

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2. 1 Karakteristik Obat Lini Pertama TB

##### 2.1.1 Isoniazid (INH)

Struktur isoniazid terdiri dari cincin piridin dan grup hidrazin. INH memiliki efek bakterisidal terutama pada basil *rapid-growing*. Isoniazid adalah suatu *prodrug*, dan harus diaktivasi oleh enzim katalase-peroksidase KatG; aktivasi INH menghasilkan radikal bebas turunan oksigen (superoksida, hidrogen peroksida, dan peroksinitrit) dan radikal bebas organik yang menghambat sintesis asam mikolat dinding sel bakteri, menyebabkan kerusakan DNA, dan kemudian, kematian bakteri.<sup>8</sup>

INH dimetabolisme di hati melalui asetilasi oleh N-asetiltransferase, menghasilkan asetilisoniazid dan asam isonikotinat. Kecepatan asetilasi ini tergantung karakteristik genetik dan berbeda pada tiap individu. Sebagian memiliki fenotip asetilator cepat dan sisanya asetilator lambat. Isoniazid merupakan *inhibitor* sitokrom P450 (CYP450). Ekskresi melalui ginjal sekitar 70-96%, sebagian besar berupa metabolit non aktif; sebagian kecil diekskresi melalui feses.<sup>8</sup> Dosis harian yang direkomendasikan adalah 4-6 mg/kgBB, dengan dosis maksimum 300 mg/hari.<sup>9</sup>

Efek samping:

Efek samping mayor:

- Psikosis, bangkitan konvulsif, *mental confusion*, dan koma.<sup>8</sup>
- Perubahan hematologik atau vaskulitis: komplikasi ini jarang dan terjadi karena hipersensitivitas.<sup>8</sup> Reaksi hematologik yang terjadi seperti agranulositosis, eosinofilia, trombositopenia, dan anemia.<sup>10</sup>
- Neuropati perifer: terjadi kira-kira pada 20% pasien, bersifat *dose dependent*. Risiko polineuritis meningkat pada kondisi-kondisi berikut: usia lanjut, diabetes mellitus, alkoholisme, defisiensi nutrisi, anemia, asetilator lambat, infeksi HIV, gagal ginjal, kehamilan, dan menyusui.<sup>8,11</sup>
- Hepatotoksisitas: sebuah metaanalisis dari enam studi menyelidiki penggunaan INH melaporkan insidensi hepatitis sebesar 0,6%, jika dikombinasi dengan rifampin sebesar 2,7%. Risiko hepatitis meningkat seiring dengan usia, tetapi jarang pada usia di bawah 20 tahun. Risiko meningkat pula pada penyakit hati sebelumnya, peminum alkohol rutin atau berat, jenis kelamin wanita, status nutrisi, *advanced disease*, dan status asetilator.<sup>8,12</sup> Monoasetil hidrazin, hidrazin, dan asam isonikotinat yang merupakan metabolit isoniazid diduga sebagai penyebab hepatotoksik.<sup>11</sup>
- *Lupus like syndrome*: <1% pasien menderita lupus eritematosus sistemik (LES) pada penggunaan INH. Kondisi LES yang sudah ada sebelumnya dapat diperburuk akibat penggunaan obat ini.<sup>8</sup>

Efek samping minor:

- Mual, muntah, dan nyeri epigastrium.<sup>8</sup>
- Peningkatan enzim hepar transien dan asimtomatik: pada 10-20% pasien tampak adanya peningkatan enzim *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) 3 kali lipat atau lebih.<sup>8</sup>
- Artralgia<sup>8</sup>
- Perubahan perilaku: nyeri kepala, insomnia, euforia, agitasi, ansietas, dan somnolen<sup>8</sup>
- Reaksi hipersensitivitas: demam, berbagai kelainan kulit berbentuk morbiliform, makulopapular, dan urtikaria.<sup>10</sup>
- Erupsi acneiformis<sup>11</sup>

### 2.1.2 Rifampisin

Adalah derivat semisintetik rifamisin B yaitu salah satu anggota kelompok antibiotik makrosiklik yang disebut rifamisin.<sup>10</sup> Bersifat bakterisidal terutama terhadap basil yang sedang aktif bertumbuh serta basil dalam fase stasioner.<sup>8,10</sup>

Rifampisin menghambat transkripsi gen pada *M.tuberculosis* dengan memblok kerja *DNA-dependent RNA polymerase*, mencegah sintesis mRNA dan protein, dan menyebabkan kematian sel.<sup>10</sup>

Delapan puluh lima persen dimetabolisme di hepar oleh enzim mikrosom pada sistem CYP450 serta menginduksi metabolisme.<sup>8,10</sup> Ekskresinya melalui saluran empedu sebanyak 60-65%. Sebagian kecil (6-15%) rifampisin diekskresi dalam bentuk utuh dan direabsorpsi di usus halus, sehingga

meningkatkan kadar obat dalam serum secara progresif.<sup>8</sup> Rifampisin didistribusi ke seluruh tubuh, luasnya distribusi tercermin dengan warna merah jingga pada urin, feses, ludah, sputum, air mata, dan keringat.<sup>10</sup> Dosis harian yang direkomendasikan adalah 8-12 mg/kgBB dengan dosis maksimum 600 mg/hari.<sup>9</sup>

Efek samping:

Efek samping mayor:

- Eksantema: terjadi akibat penggunaan rifampisin atau obat lain yang dikombinasi dengan rifampisin.<sup>8</sup>
- Hepatotoksisitas: peningkatan enzim hepar dan bilirubin yang transien dan asimtomatik terjadi pada 5% pasien yang diberi rifampisin. Hepatitis kolestatik terjadi pada 2,7% pasien yang menerima rifampisin yang dikombinasi dengan INH, dan sampai 1,1% pada pasien yang mendapat terapi kombinasi antara rifampisin dengan obat anti TB lainnya selain isoniazid.<sup>8</sup> Rifampisin dapat meningkatkan toksisitas INH apabila digunakan dalam bentuk kombinasi.<sup>11</sup>
- Reaksi imunologik: trombositopenia, leukopenia, eosinofilia, anemia hemolitik, agranulositosis, vaskulitis, nefritis interstitial akut, dan syok septik dapat terjadi setelah pemberian rifampisin. Reaksi ini jarang dan terjadi pada kurang dari 0,1% pasien.<sup>8</sup>

Efek samping minor:

- Reaksi gastrointestinal: mual, anoreksia, dan nyeri abdomen.<sup>8</sup>

- Pewarnaan merah jingga pada urin, feses, ludah, sputum, air mata, dan keringat.<sup>8,10</sup>
- Reaksi kulit: pruritus, dengan atau tanpa eritema, terjadi pada 6% pasien dan biasanya ringan.<sup>8</sup>
- *Flu like syndrome*: jarang terjadi.<sup>8</sup>
- Sistem saraf: rasa lelah, mengantuk, sakit kepala, pening, ataksia, bingung, sukar berkonsentrasi, sakit pada tangan dan kaki, dan melemahnya otot juga dapat terjadi.<sup>10</sup>

### 2.1.3 Pirazinamid

Adalah turunan asam nikotinat, struktur molekulnya mirip dengan isoniazid.. Pirazinamid bersifat bakterisidal dan memiliki potensi sterilisasi kuat, terutama di medium asam pada makrofag dan lokasi inflamasi akut.<sup>8</sup>

