, Djoerban Z, 2005. Infeksi Oportunistik pada AIDS. Balai Penerbit FKUI, Jakarta, hal 5-7.



Lampiran 1. Formulir Skrining Gejala dan Tanda TB pada ODHA Poli VCT/CST RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

FORMULIR SKRINING GEJALA DAN TANDA TB PADA ODHA POLI VCT/CST RSU DR. SAIFUL ANWAR MALANG

IX

Nama Pasien :
 No. Register Nasional HIV :
 Tahun :

No	Gejala dan Tanda TB	Triwulan I			Triwulan II			Triwulan III			Triwulan IV														
		Januari		Februari		Maret		April		Mei		Juni		Juli		Agust		Sept		Okt		Nov		Des	
		Ya	Tdk	Ya	Tdk	Ya	Tdk	Ya	Tdk	Ya	Tdk	Ya	Tdk	Ya	Tdk	Ya	Tdk	Ya	Tdk	Ya	Tdk	Ya	Tdk	Ya	Tdk
1.	Batuk selama 2-3 minggu atau lebih																								
2.	Demam hilang timbul lebih dari 1 bulan																								
3.	Keringat malam tanpa aktivitas																								
4.	Penurunan berat badan tanpa penyebab yang jelas																								
5.	Pembesaran kelenjar getah bening dengan ukuran lebih dari 2 cm																								
6.	Lainnya																								
Tanda Tangan/Paraf Petugas																									

Bila jawaban " ya " pada salah satu pertanyaan di atas : segera rujuk untuk pemeriksaan dahak secara mikroskopis atau pemeriksaan penunjang untuk penegakan diagnosis TB. Kalau sarana pemeriksaan untuk penegakan diagnosis TB tidak tersedia di unit layanan.

Catatan :
 Pengisian formulir untuk pasien HIV positif baru yang masuk perawatan CST / PDP.
 Petugas,
 (.....)

Lampiran 2. Formulir Rujukan Pasien ke Klinik DOTS atau Klinik KTS/PDP

FORMULIR RUJUKAN PASIEN KE KLINIK DOTS ATAU KLINIK KTS/PDP*

No. Register TB atau HIV : _____
 Tanggal rujukan : / / _____
 Institusi pengirim : _____
 Alamat : _____
 No. Telp. : _____
 Institusi yang dituju : _____
 Alamat : _____
 No. Telp. : _____

Kepada Sejawat yang terhormat,
Bersama ini kami sampaikan pasien/klien tersebut dibawah ini:

Nama : _____ Usia : _____ tahun Jenis kelamin: L P
 Alamat : _____ No. Telp. : _____

Untuk dilakukan:

- Konseling HIV
- Tes HIV (pasien telah/ belum menandatangani pernyataan persetujuan* - terlampir)
- Perawatan dan pengobatan HIV
- Diagnosis TB
- Pengobatan TB
- Lainnya _____

Dengan bahan pertimbangan kondisi pasien/klien saat ini:

Status HIV tanggal: _____ Hasil : Pos/Neg*
 Kotrimoksasol Dalam pengobatan TB, OAT kat _____
 ARV Suspek TB yang masih dalam proses diagnosis
 Keadaan lain yang perlu perhatian / Catatan Klinis: _____ Selesai pengobatan TB
 Ada faktor risiko HIV

Mohon umpan balik Saudara dengan menggunakan formulir di bawah.
Bila memerlukan penjelasan lebih lanjut silahkan hubungi kami pada alamat di atas.
Terimakasih atas kerjasama yang diberikan

*Coret yang tidak perlu _____ tgl _____
 Hormat kami,

izin Klien untuk pemberitahuan hasil tes kepada petugas TB

Saya yang bertandatangan di bawah ini,
 Nama : _____ (L/P)
 Alamat : _____
 menyatakan **memberi izin / tidak memberi izin** * konselor untuk menyampaikan informasi hasil tes HIV kepada petugas TB yang merujuk

