

# Gambaran Pemberian Profilaksis Primer Kotrimoksazol pada Pasien HIV Dewasa di Unit Pelayanan Terpadu HIV RSCM Tahun 2004-2013

## *The Patterns of Primary Cotrimoxazole Prophylaxis in Adult HIV Patients in HIV Integrated Clinic Cipto Mangunkusumo Hospital Jakarta in 2004-2013*

Ken Ayu Mastini<sup>1</sup>, Zubairi Djoerban<sup>2</sup>, Evy Yuniastuti<sup>3</sup>, Hamzah Shatri<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>2</sup>Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>3</sup>Divisi Alergi Imunologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>4</sup>Unit Epidemiologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

### Korespondensi

Zubairi Djoerban. Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: zubairi\_djoerban@yahoo.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Kotrimoksazol diberikan sebagai standar pencegahan primer terhadap infeksi toksoplasmosis dan pneumonia pneumocystis jirovecii (PCP) pada pasien HIV dengan CD4 <200 sel/mm<sup>3</sup> dan pasien tuberkulosis, namun penggunaannya masih rendah. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran pola persepsian profilaksis primer kotrimoksazol pada pasien HIV dewasa di Unit Pelayanan Terpadu HIV RSCM tahun 2004-2013.

**Metode.** Studi kohort retrospektif dilakukan dengan mengambil data semua pasien HIV usia >18 tahun dan memenuhi kriteria pemberian profilaksis primer kotrimoksazol yang berobat ke Unit Pelayanan Terpadu HIV Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (UPT HIV RSCM) tahun 2004-2013. Variabel yang diteliti adalah pola inisiasi persepsian, penghentian persepsian, dosis, durasi, persentase lama pemberian, serta ada tidaknya efek samping kotrimoksazol.

**Hasil.** Sejumlah 3.818 pasien mempunyai indikasi pemberian kotrimoksazol. Profilaksis primer kotrimoksazol sudah dimulai pada 83% pasien. Pemberian dosis kotrimoksazol sudah sesuai pedoman pada 99,8% pasien. Efek samping dari yang paling sering sampai yang jarang terjadi adalah peningkatan transaminase (38,1%), leukopenia (16,9%), anemia (16,5%), mual (15,4%), muntah (7,8%), trombositopenia (7,4%), dan alergi (5,3%). Efek samping yang menyebabkan penghentian persepsian adalah alergi (100%), anemia (2,4%), peningkatan transaminase (2,1%), muntah (0,8%), dan leukopenia (0,6%). Ditemukan pola penghentian persepsian yang tidak sesuai pedoman pada 61,6% pasien dengan nilai tengah persentase lama pemberian yaitu 87,5% (RIK 39) dan nilai tengah durasi pemberian profilaksis primer kotrimoksazol adalah 20 bulan (RIK 20). Durasi pada pasien dengan CD4 ≤100 sel/mm<sup>3</sup> dan >100 sel/mm<sup>3</sup> masing-masing adalah 21 bulan (RIK 22) dan 12,5 bulan (RIK 14,75) dengan nilai p <0,001.

**Simpulan.** Walaupun pada saat awal sebanyak 83% pasien HIV dewasa mendapat pemberian profilaksis primer kotrimoksazol dengan pengaturan dosis yang sangat baik, namun 61,6% penghentian persepsian tidak sesuai pedoman.

**Kata Kunci:** HIV, kotrimoksazol, profilaksis

### ABSTRACT

**Introduction.** Low rate use of cotrimoxazole which is a standard of primary prevention against toxoplasmosis infection and Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) in patients with CD4 <200 cell/mm<sup>3</sup> was found. This study aims to describe prescription pattern of cotrimoxazole primary prophylaxis in adult HIV patients in RSCM.

**Methods.** A cohort retrospective study was conducted in HIV Integrated Clinic Cipto Mangunkusumo Hospital patients from 2004 to 2013. Individuals were eligible for this study if they were ≥18 years old and had indication of primary cotrimoxazole

prophylaxis. Variable analyzed in this study were initiation, discontinuation, dosage, duration, duration percentage, and adverse events of primary cotrimoxazole prophylaxis.