Pirazinamid adalah *prodrug* yang harus diubah menjadi bentuk aktifnya, yaitu asam pirazinoat oleh enzim bakteri pirazinamidase / nikotinamidase. Mekanisme kerja obat ini belum sepenuhnya dipahami.<sup>8,10</sup> Diduga pirazinamid menembus membran basil TB secara pasif, diubah menjadi asam pirazinoat oleh pirazinamidase, dan mencapai konsentrasi tinggi dalam sitoplasma bakteri karena sistem efluks yang tidak efisien. Akumulasi asam pirazinoat menurunkan pH intraseluler sampai pada kadar yang menginaktivasi enzim-enzim seperti *fatty acid synthase I*, yang berperan penting dalam sintesis asam lemak dan akibatnya, menyebabkan gangguan biosintesis asam mikolat.<sup>8</sup>

Obat ini dimetabolisme di hepar dan 70% diekskresi dalam urin, terutama melalui filtrasi glomerulus.<sup>8</sup> Kisaran dosis pirazinamid yang direkomendasikan adalah 20-30 mg/kgBB.<sup>9</sup>

Efek samping:

Efek samping mayor:

- Eksantema berat dan pruritus<sup>8</sup>
- Rabdomiolisis dengan mioglobinuria dan gagal ginjal: komplikasi ini jarang terjadi.<sup>8</sup>
- Arthritis akut pada individu dengan pirai (gout): obat ini dapat menyebabkan kambuhnya pirai.<sup>10</sup>
- Hepatotoksisitas: pirazinamid merupakan obat TB yang paling bersifat hepatotoksik.<sup>8,11</sup> Oleh karena itu, penting agar dosis obat benar-benar disesuaikan dengan berat badan pasien.<sup>8</sup>

Efek samping minor:

- Gejala gastrointestinal: mual, muntah, dan anoreksia umum ditemukan.<sup>8</sup>
- Hiperurisemia dan artralgia pada individu tanpa penyakit pirai: mekanisme terjadinya hiperurisemia berkaitan dengan asam pirazinoat, yang menghambat sekresi asam urat oleh tubulus ginjal.<sup>8,10</sup>
- Dermatitis fotosensitif<sup>8</sup>

#### 2.1.4 Etambutol

Etambutol bekerja pada basil TB intraseluler dan ekstraseluler, terutama pada basil *rapid-growing*.<sup>8</sup> Etambutol mengganggu biosintesis arabinogalaktan, polisakarida utama pada dinding sel *mycobacteria* dengan menghambat enzim arabinosiltransferase yang memediasi proses polimerisasi arabinosa menjadi arabinogalaktan. Obat ini berkhasiat tuberkulostatik.<sup>10</sup>

Metabolisme obat ini terjadi di hepar dan mekanisme utamanya ialah oksidasi menjadi bentuk aldehid intermediet, diikuti konversi menjadi asam dikarboksilat. 80% diekskresi di urin, sisanya melalui feses.<sup>8</sup> Dosis terapi yang dianjurkan adalah 15-20 mg/kgBB.<sup>9</sup>

Efek samping:

- Neuritis retrobulbar<sup>8,10</sup>
- Efek lainnya: gejala-gejala gastrointestinal (mual, muntah, nyeri abdomen, hepatotoksisitas), hematologik (eosinofilia, neutropenia, trombositopenia), kardiovaskuler (miokarditis, perikarditis), neurologi (sakit kepala, pusing, *mental confusion*), hiperurisemia/gout (karena penurunan ekskresi asam urat oleh ginjal), hipersensitivitas (ruam kulit, artralgia, demam), dan terkadang, infiltrat pada paru.<sup>8</sup>

#### 2.1.5 Streptomisin

Streptomisin adalah antibiotik aminoglikosida dan sekaligus lini pertama agen anti TB.<sup>11</sup> Setelah masuk sel, streptomisin terikat pada ribosom subunit 30S

dan menghambat sintesis protein. Terikatnya streptomisin pada ribosom ini mempercepat transport streptomisin ke dalam sel, diikuti dengan kerusakan membran sitoplasma, dan disusul dengan kematian sel.<sup>10</sup>

Setelah diserap dari tempat suntikan, hampir semua streptomisin berada dalam plasma, kemudian menyebar ke seluruh cairan ekstrasel. Ekskresinya melalui filtrasi glomerulus.<sup>10</sup> Dosis harian streptomisin pada pengobatan TB berkisar antara 12 – 18 mg/kgBB.<sup>9</sup> Efek samping:

- Ototoksisitas<sup>10</sup>
- Nefrotoksisitas: akibat akumulasi streptomisin di tubulus ginjal.<sup>10</sup>
- Efek samping lain: reaksi anafilaktik, agranulositosis, anemia aplastik, dan demam obat.<sup>10</sup>

## **2.2 Karakteristik Obat Lini Pertama HIV**

### **2.2.1 Lamivudin (3TC)**

Lamivudin termasuk golongan NRTI yang inkorporasinya pada DNA virus akan menghentikan perpanjangan rantai. Antivirus golongan ini bekerja pada tahap awal replikasi HIV, sehingga menghambat terjadinya infeksi akut pada sel yang rentan. Untuk dapat bekerja, semua obat golongan NRTI harus mengalami fosforilasi oleh enzim sel hospes di sitoplasma.<sup>13</sup>

Metabolisme lamivudin 20-30% berlangsung di hepar dan ekskresinya melalui ginjal. Komplikasi yang disebabkan oleh obat ini adalah asidosis laktat,



hepatomegali berat dengan steatosis, redistribusi lemak tubuh (lipodistrofi), dan anemia (*pure red cell aplasia*).<sup>13,14</sup>

### **2.2.2 Emtrisitabin (FTC)**

Sama seperti lamivudin, emtrisitabin juga merupakan antiretrovirus golongan NRTI yang termasuk dalam lini pertama pengobatan HIV/AIDS. Emtrisitabin merupakan derivat *5-fluorinated* lamivudin, mekanisme kerjanya sama dengan lamivudin.<sup>13</sup>

Dibanding 3TC, waktu paruh FTC lebih panjang, bioavailabilitas oral lebih tinggi, dan potensi *in vitro* sedikit lebih tinggi. FTC dapat diminum dengan atau tanpa makanan, metabolismenya terbatas, dan ekskresinya melalui ginjal. Efek samping yang sering dijumpai antara lain sakit kepala, lipodistrofi, insomnia, diare, mual, muntah, pruritus dan ruam.<sup>13,15</sup> Yang lebih jarang: reaksi alergi, asidosis laktat, mimpi buruk, parestesia, pneumonia, steatosis hati.<sup>13</sup> Hiperpigmentasi pada telapak tangan dan telapak kaki dapat ditemukan pada pasien dengan ras Afrika dan Afrika-Amerika.<sup>15</sup>

### **2.2.3 Tenofovir disoproksil fumarat (TDF)**

TDF merupakan *prodrug* dari tenofovir, *nucleotide reverse transcriptase inhibitor* (NtRTI) untuk HIV-1.<sup>13,15</sup> Tidak seperti NRTI yang harus melalui 3 tahap fosforilasi intraseluler untuk menjadi bentuk aktif, NtRTI hanya butuh 2 tahap fosforilasi. Mekanisme kerjanya sama dengan obat golongan NRTI.<sup>13</sup>