* Coret yang tidak dipilih _____
 Nama dan tanda tangan Klien

FORMULIR JAWABAN RUJUKAN DARI KLINIK DOTS ATAU KLINIK KTS/PDP*
 (Untuk diisi dan dikembalikan ke Unit Pengirim)

Kepada Sejawat yang terhormat,
 Kami sampaikan bahwa, klien/pasien:

Nama : _____ Usia : _____ thn Jenis kelamin: L P
 Alamat : _____

dengan hasil:

Konseling pra test
 Tes HIV
 Konseling pos test
 Diagnosis TB
 Lainnya _____

tanggal bulan tahun

 Hasil : R NR I
 BTA : Pos. Neg. EP

Telah dilakukan:

Pengobatan TB
 Pengobatan Pencegahan Kotrimoksasol
 Terapi ARV

Dimulai
 tanggal bulan tahun

 Paduan OAT _____
 Dosis _____
 Paduan ARV _____

_____ tgl _____
 Hormat kami

Instansi dan Unit: _____
 Alamat: _____
 No. Telp: _____



Lampiran 3. Formulir Penilaian Risiko Pada Pasien TB

FORMULIR IX MODIFIKASI

FORMULIR PENILAIAN RISIKO HIV PADA PASIEN TB

Nama Pasien :
 Nomor Register TB Kabupaten:

Tanggal: __/__/__

1. Penilaian Risiko

Beri Tanda silang [X] pada kotak yang disediakan

	Ya	Tidak	Tidak tahu
1. Jejas jarum pada bagian tubuh, tato dan tindik berlebihan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Memiliki pekerjaan berisiko tinggi, misalnya: orang yang karena pekerjaannya	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Riwayat transfusi darah dan produk darah	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Kematian pasangan akibat penyakit infeksi kronis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Kandidiasis oral, diare kronis, penurunan berat badan secara drastis (>10%)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Tinggal di wilayah dengan prevalensi HIV tinggi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Lain-lain, sebutkan:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Faktor risiko tidak jelas/belum diketahui	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Riwayat Tes/ Pemeriksaan

1. Apakah Klien pernah dites/periksa HIV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------

3. Hasil Penilaian Risiko dan tindak lanjut

Pilih salah satu

- Berisiko (Bila ada "ya" pada salah satu jawaban)
- a. Beri penjelasan awal
- b. Rujuk ke layanan HCT (*HIV Counseling Test*)
- Mungkin berisiko (Bila semua jawaban "tidak tahu")
- a. Rujuk ke layanan konselor profesional di klinik HCT
- Tidak berisiko (Bila semua jawaban "tidak")

Catatan: Lakukan Penilaian Risiko pada semua pasien TB yang baru diobati

TANDA TANGAN PETUGAS

()



Lampiran 4 Crosstabulation Jumlah Pasien yang Menggunakan KDT dan Non KDT serta Status Penghentian Terapinya

OAT * Status Crosstabulation

		Status			Total	
		Penuh	DO	Meninggal		
OAT	KDT	Count	27	6	4	37
		Expected Count	28,0	5,4	3,6	37,0
OAT	Non KDT	Count	4	0	0	4
		Expected Count	3,0	,6	,4	4,0
Total		Count	31	6	4	41
		Expected Count	31,0	6,0	4,0	41,0



Lampiran 5. Hasil Uji Hipotesis Menggunakan *Chi Square* Mengenai Hubungan Perbandingan Antara Status Penghentian Terapi TB Berdasarkan Pemilihan Terapi TB Pasien Ko-infeksi TB-HIV

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,430 ^a	2	,489
Likelihood Ratio	2,373	2	,305
Linear-by-Linear Association	1,201	1	,273
N of Valid Cases	41		

a. 4 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,39.

