



**JENIS – JENIS EFEK SAMPING PENGOBATAN OAT DAN  
ART PADA PASIEN DENGAN KOINFEKSI TB/HIV  
DI RSUP dr.KARIADI**

**LAPORAN HASIL  
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian Karya Tulis Ilmiah  
mahasiswa program strata-1 kedokteran umum**

**JOSEPHINE NATALIE  
22010112130153**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
2016**

**LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KARYA TULIS ILMIAH**

**JENIS – JENIS EFEK SAMPING PENGOBATAN OAT DAN ART  
PADA PASIEN DENGAN KOINFEKSI TB/HIV  
DI RSUP dr.KARIADI**

Disusun oleh:

**Josephine Natalie**  
**22010112130153**

**Telah disetujui**

Semarang, 21 Juni 2016

**Pembimbing 1**



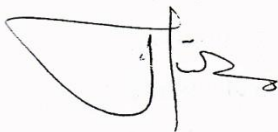
**dr. Fathur Nur Kholis, SpPD**  
196910122008121002

**Pembimbing 2**



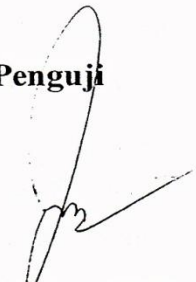
**dr. Dwi Ngestiningsih, M.Kes, SpPD**  
196612251996012001

**Ketua penguji**



**dr. Setyo Gundi Pramudo, SpPD**  
197812052010121005

**Penguji**



**dr. Yosef Purwoko, M.Kes, SpPD**  
196612301997021001

**Mengetahui,**  
**Sekretaris Program Studi Pendidikan Dokter**



**dr. Farah Hendaraningrum, SpRad(K)**  
197806272009122001

## **PERNYATAAN KEASLIAN**

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama Mahasiswa : Josephine Natalie  
NIM : 22010112130153  
Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi  
Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran  
Universitas Diponegoro  
Judul KTI : Jenis – jenis Efek Samping Pengobatan OAT dan  
ART pada Pasien dengan Koinfeksi TB/HIV di  
RSUP dr.Kariadi

Dengan ini menyatakan bahwa :

- 1) KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasikan dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan

Semarang, 21 Juni 2016  
Yang membuat pernyataan,

Josephine Natalie

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan laporan hasil karya tulis ilmiah ini dengan baik. Karya tulis ilmiah ini disusun dalam rangka memenuhi syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Efek samping pada pengobatan OAT dan ART merupakan topik yang dipilih dalam karya tulis ini, mengingat masih terdapat banyak penderita HIV dengan koinfeksi TB di Indonesia dan pengobatan keduanya yang berjalan bersamaan dapat menimbulkan kejadian efek samping, sehingga menurunkan kepatuhan berobat, dan akhirnya dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas.

Karya tulis ini dapat diselesaikan atas bantuan, bimbingan, dan kerja sama dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis mengucapkan banyak terima kasih terutama kepada:

1. Orang tua, Lioe Tjo Djung dan Emilia Aliman atas doa, nafkah, dan nasihat yang diberikan; serta adik saya yang senantiasa memberikan dukungan moral kepada penulis.
2. Rektor Universitas Diponegoro yang memimpin dan memberi arahan bagi seluruh civitas akademika Universitas Diponegoro.
3. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang menggerakkan dan mengayomi proses belajar mengajar di Fakultas Kedokteran UNDIP.
4. Ketua Program Studi Pendidikan Dokter FK UNDIP yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah dengan baik.
5. Direktur Utama dan Bagian Diklat RSUP dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan izin pengambilan data penelitian.
6. dr. Fathur Nur Kholis, SpPD dan dr. Dwi Ngestiningsih, M.Kes, SpPD selaku dosen pembimbing yang telah bersedia meluangkan waktu dan pikiran untuk membimbing penulis dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.