Di dalam tubuh, TDF dimetabolisme menjadi tenofovir oleh esterase intraseluler. Ekskresinya terutama melalui ginjal, 70-80% ditemukan di urin sebagai tenofovir. Efek samping yang ditimbulkan antara lain mual, muntah, flatulens, diare, astenia, toksisitas pada ginjal (proteinuria, *proximal renal tubulopathy*, sindrom Fanconi, gangguan ginjal akut, diabetes insipidus, disregulasi kalsium dan fosfat, dan penurunan laju filtrasi ginjal).<sup>13,15-18</sup>

#### **2.2.4 Zidovudin (AZT)**

Target zidovudin adalah enzim *reverse transcriptase* HIV. Zidovudin bekerja dengan cara menghambat enzim *reverse transcriptase* virus, setelah gugus azidotimidin (AZT) pada zidovudin mengalami fosforilasi. Gugus AZT 5'-monofosfat akan bergabung pada ujung 3' rantai DNA virus dan menghambat reaksi *reverse transcriptase*.<sup>13</sup>

Analog deoksitimidin ini diabsorpsi baik melalui usus dan terdistribusi pada sebagian besar jaringan tubuh dan cairan, termasuk cairan serebrospinal, dimana kadarnya mencapai 60-65% dari kadar obat yang ada di serum. Zidovudin mengalami proses glukuronidasi di hepar menjadi zidovudin glukuronida dan kemudian dieliminasi melalui sekresi tubular ginjal.<sup>19</sup>

Efek samping utama yang ditimbulkan adalah myelosupresi, berupa anemia atau neutropenia. Intoleransi gastrointestinal, sakit kepala, dan insomnia dapat pula terjadi namun cenderung membaik selama terapi. Efek samping lainnya ialah trombositopenia, hiperpigmentasi kuku, miopati, asidosis laktat dan hepatomegali berat dengan steatosis.<sup>13,19</sup>

### 2.2.5 Stavudin (D4T)

Stavudin, yang merupakan analog timidin, bekerja menghambat replikasi HIV dengan menghentikan pembentukan rantai DNA virus. Stavudin mengalami fosforilasi oleh kinase seluler membentuk metabolit aktif, yakni stavudin trifosfat. Stavudin trifosfat menghambat aktivitas enzim *reverse transcriptase* virus melalui 2 cara: berkompetisi dengan deoksitimidin trifosfat yang merupakan substrat enzim *reverse transcriptase* dan inkorporasi pada DNA virus yang menyebabkan terminasi proses pemanjangan rantai akibat gugus 3'-OH esensial yang jumlahnya sedikit pada stavudin.<sup>20</sup>

Bioavailabilitas oralnya cukup tinggi, 86%, dan tidak dipengaruhi oleh makanan. Waktu paruh plasma sekitar 1,22 jam dan waktu paruh intraseluler sekitar 3,5 jam. Metabolismenya berlangsung di hepar dan ekskresinya melalui proses sekresi tubular aktif dan filtrasi glomerulus.<sup>19</sup>

Toksisitas utama yang ditimbulkan stavudin adalah neuropati perifer dan hal ini terkait dengan dosis. Efek samping potensial lainnya yang dapat ditimbulkan selain neuropati ialah pankreatitis, artralgia, dan peningkatan aminotransferase serum. Sakit kepala, mual, dan ruam juga sering terjadi.<sup>13,19</sup>

### 2.2.6 Nevirapin (NVP)

Nevirapin adalah obat lini pertama HIV/AIDS yang termasuk golongan NNRTI. Nevirapin berikatan langsung pada situs alosterik tempat ikatan non-substrat enzim *reverse transcriptase* HIV-1 dan menghambat aktivitas *RNA-dependent* dan *DNA-dependent polymerase* dengan mengakibatkan gangguan

pada sisi katalitik enzim. Spektrum aktivitas nevirapin hanya pada HIV-1, HIV-2 tidak dihambat oleh obat ini.<sup>13,21</sup>

Bioavailabilitas oral nevirapin sangat baik (>90%) dan tidak dipengaruhi oleh makanan. Nevirapin bersifat sangat lipofilik, 60% berikatan dengan protein plasma, dan 45% dari kadar obat yang ada di plasma mencapai cairan serebrospinal. Obat ini secara dimetabolisme oleh isoform CYP3A4 membentuk metabolit yang terhidroksilasi dan diekskresikan melalui urin.<sup>19</sup>

Ruam kulit berat dan mengancam nyawa, termasuk sindroma Steven Johnson dan *toxic epidermal necrolysis* (TEN) dapat terjadi selama terapi dengan nevirapin. Sehingga dianjurkan peningkatan dosis secara bertahap selama 14 hari dianjurkan untuk mengurangi frekuensi ruam. Hepatitis fulminan yang terkait dengan ruam dan demam biasanya terjadi dalam 6 minggu pertama terapi, oleh karena itu, tes fungsi hati secara serial sangat direkomendasikan. Efek samping lainnya yang timbul akibat terapi dengan nevirapin adalah demam, mual, sakit kepala, dan somnolen.<sup>13,19</sup>

### **2.2.7 Efavirenz (EFV)**

Sama seperti nevirapin, efavirenz juga merupakan antiretroviral golongan NNRTI. Obat ini menghambat kerja enzim *reverse transcriptase* dengan cara berikatan di tempat yang dekat dengan tempat aktif enzim dan menginduksi perubahan konformasi pada situs aktif ini. EFV tidak mengalami fosforilasi untuk menjadi bentuk aktif.<sup>13</sup>

Di hepar, efavirenz dimetabolisme menjadi 8-hidroksiefavirenz terutama oleh CYP2B6 dan CYP3A4 yang termasuk kelompok CYP450, sehingga cenderung untuk berinteraksi dengan obat lain.<sup>13,22</sup> Efek samping yang ditimbulkan EFV terutama terkait dengan gejala neuropsikiatri berupa pusing, insomnia, gangguan konsentrasi, iritabilitas, *nervousness*, somnolen/mengantuk, *vivid dreams*, dan halusinasi; depresi, ide bunuh diri, tingkah laku agresif/impulsif, paranoid, mania, dan *psychosis-like behavior*; serta ruam, hepatitis, dan ginekomastia.<sup>13,14,23,24</sup>

### **2.3 Pemberian ART untuk Koinfeksi TB**

Berdasarkan *International Standar for Tuberculosis Care (ISTC)* prinsip tata laksana pengobatan TB pada ODHA sama seperti pasien TB umumnya. Obat TB pada ODHA sama efektifnya dengan pasien TB umumnya. ODHA dengan TB mempunyai sistem imunitas yang rendah dan sering ditemukan adanya infeksi hepatitis kronis dan lainnya, sehingga sering timbul efek samping dan interaksi obat yang berakibat memperburuk kondisi. Pada keadaan tersebut sebagian obat harus dihentikan atau dikurangi dosisnya. Kondisi tersebut menyebabkan pengobatan menjadi lebih panjang serta kepatuhan ODHA sering terganggu.<sup>25</sup>

Semua pasien TB (termasuk mereka yang terinfeksi HIV) yang belum pernah diobati harus diberi paduan OAT lini pertama kategori 1 yang disepakati secara internasional.<sup>25</sup> Rekomendasi terapi ARV pada koinfeksi TB adalah:

- Mulai terapi pada semua individu HIV dengan TB aktif, berapapun jumlah CD4<sup>26</sup>