Nilai 4 sel kurang dari 5 sehingga data tidak memenuhi syarat untuk dilakukan uji dengan *Chi-Square*, maka menggunakan uji hipotesis alternatif dari *Chi-Square* untuk menguji perbandingan data kategorik yaitu *Kolmogorov-Smirnov*.

Lampiran 6. Crosstabulation Jumlah Pasien yang Mengalami Efek Samping dan Tidak Mengalami Efek Samping serta Status Penghentian Terapinya

ESO * Status Crosstabulation

		Status			Total	
		Penuh	DO	Meninggal		
ESO	Ada	Count	19	3	2	24
		Expected Count	18,1	3,5	2,3	24,0
	Tidak ada	Count	12	3	2	17
		Expected Count	12,9	2,5	1,7	17,0
Total	Count	31	6	4	41	
	Expected Count	31,0	6,0	4,0	41,0	



Lampiran 7. Hasil Uji Hipotesis Menggunakan *Chi Square* Mengenai Hubungan Perbandingan Antara Status Penghentian Terapi TB Berdasarkan Efek Samping yang Muncul pada Pasien Ko-infeksi TB-HIV

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	,397 ^a	2	,820
Likelihood Ratio	,393	2	,821
Linear-by-Linear Association	,333	1	,564
N of Valid Cases	41		

a. 4 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,66.

Nilai 4 sel kurang dari 5 sehingga data tidak memenuhi syarat untuk dilakukan uji dengan *Chi-Square*, maka menggunakan uji hipotesis alternatif dari *Chi-Square* untuk menguji perbandingan data kategorik yaitu *Kolmogorov-Smirnov*.

Lampiran 8. Crosstabulation Jumlah Pasien yang Mengalami Infeksi Oportunistik dan Tidak Mengalami Infeksi Oportunistik serta Status Penghentian Terapinya

IO * Status Crosstabulation

		Status			Total	
		Penuh	DO	Meninggal		
IO	Ada	Count	14	2	1	17
		Expected Count	12,9	2,5	1,7	17,0
	Tidak ada	Count	17	4	3	24
		Expected Count	18,1	3,5	2,3	24,0
Total	Count	31	6	4	41	
	Expected Count	31,0	6,0	4,0	41,0	



Lampiran 9. Hasil Uji Hipotesis Menggunakan *Chi Square* Mengenai Hubungan Perbandingan Antara Status Penghentian Terapi TB Berdasarkan Infeksi Oportunistik yang Muncul pada Pasien Ko-infeksi TB-HIV

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	,785 ^a	2	,675
Likelihood Ratio	,816	2	,665
Linear-by-Linear Association	,760	1	,383
N of Valid Cases	41		