7. dr. Setyo Gundi Pramudo, Sp.PD selaku dosen denguji dalam ujian proposal dan ketua penguji dalam ujian laporan hasil KTI.
8. dr. Yosef Purwoko, M.Kes,Sp.PD selaku dosen penguji dalam ujian proposal dan ujian laporan hasil KTI.
9. Bagian UP3 FK UNDIP yang memfasilitasi penyusunan KTI dari awal hingga akhir.
10. Rekan satu kelompok KTI, Ivona Oliviera, yang telah memberikan bantuan dan dukungan serta bekerjasama selama penyusunan karya tulis ilmiah.
11. Petugas Instalasi Rekam Medis, Pak Trimo dan Pak Kis, serta Ibu Ns. Nur Hayati dari Poliklinik DOTS RSUP dr.Kariadi yang telah membantu dan membimbing selama pengambilan data penelitian.
12. Serta pihak lain yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari bahwa naskah karya tulis ilmiah ini tidaklah sempurna, untuk itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Akhir kata, semoga Tuhan Yang Maha Esa menganugerahkan berkat yang melimpah bagi semua pihak yang berperan dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini dan semoga dapat bermanfaat bagi kesehatan Indonesia. Terima kasih.

Semarang, 21 Juni 2016

Penulis

## ABSTRAK

**Latar belakang** Tuberkulosis (TB) di Indonesia masih menduduki peringkat kedua di dunia dan merupakan penyebab utama kematian pada orang dengan HIV/AIDS (ODHA). Untuk menurunkan risiko kematian pada pasien koinfeksi TB/HIV, *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan regimen anti TB berbasis rifampisin dan regimen antiretroviral berbasis efavirenz sebagai terapi lini pertama. Penggunaan bersama kedua regimen ini menyebabkan *high pill burden*, peningkatan risiko interaksi obat, dan efek samping yang tumpang tindih.

**Tujuan** Mengetahui frekuensi dan jenis-jenis efek samping pengobatan OAT dan ART serta karakteristik pasien yang mengalami kejadian efek samping di RSUP dr.Kariadi Semarang.

**Metode** Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan metode *cross sectional*. Sampel diperoleh dari data catatan medik pasien dengan koinfeksi TB/HIV yang menjalani rawat inap dan rawat jalan yang termasuk dalam kriteria inklusi di RSUP dr.Kariadi Semarang pada tahun 2013-2015. Analisis data menggunakan uji *chi square* dan rasio prevalensi.

**Hasil** Sebanyak 90 rekam medis menjadi sampel penelitian. Kejadian efek samping obat terjadi pada 21 pasien (23,3%) dan efek samping yang ditemukan antara lain gejala gastrointestinal (10%), hepatotoksisitas (6,7%), kelainan hematologik (6,7%), kelainan neuropsikiatri (5,6%), kelainan kulit (4,5%), neuropati perifer (2,2%), dan lipodistrofi (1,1%). Lama pengobatan kurang dari 6 bulan merupakan faktor risiko efek samping obat ( $p=0,000$ ).

**Kesimpulan** Efek samping pada pengobatan OAT dan ART yang ditemukan adalah gejala gastrointestinal, hepatotoksisitas, kelainan hematologik, kelainan neuropsikiatri, kelainan kulit, neuropati perifer, dan lipodistrofi. Lama pengobatan kurang dari 6 bulan merupakan faktor risiko efek samping obat.

**Kata kunci** Koinfeksi TB/HIV, OAT, ART, efek samping, lama pengobatan

## **ABSTRACT**

**Background** Tuberculosis (TB) in Indonesia is still ranked 2<sup>nd</sup> in the world and is a major cause of death in people living with HIV AIDS (PLWHA). To reduce the risk of death in patients coinfectd with TB/HIV, World Health Organization (WHO) recommends rifampycin-based regimen and efavirenz-based regimen as first-line therapy. The joint use of both these regimens lead to high pill burden, increased risk of drugs interactions, and overlapping toxicity.

**Aim** To determine the frequency and types of adverse events related to antituberculosis and antiretroviral treatment and characteristics of patient experiencing adverse events in dr.Kariadi General Hospital Semarang.

**Method** This was a descriptive analytic research with cross sectional design. Samples were obtained from medical records of patients coinfectd with TB / HIV who was hospitalized and underwent outpatient treatment which were included in inclusion criteria in dr.Kariadi General Hospital Semarang in 2013-2015.