- Gunakan EFV sebagai pilihan NNRTI pada pasien yang memulai terapi ARV selama dalam terapi TB<sup>26</sup>
- Mulai terapi ARV sesegera mungkin setelah terapi TB dapat ditoleransi. Secepatnya 2 minggu dan tidak lebih dari 8 minggu (tanpa menghentikan terapi TB). Pada ODHA dengan CD4 kurang dari 50 sel/mm<sup>3</sup>, ARV harus dimulai dalam 2 minggu setelah mulai pengobatan TB. Pada TB meningitis pemberian ARV diberikan setelah fase intensif selesai.<sup>25,26</sup>

**Tabel 1.** Terapi ARV untuk Pasien Koinfeksi TB/HIV<sup>26</sup>

CD4	Panduan yang Dianjurkan	Keterangan
Berapapun jumlah CD4	Mulai terapi TB. Gunakan panduan yang mengandung EFV (AZT atau TDF) + 3TC + EFV (600 mg/hari). Setelah OAT selesai maka bila perlu EFV dapat diganti dengan NVP Pada keadaan dimana panduan berbasis NVP terpaksa digunakan bersamaan dengan pengobatan TB maka NVP diberikan tanpa <i>lead-in dose</i> (NVP diberikan tiap 12 jam sejak awal terapi)	Mulai terapi ARV segera setelah terapi TB dapat ditoleransi (antara 2 minggu hingga 8 minggu)
CD4 tidak mungkin diperiksa	Mulai terapi TB.	Mulai terapi ARV segera setelah terapi TB dapat ditoleransi (antara 2 minggu hingga 8 minggu)

Pada ODHA dengan TB ekstra paru, paduan OAT diberikan paling sedikit 9 bulan (2 bulan RHZE diikuti dengan 7 bulan RH). Pada TB ekstra paru pada sistem saraf pusat (tuberkuloma atau meningitis) dan TB tulang/sendi, direkomendasikan paling sedikit selama 12 bulan.<sup>25</sup>

#### **2.4 Interaksi Farmakokinetik antara Lini Pertama OAT dengan Lini Pertama ART**

Kebanyakan interaksi antara terapi TB dan HIV adalah melalui induksi atau inhibisi enzim metabolik di hepar dan usus. Kelompok enzim yang paling penting disini adalah CYP450. Isoform CYP3A4 memetabolisme banyak obat, termasuk *protease inhibitor* (PI) dan NNRTI. Induktor paling kuat untuk enzim ini adalah rifampisin, sehingga interaksinya dengan PI dan NNRTI bermakna secara klinik.<sup>27</sup>

Pada pasien dengan genotip *slow CYP2B6 metabolizer*, konsentrasi EFV meningkat selama terapi TB hal ini mungkin akibat inhibisi *accessory pathways* yang memetabolisme EFV oleh INH. Genotip ini relatif umum di Afrika, Asia Tenggara, dan Karibia.<sup>17</sup>

Sebagian besar NRTI diketahui bebas dari interaksi dengan rifampisin secara klinis. Menurut teori, obat-obat golongan NRTI tidak memiliki interaksi signifikan dengan lini pertama anti TB lainnya. Kompleksitas interaksi antara obat-obatan ini memerlukan keahlian khusus dalam penggunaan secara bersamaan anti TB dan anti retroviral.<sup>27</sup>

Penelitian mengevaluasi dampak rifampisin terhadap farmakokinetik efavirenz menunjukkan adanya sedikit penurunan konsentrasi efavirenz (20-30%).<sup>27,28</sup> Meskipun rifampisin menginduksi CYP450 2B6 (CYP2B6), enzim yang berperan dalam metabolisme efavirenz, studi tidak dapat menunjukkan adanya penurunan konsentrasi efavirenz secara signifikan pada penggunaan secara bersamaan dengan terapi TB berbasis rifampisin. Hal ini konsisten dengan respon virologi yang sangat baik pada pasien menerima pengobatan TB berbasis rifampisin dengan dosis harian standar EFV yaitu 600 mg.<sup>17,28</sup>

Sebaliknya, penelitian yang dilakukan oleh Lopez et al (2006) mendukung peningkatan dosis efavirenz berdasarkan berat badan selama pengobatan dengan rifampisin.<sup>23,29</sup> Pada satu studi kohort observasional lain memeriksa berat badan, farmakokinetik, dan *outcome* terapi, mengusulkan bahwa pasien dengan berat badan lebih dari 60 kg perlu peningkatan dosis harian efavirenz dari 600 mg menjadi 800 mg.<sup>27</sup> Namun WHO tidak merekomendasikan peningkatan dosis berdasarkan berat badan ini.<sup>17</sup>

## **2.5 Profil *Overlapping Toxicity* antara OAT dan ART**

Reaksi efek samping terhadap obat-obatan umum terjadi pada pasien HIV dengan koinfeksi TB, terutama jika memakai HAART secara bersamaan.<sup>27</sup> Ketika dikombinasikan, toksisitasnya mungkin aditif atau tumpang tindih, menyebabkan peningkatan potensi morbiditas, penghentian pengobatan dini, dan pada beberapa kasus, dapat mengancam jiwa.<sup>30</sup> Obat-obatan anti TB dan antiretrovirus memiliki efek samping yang saling tumpang tindih termasuk *drug-induced liver injury*



(DILI), reaksi kulit, gangguan ginjal, hepatotoksisitas, neuropati, dan efek samping neuropsikiatri.<sup>17</sup> (Tabel 2)

**Tabel 2.** *Shared side effects* dari OAT dan ART

<b>Efek samping</b>	<b>Terapi antiretroviral</b>	<b>Terapi anti TB</b>
<b>Neuropati perifer</b>	Stavudin	Sikloserin
	Didanosin	Isoniazid
		Etambutol
		Fluorokuinolon
		Streptomisin
		Kanamisin
		Etionamid
<b>Gejala psikiatri</b>	Efavirenz	Sikloserin
		Isoniazid
		Fluorokuinolon
		Etionamid
<b>Hepatitis</b>	Nevirapin	Pirazinamid
	Ritonovir/PI	Isoniazid
	Efavirenz	Rifampisin
		Asam para-aminosalisilat
		Etionamid
<b>Toksisitas ginjal</b>	Tenofovir	Streptomisin
	Indinavir	Kapreomisin
		Rifampisin
<b>Intoleransi gastrointestinal</b>	Zidovudin	Etionamid

	PI	Asam para-aminosalisilat
	Stavudin	Pirazinamid
	Didanosin	Isoniazid
		Rifampisin
		Etambutol
		Klofazimin
<b>Toksisitas sumsum tulang</b>	Zidovudin	Linezolid
		Rifampisin (trombositopenia)
<b>Asidosis laktat</b>	Stavudin	Linezolid
	Didanosin	
	Zidovudin	
<b>Sindroma Steven-Johnson</b>	Nevirapin	Thioasetazon
	Efavirenz	Sikloserin
	Etravirin	Linezolid
		Etambutol
		Streptomisin
<b>Ruam/pruritus</b>	Nevirapin	Rifampisin/rifabutin
	Efavirenz	Pirazinamid
	Etravirin	Isoniazid
	Abacavir	Etambutol
		Streptomisin