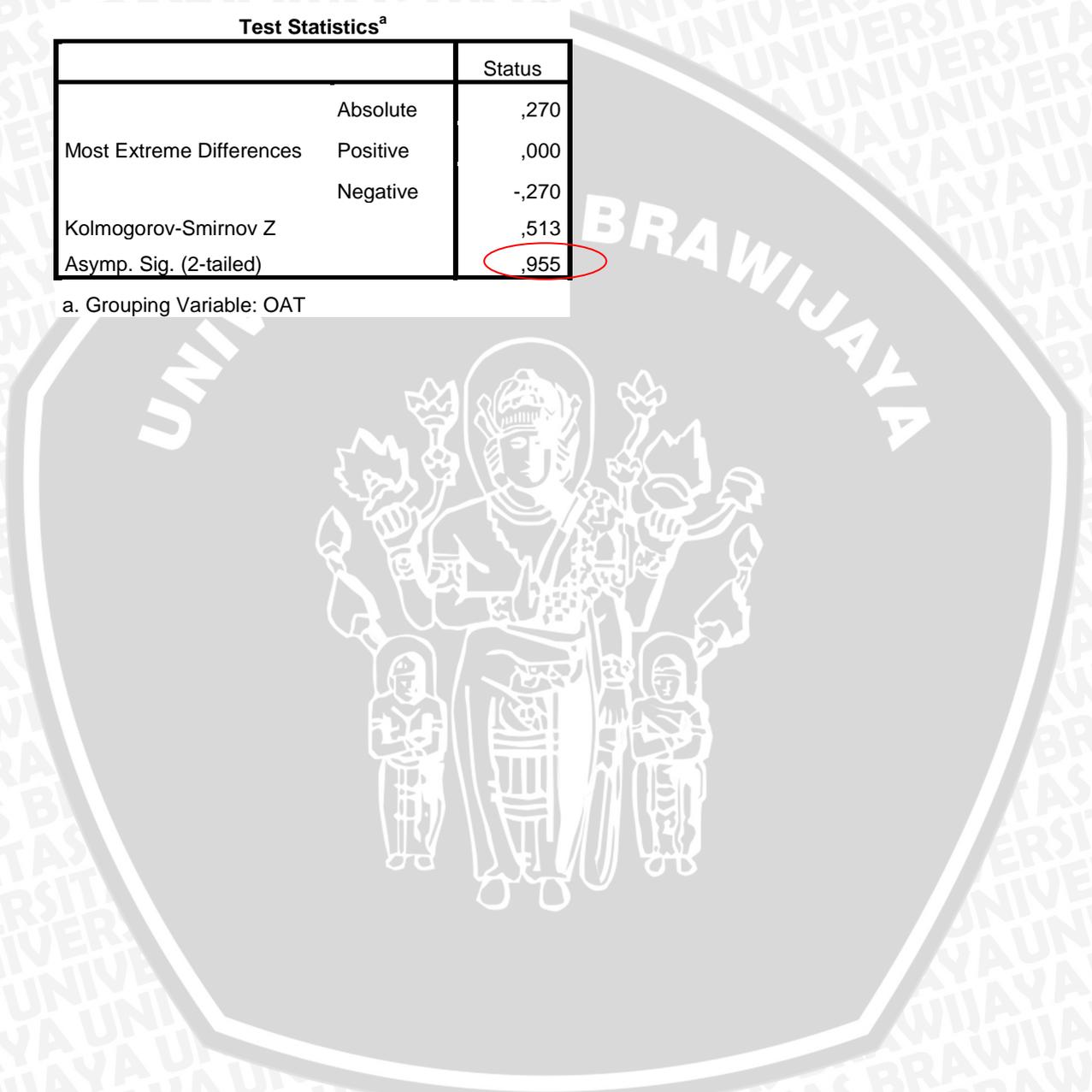
a. 4 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,66.

Nilai 4 sel kurang dari 5 sehingga data tidak memenuhi syarat untuk dilakukan uji dengan *Chi-Square*, maka menggunakan uji hipotesis alternatif dari *Chi-Square* untuk menguji perbandingan data kategorik yaitu *Kolmogorov-Smirnov*.

Lampiran 10. Hasil Uji Hipotesis Menggunakan *Kolmogorov-Smirnov* Hubungan Perbandingan Antara Status Penghentian Terapi TB Berdasarkan Pemilihan Terapi TB Pasien Ko-infeksi TB-HIV

Test Statistics ^a		Status
Most Extreme Differences	Absolute	,270
	Positive	,000
	Negative	-,270
Kolmogorov-Smirnov Z		,513
Asymp. Sig. (2-tailed)		<u>,955</u>