**Results.** A total of 3.818 patients had indication of primary cotrimoxazole prophylaxis. Initiation of primary cotrimoxazole prophylaxis was performed in 83% patients who met indication. Total of 99,8% patients used appropriate dose of cotrimoxazole. Frequent adverse events were increasing hepatic transaminase (38,1%), leucopenia (16,9%), anemia (16,5%), nausea (15,4%), vomiting (7,8%), thrombocytopenia (7,4%), and hypersensitivity (5,3%). Adverse event causing discontinuation were hypersensitivity (100%), anemia (2,4%), increasing hepatic transaminase (2,1%), vomiting (0,8%), and leucopenia (0,6%). Inappropriate discontinuation of cotrimoxazole was 61,6% with median duration percentage was 87,5% (IQR 39) and median of duration was 20 months (IQR 20). Duration in patients with CD4  $\leq 100$  cell/mm<sup>3</sup> and  $>100$  cell/mm<sup>3</sup> was 21 months (IQR 22) and 12,5 months (IQR 14,75)  $p < 0,001$ .

**Conclusion.** Although initiation of primary cotrimoxazole prophylaxis was done in 83% adult HIV patients with appropriate dosage, it was found that 61,6% discontinuation was inappropriate according with guideline.

**Keywords:** cotrimoxazole, HIV, prophylaxis

## PENDAHULUAN

Ensefalitis toksoplasma merupakan manifestasi utama toksoplasmosis pada pasien HIV yang sering timbul pada pasien dengan CD4 kurang dari 100 sel/mm<sup>3</sup>. Apabila tidak mendapat terapi profilaksis, pasien HIV dengan serologi toksoplasma positif mempunyai kemungkinan 30-50% untuk menderita ensefalitis toksoplasma. Frekuensi ensefalitis toksoplasma pada pasien AIDS di Indonesia adalah 17,3%.<sup>1-7</sup>

Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP) masih menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas pada pasien HIV. Prevalensi PCP pada pasien AIDS di Jakarta adalah 14,55% dan angka kematian secara keseluruhan akibat PCP mencapai 37,7%.<sup>8,9</sup> Namun, apabila terdapat tiga prediktor mortalitas, yaitu tekanan sistolik  $\leq 110$  mmHg, PaO<sub>2</sub>  $\leq 60$  mmHg, dan limfosit  $\leq 10\%$ , maka angka mortalitasnya menjadi 75%.<sup>9</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Seage, dkk.<sup>7</sup> mendapatkan bahwa mortalitas kronis pasien dengan riwayat infeksi PCP dan toksoplasmosis adalah 66,7% per tahun, dengan risiko relatif adalah 28,4 (IK 95% 24,7-32,8). Sementara itu, tuberkulosis (TB) juga merupakan salah satu infeksi oportunistik yang sering ditemukan di Indonesia yang angka kejadiannya mencapai 40,1%.<sup>1</sup>

Kotrimoksazol diberikan sebagai standar pencegahan primer terhadap infeksi toksoplasmosis dan PCP pada pasien HIV dengan CD4  $< 200$  sel/mm<sup>3</sup> dan pasien TB. Kotrimoksazol dinilai dapat menurunkan mortalitas pada pasien HIV dewasa yang mendapat ART serta pasien TB, namun penggunaannya masih rendah. Selain itu, tidak semua pasien yang masuk dalam indikasi pemberian kotrimoksazol dapat diberikan profilaksis kotrimoksazol karena efek samping obat. Tindakan desensitisasi kotrimoksazol juga jarang dilakukan dan kepatuhan dokter terhadap panduan nasional dalam pemberian profilaksis kotrimoksazol termasuk dalam memulai, menghentikan, pemberian dosis, evaluasi efek samping, durasi, dan persentase lama pemberian kotrimoksazol belum diketahui.<sup>10,11</sup>