### **2.5.1 Neuropati perifer**

Neuropati perifer ditandai dengan polineuropati simetris pada hampir semua kasus, dengan gejala kesemutan, rasa tertusuk, dan terbakar di ujung-ujung jari kaki. Lebih lanjut, kehilangan persepsi sensori dapat terjadi. Gejala dapat berkembang secara sentripetal melibatkan tangan dan jari-jari. Ketidakstabilan saat berjalan dapat terjadi akibat kehilangan fungsi proprioseptif.<sup>30</sup>

Selain disebabkan oleh stavudin dan didanosin, faktor risiko lain yang berkontribusi pada kejadian neuropati perifer antara lain defisiensi nutrisi, efek samping pengobatan TB seperti isoniazid dan etambutol, alkoholisme, hipotiroidisme, kehamilan, diabetes mellitus, infeksi HIV, dan asupan piridoksin yang inadeguat.<sup>27,30-32</sup>

10 mg piridoksin per hari sebaiknya diberikan pada pasien yang menerima terapi isoniazid. Jika neuropati perifer terjadi, dosisnya dapat dinaikkan mencapai 50 mg tiga kali sehari.<sup>27</sup>

### **2.5.2 Hepatotoksisitas (*drug induced liver injury/DILI*)**

DILI adalah efek samping yang cukup dikenal pada pengobatan TB dan ART. Komplikasi DILI pada pengobatan TB terjadi pada 5-33% pasien dan obat-obatan yang menjadi penyebabnya ialah INH, rifampisin, dan pirazinamid. 9-33% DILI terjadi pada pasien yang mendapat ART, tetapi tergantung pada regimen obat yang digunakan. Nevirapin diketahui berhubungan dengan risiko tinggi kejadian DILI.<sup>17,33</sup>

Berdasarkan *International Consensus Criteria*, maka diagnosis DILI berdasarkan:

- Waktu dari mulai minum obat dan penghentian obat sampai onset reaksi nyata adalah “sugestif” (5-90 hari dari awal minum obat) atau “kompatibel”(kurang dari 5 hari atau lebih dari 90 hari sejak mulai minum obat dan tidak lebih dari 15 hari dari penghentian obat untuk reaksi hepatoseluler dan tidak lebih dari 30 hari dari penghentian obat untuk reaksi kolestatik) dengan hepatotoksitas obat.<sup>34</sup>
- Perjalanan reaksi sesudah penghentian obat adalah “sangat sugestif” (penurunan enzim hati paling tidak 50% dari kadar diatas batas normal dalam 8 hari) atau “sugestif” (penurunan kadar enzim hati paling tidak 50% dalam 30 hari untuk reaksi hepatoseluler dan 180 hari untuk reaksi kolestatik) dari reaksi obat.<sup>34</sup>
- Alternatif sebab lain dari reaksi telah dieksklusi dengan pemeriksaan teliti, termasuk biopsi hati pada tiap kasus.<sup>34</sup>
- Dijumpai respons positif pada pemaparan ulang obat yang sama (paling tidak kenaikan dua kali lipat enzim hati).<sup>34</sup>

Dikatakan reaksi “*drug related*” jika semua tiga kriteria pertama terpenuhi atau dua dari tiga kriteria pertama terpenuhi dengan respons positif pada pemaparan ulang obat.<sup>34</sup>

Faktor risiko DILI pada pengobatan TB antara lain usia lebih dari 35 tahun; jenis kelamin wanita; *hepatitis B surface antigen* (HBsAg) positif, terlebih

jika HBeAg positif; alkoholisme; asetilator lambat; *extensive TB disease*; peningkatan ALT pada keadaan basal; malnutrisi; koinfeksi hepatitis C; dan koinfeksi HIV.<sup>33</sup>

Sedangkan faktor risiko DILI yang terkait penggunaan ART adalah peningkatan enzim hepar (aminotransferase) pada keadaan basal, obat-obatan hepatotoksik yang digunakan secara bersamaan, trombositopenia, insufisiensi ginjal, koinfeksi hepatitis B atau hepatitis C kronik, dan jenis kelamin wanita.<sup>33</sup>

### **2.5.3 Gejala-gejala gastrointestinal**

Nyeri epigastrium, mual, dan muntah umum ditemukan pada 2-3 minggu pertama setelah mulai mengonsumsi obat anti TB.<sup>27</sup> Mual dan muntah paling banyak dilaporkan, namun diare, bersama dengan kram perut dan peningkatan flatulensi juga menimbulkan ketidaknyamanan pada pasien.<sup>30</sup>

### **2.5.4 Kelainan kulit dan reaksi hipersensitivitas**

Ruam makulopapular dan pruritus adalah efek samping awal yang umum dijumpai. Efek ini akan hilang setelah beberapa minggu pertama terapi tanpa perlu menghentikan pengobatan. Penyebab ruam dan pruritus lainnya ialah erupsi acneiformis, yang dapat muncul akibat penggunaan INH, etionamid, dan klofazimin.<sup>30</sup>

*Flushing* dan atau gatal pada kulit tanpa disertai ruam biasanya melibatkan wajah, kulit kepala, dan terjadi 2-3 jam setelah pemberian obat. Mata merah dan lakrimasi juga dapat terjadi, biasanya akibat rifampisin atau pirazinamid. Reaksi

kulit lainnya adalah berupa *flushing* dan atau gatal pada kulit tanpa ruam, ditambah dengan *hot flushes*, palpitasi, atau sakit kepala yang muncul 2-3 jam setelah konsumsi INH bersamaan dengan makanan yang mengandung tiramin (keju, salami, anggur merah, ikan tuna). Urtikaria dapat disebabkan oleh obat apapun pada regimen TB, umumnya akibat INH, rifampisin, pirazinamid, etambutol, etionamid, dan fluorokuinolon.<sup>30</sup>

### **2.5.5 Gejala neuropsikiatri**

Tiga faktor risiko utama kejadian efek samping neuropsikiatri pada pasien HIV positif adalah kondisi mental sebelum terapi, perjalanan penyakit HIV, dan ART (efavirenz). Meskipun efavirenz menunjukkan insidensi efek samping neuropsikiatri yang lebih tinggi dibandingkan regimen ART lain, penelitian-penelitian menunjukkan bahwa gejala yang ditimbulkan cenderung ringan dan penghentian terapi karenanya hanya terjadi pada sejumlah kecil pasien.<sup>35</sup> Efek samping neuropsikiatri yang timbul antara lain sakit kepala, halusinasi, insomnia, *vivid dreams*, depresi, ide bunuh diri, dan psikosis.<sup>24,35</sup>

Selain efavirenz, gejala neuropsikiatri seperti psikosis, bangkitan konvulsif, *mental confusion*, dan koma dapat pula ditimbulkan oleh INH. Namun gejalanya lebih jarang, lebih berat, dan sulit didiagnosis.<sup>8</sup>

### **2.5.6 Gangguan ginjal**

Tenofovir dapat menyebabkan gangguan ginjal akut (*acute kidney injury/AKI*) dan sindrom Fanconi yang ditandai dengan disfungsi tubulus proksimal dengan proteinuria tubular, *aminoaciduria*, fosfaturia/hipofosfatemia,

glikosuria dengan kadar gula darah yang normal, hipokalemia, hipourisemia, dan *bicarbonate wasting* yang berakibat pada asidosis metabolik. Faktor risiko nefropati yang diinduksi tenofovir antara lain polimorfisme gen yang mengkode transporter di tubulus proksimal, penyakit ginjal sebelumnya, BMI rendah, usia yang lebih tua, progresi infeksi HIV, infeksi bersamaan dengan hepatitis C, dan penggunaan bersamaan dengan obat-obat nefrotoksik lainnya.<sup>36,37</sup>