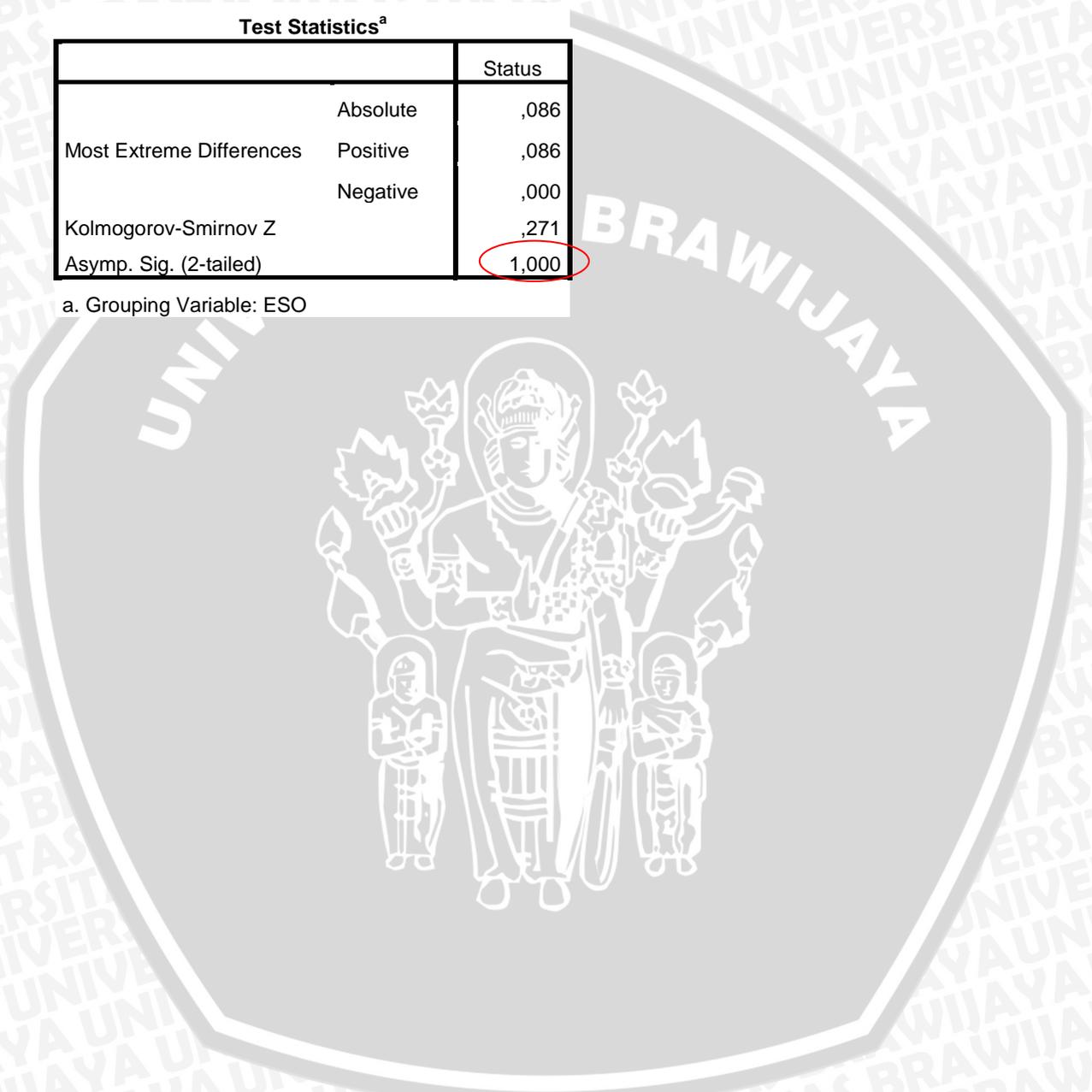
a. Grouping Variable: OAT



Lampiran 11. Hasil Uji Hipotesis Menggunakan *Kolmogorov-Smirnov* Hubungan Perbandingan Antara Status Penghentian Terapi TB Berdasarkan Efek Samping Pengobatan Pasien Ko-infeksi TB-HIV

Test Statistics ^a		Status
Most Extreme Differences	Absolute	,086
	Positive	,086
	Negative	,000
Kolmogorov-Smirnov Z		,271
Asymp. Sig. (2-tailed)		1,000