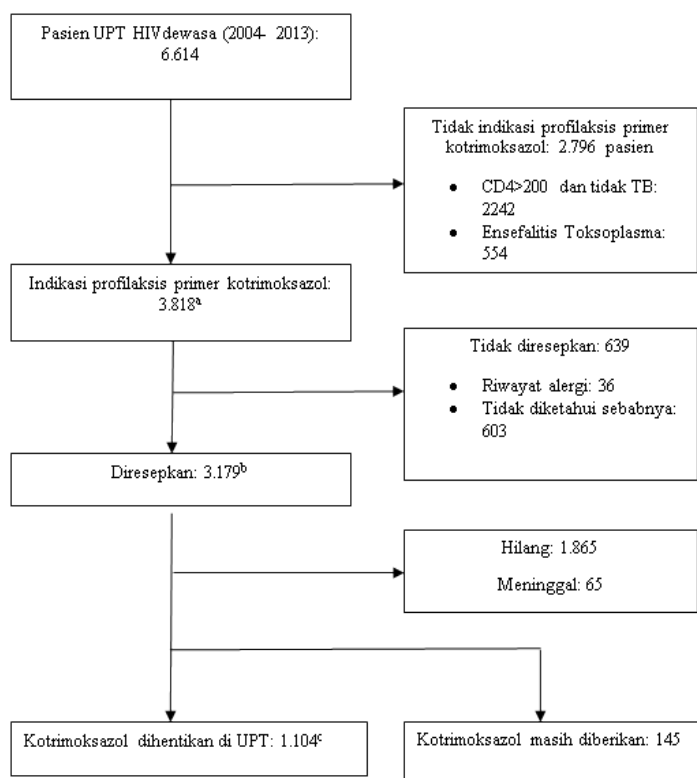
Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran pola persepsian profilaksis primer kotrimoksazol pada pasien HIV dewasa di Unit Pelayanan Terpadu HIV RSCM tahun 2004-2013. Dengan demikian, diharapkan dapat dilakukan perbaikan dalam pemberian profilaksis primer kotrimoksazol pada pasien HIV dewasa di Indonesia.

## METODE

Studi ini merupakan studi kohort retrospektif. Penelitian dilakukan di unit pelayanan terpadu HIV RSCM pada pasien HIV usia  $>18$  tahun dan memenuhi indikasi pemberian profilaksis primer kotrimoksazol (CD4  $< 200$  sel/mm<sup>3</sup> atau TB) dan tidak menderita ensefalitis toksoplasma yang berobat di UPT HIV RSCM pada tahun 2004-2013. Teknik pengambilan sampel dengan *whole sampling*. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi akan diikuti pola persepsian dokter, dosis, persentase lama pemberian, serta ada tidaknya efek samping. Selanjutnya, dilakukan pengolahan data dengan SPSS for windows versi 16.

## HASIL

Total pasien UPT HIV dewasa tahun 2004-2013 adalah sebanyak 6.614. Namun demikian, yang memiliki indikasi primer kotrimoksazol hanya sebanyak 3.818 pasien. Alur penelusuran subjek dapat dilihat pada Gambar 1. Analisis karakteristik umum, pola inisiasi persepsian profilaksis primer kotrimoksazol, dan hasil analisis lainnya dapat dilihat pada tabel dan gambar berikut.



Gambar 1. Alur penelusuran subjek

a= digunakan untuk menilai pola inisiasi persepsian (kelompok A); b= digunakan untuk menilai dosis dan efek samping (kelompok B); c= digunakan untuk menilai pola penghentian persepsian (kelompok C)

Tabel 1. Karakteristik umum subjek

Variabel	N= 3.818	Variabel	N= 3.818
<b>Karakteristik Demografis</b>		<b>Karakteristik Klinis</b>	
Usia (tahun), median (RIK)	29 (7)	Hepatitis C, n (%)	
Jenis Kelamin, n (%)		Positif	1583 (41,5)
Pria	3.019 (79,1)	Negatif	1795 (47,0)
Wanita	799 (20,9)	Tidak ada data	440 (11,5)
Status Pernikahan, n (%)		Hepatitis B, n (%)	
Belum menikah	1740 (45,6)	Positif	289 (7,6)
Menikah	1825 (47,8)	Negatif	2982 (78,1)
Janda/duda	190 (5)	Tidak ada data	547 (14,3)
Tidak ada data	63 (1,7)	TB, n (%)	2232 (58,5)
Faktor Risiko, n (%)		Stadium, n (%)	
Pemakai jarum suntik	2363 (61,9)	Stadium 1	250 (6,5)
Seksual	1408 (36,9)	Stadium 2	284 (7,4)
Tato	5 (0,1)	Stadium 3	2789 (73,0)
Transfusi	8 (0,2)	Stadium 4	495 (13)
Tidak ada data	34 (0,9)	CD4 awal (sel/mm <sup>3</sup> ), median (RIK)	51 (101)

RIK= rentang interkuartil

Tabel 2. Pola inisiasi persepsian profilaksis primer kotrimoksazol (n=3.818)