Aminoglikosida (dalam hal ini streptomisin) terutama mempengaruhi sel-sel tubulus proksimal dengan menyebabkan perubahan metabolisme fosfolipid. Selain efek toksik langsung pada sel, streptomisin menyebabkan vasokonstriksi ginjal. Oliguria, silinder pada urin, proteinuria, dan penurunan klirens kreatinin begitu juga peningkatan serum urea dan kreatinin adalah manifestasi nefrotoksisitas yang ditimbulkan.<sup>11,38</sup>

### **2.5.7 Ototoksisitas**

Selain nefrotoksik, streptomisin juga menimbulkan toksisitas terhadap pendengaran (ototoksik) dengan kerusakan yang bersifat permanen. Pada telinga dalam, streptomisin terutama menyebabkan kerusakan organ vestibuler. Efek samping ototoksisitas muncul dalam beberapa hari atau beberapa minggu setelah pemberian sistemik dan sering bilateral.<sup>39</sup>

Gejala-gejala kokleotoksisitas termasuk kehilangan pendengaran (yang pertama terpengaruh adalah frekuensi tinggi, lalu berlanjut pada frekuensi yang lebih rendah) dan atau tinnitus, sedangkan gejala vestibulotoksisitas terdiri atas kehilangan keseimbangan dan pusing.<sup>39</sup>

### 2.5.8 Kelainan hematologik

Semua regimen OAT dapat menyebabkan kelainan darah yang berupa anemia (aplastik maupun hemolitik), agranulositosis, leukopenia, trombositopenia, serta eosinofilia. Zidovudin dan lamivudin adalah regimen ART yang memiliki efek samping menonjol pada sistem hematologik. Keduanya dapat menyebabkan *pure red cell aplasia*, yaitu kelainan darah yang ditandai dengan anemia normositik normokromik, retikulositopenia, dan tidak terdapatnya *progenitor* eritroid matur pada sumsum tulang.<sup>8,13,40</sup>

### 2.5.9 Optic neuritis (neuritis retrobulbar)

Komplikasi akibat pengobatan TB dengan etambutol yang sangat dikenal adalah toksisitas terhadap saraf opticus. Toksisitas ini bersifat reversibel, *dose-dependent*, dan tergantung durasi pemberian. Panduan terbaru menganjurkan dosis etambutol yang aman, yaitu 15-20 mg/kg/hari.<sup>8,41</sup>

Toksisitas etambutol muncul pada 3-5 bulan setelah terapi dimulai dan ditandai dengan penglihatan kabur, penurunan ketajaman penglihatan, skotoma sentral, dan hilangnya kemampuan membedakan warna yang terjadi bilateral pada kedua mata serta progresif.<sup>8,10,11,41</sup> Usia, hipertensi, disfungsi ginjal, dan dosis terapi etambutol berkorelasi positif dengan peningkatan insidensi toksisitas ini.<sup>41</sup>

### 2.5.10 Lipodistrofi

Lipodistrofi, suatu sindrom yang terdiri dari *peripheral fat wasting* dan obesitas sentral, dikenal merupakan efek samping HAART regimen NRTI



(terutama analog timidin) dan PI. Obesitas sentral terkait dengan komplikasi metabolik seperti hiperlipidemia, perubahan toleransi glukosa, resistensi insulin, dan hipertensi yang secara kolektif disebut sindrom metabolik.<sup>42,43</sup>

Perubahan komposisi tubuh meliputi lipoatrofi, yaitu kehilangan jaringan adiposa yang dominan terjadi di tungkai dan wajah, dan lipohipertrofi, dimana terjadi akumulasi patologik jaringan adiposa di omentum, mesenterium, retroperitoneum, pelvis, daerah belakang leher (*buffalo hump*), dan deposit jaringan lemak di payudara pada wanita.<sup>42</sup>

Faktor risiko sindrom lipodistrofi yang terkait dengan HAART adalah usia, jenis kelamin wanita, koinfeksi hepatitis C, jumlah sel CD4 yang rendah, indeks massa tubuh yang rendah, regimen HAART berbasis NRTI dan PI, ras kaukasia dan asia.<sup>42-45</sup>

### **2.5.11 Sindrom Pulih Imun / *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome* (SPI/IRIS)**

Sindrom pulih imun atau *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome* adalah perburukan kondisi klinis sebagai akibat respons inflamasi berlebihan pada saat pemulihan respons imun setelah pemberian terapi antiretroviral. Manifestasinya dapat berupa penyakit infeksi maupun non infeksi, namun yang tersering berupa inflamasi dari penyakit infeksi. Mekanisme SPI belum diketahui dengan jelas, diperkirakan hal ini merupakan respon imun berlebihan dari pulihnya sistem imun terhadap rangsangan antigen tertentu setelah pemberian ARV.<sup>26</sup>

Pada saat ini dikenal dua jenis SPI yang sering tumpang tindih, yaitu sindrom pulih imun *unmasking* dan sindrom pulih imun paradoksikal. Jenis *unmasking* terjadi pada pasien yang tidak terdiagnosis dan tidak mendapat terapi untuk infeksi oportunistiknya dan langsung mendapatkan terapi ARV. Pada jenis paradoksikal, pasien telah mendapatkan pengobatan untuk infeksi oportunistiknya. Setelah mendapatkan ARV, terjadi perburukan klinis dari penyakit infeksi. <sup>26</sup> SPI jenis ini terjadi pada minggu pertama pemberian ART dan merupakan penyebab penting morbiditas pada pasien koinfeksi TB/HIV. <sup>17</sup>

*International Network Study of HIV-associated IRIS* (INSHI) membuat konsensus untuk kriteria diagnosis sindrom pulih imun sebagai berikut: <sup>26</sup>

- 1) Menunjukkan respons terhadap terapi ARV dengan:
  - a. mendapat terapi ARV
  - b. penurunan viral load > 1 log kopi/ml (jika tersedia)
- 2) Perburukan gejala klinis infeksi atau timbul reaksi inflamasi yang terkait dengan inisiasi terapi ARV.
- 3) Gejala klinis tersebut bukan disebabkan oleh:
  - a. Gejala klinis dari infeksi yang diketahui sebelumnya yang telah berhasil disembuhkan (*Expected clinical course of a previously recognized and successfully treated infection*)
  - b. Efek samping obat atau toksisitas
  - c. Kegagalan terapi
  - d. Ketidakpatuhan menggunakan ARV

Beberapa faktor risiko terjadinya SPI adalah jumlah CD4 yang rendah saat memulai terapi ARV, jumlah virus RNA HIV yang tinggi saat memulai terapi ARV, banyak dan beratnya infeksi oportunistik, penurunan jumlah virus RNA HIV yang cepat selama terapi ARV, belum pernah mendapat ARV saat diagnosis infeksi oportunistik, dan pendeknya jarak waktu antara memulai terapi infeksi oportunistik dan memulai terapi ARV.<sup>26</sup>