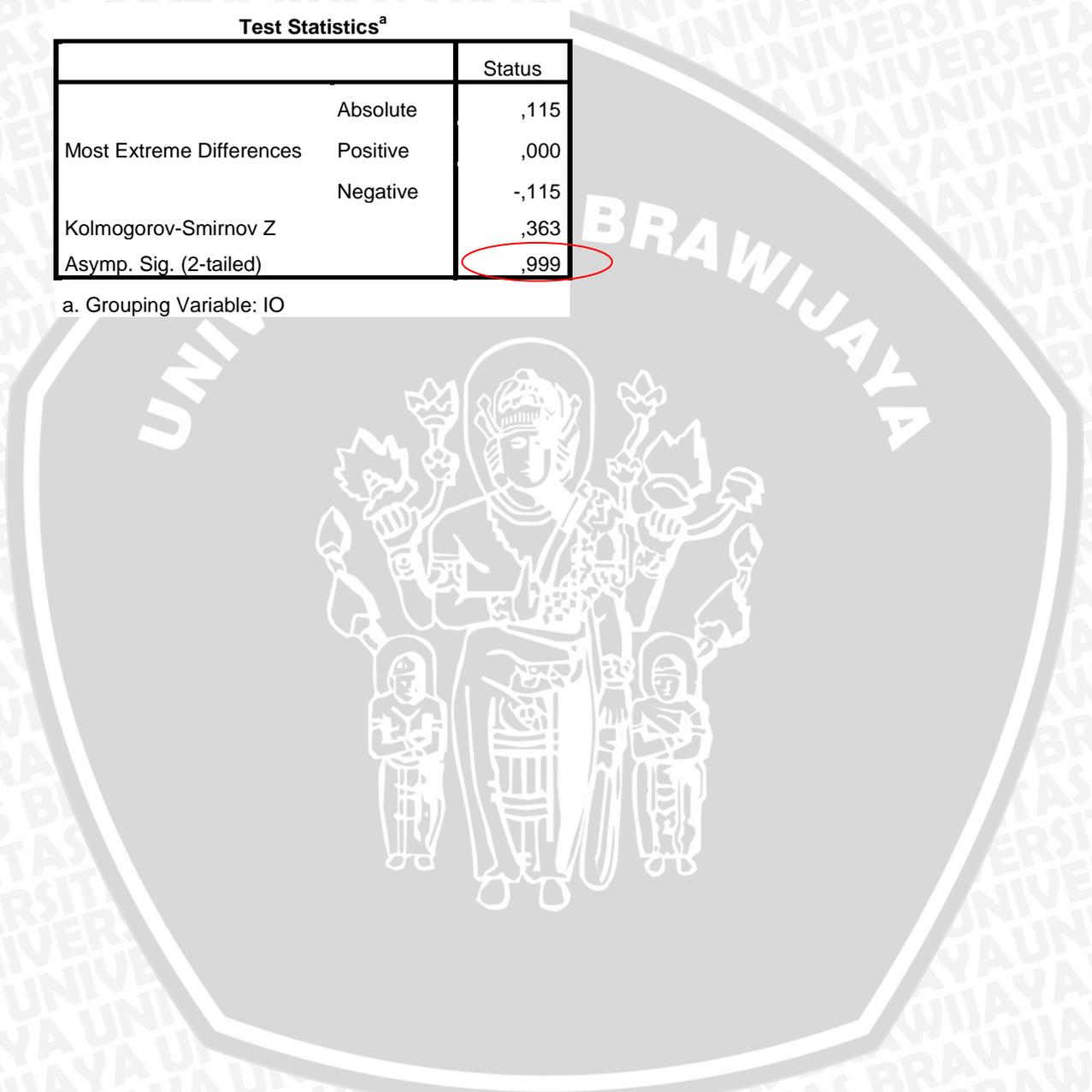
a. Grouping Variable: ESO



Lampiran 12. Hasil Uji Hipotesis Menggunakan *Kolmogorov-Smirnov* Hubungan Perbandingan Antara Status Penghentian Terapi TB Berdasarkan Infeksi Oportunistik Selain TB Pasien Ko-infeksi TB-HIV