**Results** A total of 90 medical records included in the study. The incidence of adverse drug reaction occurred in 21 patients (23,6%) and the adverse events were gastrointestinal symptoms (10,1%), hepatotoxicity (6,7%), hematologic disorders (6,7%) , neuropsychiatric disorders (5,6%), skin disorders (4,5%), peripheral neuropathy (2,2%), and lipodystrophy (1,1%). Duration of treatment less than 6 months was a risk factor for adverse drug reaction ( $p = 0,000$ ).

**Conclusion** Adverse events of antituberculosis and antiretroviral treatment found were gastrointestinal symptoms, hepatotoxicity, hematologic disorders, neuropsychiatric disorders, skin disorders, peripheral neuropathy, and lipodystrophy. Duration of treatment less than 6 months was a risk factor for adverse drug reaction.

**Keywords** TB/HIV coinfection, antituberculosis drugs, antiretroviral treatment, adverse drug reaction, duration of treatment

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
ABSTRAK .....	vi
<i>ABSTRACT</i> .....	vii
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiv
Bab. 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar belakang .....	1
1.2 Rumusan masalah .....	3
1.3 Tujuan penelitian .....	3
1.4 Manfaat penelitian .....	4
1.5 Orisinalitas penelitian .....	5
Bab. 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Karakteristik Obat Lini Pertama TB .....	7
2.1.1 Isoniazid (INH) .....	7
2.1.2 Rifampisin .....	9
2.1.3 Pirazinamid .....	11
2.1.4 Etambutol .....	13
2.1.5 Streptomisin .....	14
2.2 Karakteristik Obat Lini Pertama HIV .....	14
2.2.1 Lamivudin (3TC) .....	14
2.2.2 Emtrisitabin (FTC) .....	15
2.2.3 Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) .....	15



2.2.4 Zidovudin (AZT) .....	16
2.2.5 Stavudin (D4T) .....	17
2.2.6 Nevirapin (NVP) .....	17
2.2.7 Efavirenz (EFV) .....	18
2.3 Pemberian ART untuk Koinfeksi TB .....	19
2.4 Interaksi Farmakokinetik antara Lini Pertama OAT dengan Lini Pertama ART .....	21
2.5 Profil <i>Overlapping Toxicity</i> antara OAT dan ART .....	22
2.5.1 Neuropati perifer .....	25
2.5.2 Hepatotoksisitas .....	25
2.5.3 Gejala-gejala gastrointestinal .....	27
2.5.4 Kelainan kulit dan reaksi hipersensitivitas.....	27
2.5.5 Gejala neuropsikiatri .....	28
2.5.6 Gangguan ginjal .....	28
2.5.7 Ototoksisitas.....	29
2.5.8 Kelainan hematologik .....	30
2.5.9 <i>Optic neuritis</i> (neuritis retrobulbar) .....	30
2.5.10 Lipodistrofi.....	30
2.5.11 Sindrom Pulih Imun / <i>Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome</i> (SPI/IRIS) / TB IRIS .....	31
2.6.1 Faktor yang Mempengaruhi Kejadian Efek Samping Obat .....	33
2.6.1 Faktor penderita ( <i>patient related</i> ) .....	33
2.6.1.1 Usia .....	33
2.6.1.2 Jenis kelamin.....	34
2.6.1.3 Berat badan dan distribusi lemak tubuh.....	34
2.6.1.4 Penyakit hepar sebelumnya ( <i>pre-existing liver disease</i> ).....	34
2.6.1.5 Klirens kreatinin.....	34
2.6.1.6 Jumlah sel CD4 .....	35
2.6.1.7 Malnutrisi .....	35
2.6.2 Faktor sosial ( <i>social related</i> ) .....	35
2.6.2.1 Alkoholisme .....	35

2.6.2.2 Ras dan etnis .....	36
2.6.2.3 Merokok .....	36
2.6.3 Faktor obat ( <i>drug related</i> ).....	36
2.6.3.1 Polifarmasi .....	36
2.6.3.2 Dosis dan frekuensi pemberian obat .....	37
2.6.3.3 Lama pengobatan .....	37
2.6.4 Faktor penyakit ( <i>disease related</i> ) .....	37
2.6.4.1 Manifestasi klinik TB pada pasien HIV/AIDS .....	37
2.6.4.2 Stadium klinik HIV/AIDS.....	38
2.6.4.3 Komorbiditas.....	39
2.7 Kerangka teori.....	40
2.8 Kerangka konsep.....	41