## **2.6 Faktor yang Mempengaruhi Kejadian Efek Samping Obat**

### **2.6.1 Faktor penderita (*patient related*)**

#### **2.6.1.1 Usia**

Usia merupakan faktor penting yang mempengaruhi kejadian efek samping obat, terutama pada kelompok lansia dan anak-anak (terutama neonatus dan bayi). Pada anak-anak, kemampuan tubuh untuk memetabolisme obat belum berkembang sempurna dan hal ini menjadi penyebab kerentanan anak-anak terhadap kejadian efek samping obat. Sedangkan pada lansia atau usia yang lebih tua, risiko kejadian efek samping obat dipengaruhi oleh beberapa faktor: polifarmasi; kemampuan hepar untuk memetabolisme dan kemampuan ginjal untuk mengekskresi obat menurun; serta akibat kadar air dalam tubuh yang menurun dan meningkatnya lemak menyebabkan obat yang larut air mencapai konsentrasi tinggi di dalam tubuh, sedangkan obat yang larut dalam lemak terakumulasi dalam tubuh.<sup>46,47</sup>

### **2.6.1.2 Jenis kelamin**

Determinan penting lainnya dalam evaluasi respon obat ialah jenis kelamin. Terdapat perbedaan anatomi dan fisiologi antara pria dan wanita yang dapat mempengaruhi farmakokinetik obat: berat badan, komposisi tubuh, motilitas gastrointestinal, metabolisme hepar, dan fungsi ginjal. Dibandingkan pria, wanita memiliki berat badan yang lebih rendah, komposisi lemak yang lebih banyak, ukuran organ yang lebih kecil, CYP3A4 yang lebih aktif, dan kecepatan filtrasi ginjal yang lebih rendah. Kejadian efek samping obat cenderung lebih tinggi pada wanita daripada pria.<sup>46,47</sup>

### **2.6.1.3 Berat badan dan distribusi lemak tubuh**

Pada orang dengan obesitas, akan terjadi akumulasi obat yang larut dalam lemak dan sebaliknya pada pasien dengan indeks massa tubuh yang rendah (kurus).<sup>46</sup>

### **2.6.1.4 Penyakit hepar sebelumnya (*pre-existing liver disease*)**

Peningkatan risiko hepatotoksisitas selama pengobatan TB tampak pada pasien dengan *pre-existing liver disease* (kadar SGOT dan SGPT pada keadaan basal yang abnormal).<sup>48</sup>

### **2.6.1.5 Klirens kreatinin**

Klirens kreatinin merefleksikan fungsi ginjal. Perubahan pada profil ginjal dapat meningkatkan efek toksisitas atau menurunkan efek terapeutik, dengan mempengaruhi ekskresi dan metabolisme obat.<sup>46</sup>

### **2.6.1.6 Jumlah sel CD4**

Jumlah sel CD4 merupakan faktor risiko penting untuk menentukan kejadian TB IRIS pada pasien setelah memulai ART. Jumlah sel CD4 yang rendah ( $<50 \text{ sel/mm}^3$ ) sebelum pengobatan TB dan interval waktu yang singkat antara inisiasi pengobatan OAT dan ART adalah prediktor kejadian TB IRIS paradoksikal.<sup>49</sup>

### **2.6.1.7 Malnutrisi**

Hubungan antara malnutrisi dan hepatotoksisitas dikaitkan dengan terjadinya kekacauan dan gangguan metabolisme obat termasuk gangguan asetilasi yang berperan pada metabolisme isoniazid dan penurunan cadangan glutathione, sehingga pasien lebih rentan terhadap cedera oksidatif (*oxidative injuries*), dan memperlambat metabolisme obat oleh hepar.<sup>50</sup>

## **2.6.2 Faktor sosial (*social related*)**

### **2.6.2.1 Alkoholisme**

Alkohol mempengaruhi banyak metabolisme obat dan memfasilitasi kejadian efek samping obat, baik melalui jalur farmakokinetik maupun farmakodinamik. Konsumsi alkohol kronik dapat mengaktivasi enzim hepar untuk mengubah obat tertentu menjadi senyawa kimia toksik yang dapat merusak hepar dan organ lain. Selain itu, alkohol dapat menyebabkan sirosis dan hepatitis yang kemudian mempengaruhi kemampuan hepar untuk memetabolisme obat.<sup>46</sup>

### 2.6.2.2 Ras dan etnis

Ras dan etnis ditentukan oleh faktor genetik, yang menimbulkan perbedaan antar individu karena polimorfisme pada gen yang mengkode enzim untuk memetabolisme obat, transportasi obat, dan reseptor.<sup>46</sup>

### 2.6.2.3 Merokok

Merokok berpengaruh terhadap *metabolic clearance rate* obat anti tuberkulosis dengan menginduksi aktivitas CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1, dan *uridine 5'-diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferase*.<sup>51</sup> Pada perokok yang berhenti merokok secara tiba-tiba, akan terjadi penurunan aktivitas enzim yang menurunkan klirens obat dan meningkatkan risiko kejadian efek samping obat dimetabolisme oleh CYP1A1, CYP1A2, dan CYP2E1.<sup>52</sup>

## 2.6.3 Faktor obat (*drug related*)

### 2.6.3.1 Polifarmasi

*Adverse drug reactions* akibat polifarmasi dapat terjadi karena interaksi obat, sinergisme, antagonisme, duplikasi, dan efek aditif. Interaksi obat merupakan faktor yang berperan penting dalam ADR terkait polifarmasi. Penyebab dan signifikansinya tergantung banyak faktor, termasuk dosis obat, kadar obat plasma, rute pemberian, metabolisme obat, durasi terapi, dan faktor pasien (usia, jenis kelamin, berat badan, dan kecenderungan genetik).<sup>46</sup>

### **2.6.3.2 Dosis dan frekuensi pemberian obat**

### **2.6.3.3 Lama pengobatan**

Kejadian efek samping obat lebih mungkin terjadi pada 6 bulan pertama pengobatan.<sup>4,53</sup> Sehingga pada periode waktu ini diperlukan pengamatan yang ketat untuk mencegah kejadian efek samping obat yang berat.<sup>53</sup>

## **2.6.4 Faktor penyakit (*disease related*)**

### **2.6.4.1 Manifestasi klinik TB pada pasien HIV/AIDS**

TB Paru. Meskipun pada pasien dengan koinfeksi TB/HIV dapat ditemukan gejala klasik TB (batuk produktif, nyeri dada, hemoptisis, sesak nafas, demam, berkeringat terutama pada malam hari, dan penurunan berat badan), namun banyak pasien yang mengalami gejala yang minimal/asimptomatik atau kurang spesifik.<sup>54</sup> Pada sebagian besar ODHA gejala klinis yang sering ditemukan adalah demam dan penurunan berat badan yang signifikan, sedangkan keluhan batuk seringkali tidak spesifik seperti yang dialami terduga TB pada umumnya.<sup>25</sup> Hal ini mungkin disebabkan penurunan respon inflamasi sehingga keterlibatan endobronkial dan kavitas paru yang berkurang. Pada pasien TB/HIV dengan HIV stadium lanjut (*advanced HIV disease*) dan jumlah sel CD4 yang rendah dapat ditemukan gambaran foto thorax yang atipikal.<sup>55</sup>

TB Paru dengan BTA negatif. Konsisten dengan prevalensi yang rendah pada kejadian kavitas pada paru, TB paru dengan BTA negatif lebih banyak ditemukan pada pasien koinfeksi TB/HIV daripada HIV negatif. Karena

pengecatan sputum berperan untuk menegakkan diagnosis, maka pasien TB/HIV dengan BTA negatif sering tidak terdiagnosis dan tidak mendapatkan pengobatan. Sehingga mortalitas lebih tinggi pada pasien-pasien tersebut daripada pasien TB/HIV dengan BTA positif maupun pada pasien HIV negatif dengan BTA negatif.<sup>54</sup>