Test Statistics ^a		Status
Most Extreme Differences	Absolute	,115
	Positive	,000
	Negative	-,115
Kolmogorov-Smirnov Z		,363
Asymp. Sig. (2-tailed)		,999

a. Grouping Variable: IO



Lampiran 13. Data yang Digunakan untuk Uji Hipotesis

Data yang digunakan untuk uji hipotesis :

Kode pasien	Efek samping 1= ada; 2=tidak ada	Tipe OAT 1=KDT; 2=non KDT	Infeksi Oportunistik 1=ada; 2=tidak ada	Status terapi
1	1	1	2	penuhi
2	2	1	1	penuhi
3	1	1	2	penuhi
4	2	1	1	penuhi
5	1	1	2	penuhi
6	1	1	2	penuhi
7	1	1	2	penuhi
8	2	1	2	penuhi
9	2	2	2	penuhi
10	1	1	2	penuhi
11	1	1	2	penuhi
12	1	2	1	penuhi
13	2	1	2	penuhi
14	2	1	1	penuhi
15	1	1	2	penuhi
16	1	1	1	penuhi
17	2	1	2	penuhi
18	1	1	2	penuhi
19	2	1	1	penuhi
20	2	1	1	penuhi
21	1	1	1	penuhi
22	2	1	2	penuhi
23	1	1	2	penuhi
24	2	2	1	penuhi
25	1	1	2	penuhi
26	1	1	2	penuhi
27	2	1	1	penuhi
28	2	1	2	penuhi
29	1	1	1	penuhi
30	1	1	2	penuhi
31	2	1	1	penuhi

Kode pasien	Efek samping 1= ada; 2=tidak ada	Type OAT 1=KDT; 2=non KDT	Infeksi Oportunistik 1=ada; 2=tidak ada	Status terapi
32	2	1	2	DO
33	1	1	1	DO
34	2	1	2	DO
35	1	2	2	DO
36	2	1	1	DO
37	1	1	1	meninggal
38	1	1	1	meninggal
39	1	1	2	meninggal
40	2	1	2	meninggal
41	1	1	1	meninggal



Lampiran 14. Timeline Penelitian

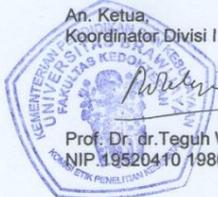
Kegiatan	Februari 2014				Maret 2014				April 2014				Mei 2014				Juni 2014			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Pengurusan ijin etik fakultas dan RS	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█								
Pengambilan data													█	█	█					
Pengolahan dan tabulasi data																	█			
Analisa data dan pembahasan																		█	█	
Sidang Komprehensif																				█

Lampiran 15. Anggaran Biaya Penelitian

No.	Kebutuhan	Jumlah	Biaya
1.	Pengurusan Perijinan Penelitian di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang	2	Rp450.000,00
2.	Nametag Peneliti	1	Rp30.000,00
3.	Biaya Peminjaman Rekam Medik	72	Rp93.600,00
Total biaya			Rp573.600,00