### Bab.3 METODE PENELITIAN

3.1 Ruang lingkup penelitian .....	42
3.2 Tempat dan waktu penelitian .....	42
3.3 Jenis dan rancangan penelitian .....	42
3.4 Populasi dan sampel .....	42
3.4.1 Populasi target .....	42
3.4.2 Populasi terjangkau .....	42
3.4.3 Sampel penelitian .....	43
3.4.3.1 Kriteria inklusi .....	43
3.4.3.2 Kriteria eksklusi .....	43
3.4.4 Besar sampel .....	44
3.4.5 Cara pengambilan sampel .....	44
3.5 Variabel penelitian .....	45
3.5.1 Variabel tergantung .....	45
3.5.2 Variabel bebas .....	45
3.6 Definisi operasional .....	45
3.7 Cara pengumpulan data .....	49
3.7.1 Bahan penelitian.....	49

3.7.2 Jenis data .....	49
3.7.3 Cara kerja .....	49
3.8 Alur Penelitian .....	50
3.9 Analisis data .....	51
3.10 Etika penelitian .....	51
3.11 Jadwal penelitian .....	51
Bab.4 HASIL PENELITIAN	
4.1 Analisis sampel .....	52
4.2 Analisis deskriptif .....	52
4.3 Faktor-faktor risiko kejadian efek samping pada pengobatan OAT dan ART .....	56
Bab.5 PEMBAHASAN	
5.1 Pembahasan.....	59
5.2 Keterbatasan penelitian .....	65
Bab.6 SIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Simpulan .....	66
6.2 Saran .....	67
DAFTAR PUSTAKA .....	68
LAMPIRAN .....	76

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Terapi ARV untuk Pasien Koinfeksi TB/HIV .....	20
Tabel 2. <i>Shared side effects</i> dari OAT dan ART .....	23
Tabel 3. Definisi operasional .....	45
Tabel 4. Jadwal penelitian.....	51
Tabel 5. Distribusi pasien dengan koinfeksi TB/HIV di RSUP dr.Kariadi Semarang periode 2013-2015 .....	52
Tabel 6. Faktor risiko terkait kejadian efek samping obat .....	56
Tabel 7. Distribusi pasien dengan lama pengobatan <6 bulan berdasarkan fase pengobatan TB .....	58

## **DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Persentase jenis-jenis efek samping pengobatan OAT dan ART.... 55

## DAFTAR SINGKATAN

3TC	: Lamivudin
AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
ADR	: <i>Adverse Drug Reaction</i>
ART	: <i>Anti Retroviral Therapy</i>
ARV	: <i>Anti Retroviral</i>
AZT	: Zidovudin
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
BTA	: Basil Tahan Asam
CMV	: Cytomegalovirus
CYP450	: <i>Cytochrome P450</i>
D4T	: Stavudin
DILI	: <i>Drug Induced Liver Injury</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
E	: Etambutol
EFV	: Efavirenz
FTC	: Emtrisitabin
H	: Isoniazid
HAART	: <i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HIV/AIDS	: <i>Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
HSV	: <i>Herpes Simplex Virus</i>
INSHI	: <i>International Network Study of HIV-associated IRIS</i>
IRIS	: <i>Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome</i>
LES	: Lupus Eritematosus Sistemik
mg/kgBB	: milligram per kilogram berat badan
NNRTI	: <i>Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>
NRTI	: <i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>
NtRTI	: <i>Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors</i>

NVP	: Nevirapin
OAT	: Obat Anti Tuberkulosis
ODHA	: Orang dengan HIV/AIDS
PCP	: <i>Pneumocystis carinii pneumonia</i>
PI	: <i>Protease Inhibitors</i>
R	: Rifampisin
RT	: <i>Reverse Transcriptase</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
S	: Streptomisin
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
SPI	: Sindrom Pulih Imun
TB	: Tuberkulosis
TDF	: Tenofovir Disoproksil Fumarat
TEN	: <i>Toxic Epidermal Necrolysis</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
Z	: Pirazinamid