TB Ekstra Paru. Kejadian TB ekstra paru lebih banyak ditemukan pada pasien HIV positif daripada HIV negatif. Risiko TB ekstra paru meningkat seiring dengan imunosupresi yang semakin lanjut (jumlah sel CD4 yang rendah). Manifestasi TB ekstra paru umum ditemukan pada kelenjar limfe (limfadenitis) dan pleura (efusi pleura), namun dapat pula ditemukan pada tulang dan/atau sendi (terutama pada vertebra thoracalis), jaringan lunak (otot psoas), sistem saraf pusat, pericardium, peritoneal, dan abdominal.<sup>54,55</sup>

#### **2.6.4.2 Stadium klinik HIV/AIDS**

- Stadium 1 (asimtomatik). Tidak ditemukan gejala pada pasien atau adanya limfadenopati generalisata yang persisten (limfadenopati sedikitnya pada 2 tempat yang tidak termasuk inguinal dan berlangsung lebih dari 6 bulan). Stadium 1 dapat berlangsung selama beberapa tahun.<sup>56</sup>

- Stadium 2 (*mild disease*). Manifestasi klinis yang termasuk stadium 2 adalah penurunan berat badan antara 5-10%, infeksi saluran nafas yang berulang (sinusitis, bronchitis, otitis media, dan faringitis), kelainan pada kulit (herpes zoster yang mengalami *flare*, dermatitis seboroik, erupsi papular pruritik), kelainan pada mulut (keilitis angularis, sariawan berulang).<sup>56</sup>



- Stadium 3 (*moderate disease*). Progresifitas penyakit akan menimbulkan manifestasi klinik tambahan berupa penurunan berat badan lebih dari 10%, diare dan demam lebih dari 1 bulan tanpa sebab yang jelas, TB paru, dan infeksi bakterial sistemik termasuk pneumonia, pyelonefritis, empyema, pyomyositis, infeksi tulang dan sendi, dan bakteriemia. Kelainan-kelainan mukokutan seperti kandidiasis oral, *oral hairy leukoplakia*, *acute necrotizing ulcerative stomatitis*, gingivitis, atau periodontitis dapat terjadi pada stadium ini.<sup>56</sup>

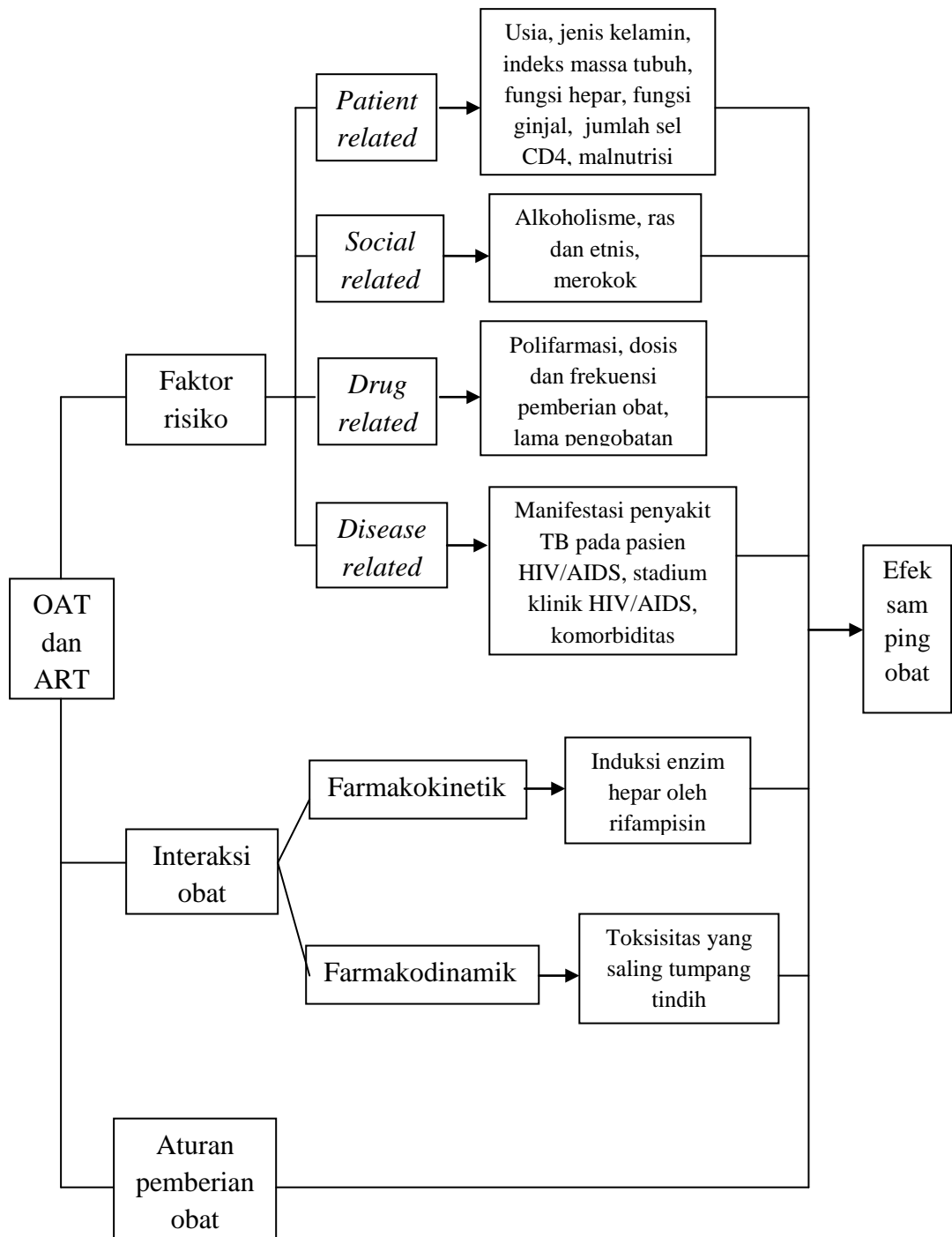
- Stadium 4 (*severe disease/AIDS*). Manifestasi klinis pada stadium 4 yang memungkinkan diagnosis dugaan AIDS dibuat berdasarkan gejala klinis saja adalah *HIV wasting syndrome*, *pneumocystis pneumonia* (PCP), TB ekstra paru, ensefalopati HIV, toksoplasmosis, infeksi HSV-1 kronis (lebih dari 1 bulan), kandidiasis esofageal, sarkoma Kaposi, infeksi CMV, meningitis cryptococcal, leishmaniasis visceral.<sup>33</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Jules CN Assob et al, menunjukkan bahwa stadium 4 HIV/AIDS lebih berisiko tinggi terhadap kejadian hepatotoksitas. Adanya infeksi oportunistik diseminata yang menyerang pasien stadium 4 ini, secara langsung melibatkan hepar yang berakibat kematian sel atau secara sekunder disebabkan oleh konsumsi obat-obatan untuk pengobatan infeksi oportunistik.<sup>50</sup>

#### **2.6.4.3 Komorbiditas**

Koinfeksi dengan hepatitis B maupun hepatitis C meningkatkan risiko timbulnya DILI.<sup>33,57</sup>

## 2.7 Kerangka teori



## 2.8 Kerangka konsep