Lampiran 16. Keterangan Kelaikan Etik

	<p>KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN THE MINISTRY OF EDUCATION AND CULTURE FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF BRAWIJAYA KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE Jalan Veteran Malang – 65145 Telp./ Fax. (62) 341 - 553930</p>
<p>KETERANGAN KELAIKAN ETIK ("ETHICAL CLEARANCE")</p> <p>No. 203 / EC / KEPK – S1 – FARM / 03 / 2014</p> <p>KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN</p>	
JUDUL	: Pengaruh Pemilihan Terapi Tuberkulosis, Efek Samping Pengobatan, dan Infeksi Oportunistik Terhadap Status Penghentian Terapi Tuberkulosis Pasien Ko-Infeksi TB-HIV
PENELITI UTAMA	: Dewi Okta Briana
UNIT / LEMBAGA	: S1 Farmasi - Fakultas Kedokteran - Universitas Brawijaya Malang
TEMPAT PENELITIAN	: RSUD Lawang
<p>DINYATAKAN LAIK ETIK.</p> <p>Malang, 13 MAR 2014</p> <p>An. Ketua, Koordinator Divisi I</p>   <p>Prof. Dr. dr. Teguh W. Sardjono, DTM&H, MSc, SpPark NIP. 19520410 198002 1 001</p>	
<p>Catatan : Keterangan Laik Etik Ini Berlaku 1 (Satu) Tahun Sejak Tanggal Dikeluarkan Pada Akhir Penelitian, Laporan Pelaksanaan Penelitian Harus Diserahkan Kepada KEPK-FKUB Dalam Bentuk Soft Copy. Jika Ada Perubahan Protokol Dan / Atau Perpanjangan Penelitian, Harus Mengajukan Kembali Permohonan Kajian Etik Penelitian (Amandemen Protokol)</p>	

Lampiran 17. Nota Dinas Penelitian RSUD Dr. Saiful Anwar Malang



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SAIFUL ANWAR
Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2 MALANG, 65111
Telp. (0341) 362101, Fax. (0341) 369384
E-MAIL : staf-rsu-drsaifulanwar@jatimprov.go.id



NOTA DINAS

Kepada : Kepala Bidang Rekam Medik & Evapor
Dari : Kepala Bidang Diklit
RSUD Dr. Saiful Anwar Malang
Tanggal : 03 - 04 - 2014
Nomor : 070/280 /1.20/302/2014
Sifat : Biasa
Lampiran : --
Perihal : Penghadapan Penelitian bagi Mahasiswa Program Studi Farmasi Fak.
Kedokteran Universitas Brawijaya Malang a.n Dewi Okta Briana

Menindaklanjuti surat dari Direktur RSUD Dr. Saiful Anwar Malang No. 070/3644/302/2014 tanggal 03 April 2014 perihal Izin Penelitian, bersama ini kami hadapkan Mahasiswa tersebut untuk melaksanakan penelitian di satuan kerja yang Saudara pimpin pada bulan April s/d Mei 2014 sesuai dengan judul proposal, atas nama :

No	Nama/NIM	Institusi	Judul Proposal
1.	Dewi Okta Briana NIM. 105070504111001	Fak. Kedokteran Universitas Brawijaya Malang	Pengaruh Pemilihan Terapi Tuberkulosis, Efek Samping Pengobatan dan Infeksi Opportunistik Terhadap Status Penghentian Terapi Tuberkulosis Pasien KO- Infeksi TB-HIV

Setelah yang bersangkutan selesai melaksanakan penelitian, mohon Saudara informasikan tertulis kepada kami bahwa yang bersangkutan telah selesai melaksanakan penelitian di satuan kerja yang Saudara pimpin, sebagai dasar kami membuat Surat Keterangan Selesai Penelitian bagi yang bersangkutan.

Demikian atas perhatian dan kerjasama Saudara, diucapkan terima kasih.

Kepala Bidang Pendidikan & Penelitian

drg. Asri Kusuma Djadi, MMR
Pembina Tingkat I
NIP. 19610513 198802 2 002

085 730 2410 - RSUD

ID NIP. 103, Di...

820.0

Lampiran 18. Pernyataan Keaslian Tulisan**PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Peneliti : Dewi Okta Briana

NIM : 105070504111001

Judul : Hubungan Antara Pemilihan Terapi Tuberkulosis, Efek Samping Pengobatan, dan Infeksi Oportunistik dengan Status Penghentian Terapi Tuberkulosis Pasien Ko-Infeksi TB-HIV

Unit / Lembaga : Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Apabila dikemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 25 Juni 2014

Dewi Okta Briana

NIM.105070504111001