Tahun	Diresepkan		Tidak Diresepkan, n (%)	Total Indikasi Kotrimoksazol
	CD4 <200, n (%)	TB, n (%)		
2004	280 (74)	15 (4)	85 (22)	380
2005	400 (88)	11 (2)	46 (10)	457
2006*	365 (79)	21 (4)	79 (17)	464
2007	375 (85)	7 (2)	58 (13)	440
2008	392 (79)	31 (6)	74 (15)	497
2009	322 (80)	25 (6)	58 (14)	405
2010	302 (77)	32 (8)	60 (15)	394
2011	181 (73)	18 (7)	50 (20)	249
2012	195 (73)	12 (5)	59 (22)	266
2013	180 (68)	16 (6)	70 (26)	266
<b>Total</b>	<b>2992 (78)</b>	<b>187 (5)</b>	<b>639 (17)</b>	<b>3818</b>

\*ISTC menambahkan TB sebagai indikasi profilaksis primer kotrimoksazol

**Tabel 3. Efek samping profilaksis primer kotrimoksazol**

Efek Samping	Pasien Mengalami Efek Samping, N (%)	Derajat Efek Samping Divisi AIDS <sup>b</sup>				
		Derajat 1 N (%)	Derajat 2 N (%)	Derajat 3 N (%)	Derajat 4 N (%)	Dihentikan Karena Efek Samping
Mual (n=3.179)	489 (15,4)	438 (90)	44 (9)	7 (1)	0 (0)	-
Muntah (n=3.179)	247 (7,8)	220 (89)	24 (10)	3 (1)	0 (0)	2 (0,8)
Alergi (n=3.179)	167 (5,3)*	51 (31)	92 (56)	3 (2)	3 (2)	167 (100)
Anemia (n=2.009) <sup>a</sup>	332 (16,5)	145 (44)	71 (21)	52 (16)	64 (19)	8 (2,4)
Leukopenia (n=1.987) <sup>a</sup>	335 (16,9)	181 (54)	101 (30)	33 (10)	20 (6)	2 (0,6)
Trombositopenia (n=1.876) <sup>a</sup>	146 (7,4)	59 (40)	66 (45)	12 (8)	9 (6)	-
Peningkatan transaminase (n=1.974) <sup>a</sup>	753 (38,1)	467 (62)	200 (27)	68 (9)	18 (2)	16 (2,1)

<sup>a</sup>= sebagian pasien tidak bisa dinilai karena hanya diperiksa satu kali atau tidak pernah diperiksa; <sup>b</sup>= berdasarkan The Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events/DAIDS AE Grading Table<sup>12</sup>; \* = 18 orang tidak ada data derajat alergi

**Tabel 4. Durasi pemberian profilaksis primer kotrimoksazol**

Durasi (n=908)	Sesuai Pedoman	Tidak Sesuai Pedoman
≤ 6 bulan	34 (9,7%)	152 (27,2%)
7-12 bulan	70 (20,1%)	116 (20,8%)
13-24 bulan	122 (35,0%)	146 (26,1%)
1-36 bulan	53 (15,2%)	72 (12,9%)
>36 bulan	70 (20,1%)	73 (13,1%)
Total	349	559

**Tabel 5. Pola penghentian peresepan profilaksis primer kotrimoksazol**

Pola Penghentian Peresepan	n (%)
Dihentikan karena efek samping	196 (17,8)
Dihentikan bukan karena efek samping*	908 (82,2)
Sesuai Pedoman	349 (38,4)
Indikasi CD4	
Dihentikan saat CD4 >200 selama 3 bulan	178 (19,6)
Dihentikan saat CD4 >200 selama 6 bulan	165 (18,2)
Indikasi Tuberkulosis (TB)	
Dihentikan saat obat TB selesai	6 (0,7)
Tidak Sesuai Pedoman	559 (61,6)
Indikasi CD4	
Dihentikan saat CD4 <200	412 (45,4)
Dihentikan saat CD4 >200, satu kali pemeriksaan	74 (8,1)
Tidak dihentikan saat 2 kali CD4 >200	26 (2,9)
Indikasi Tuberkulosis (TB)	
Dihentikan sebelum obat TB selesai	22 (2,4)
Tidak dihentikan saat obat TB selesai	25 (2,8)

\*digunakan untuk menilai durasi dan persentase lama pemberian

## DISKUSI

### Pola Inisiasi Peresepan Profilaksis Kotrimoksazol

Jumlah pasien yang masuk dalam indikasi primer kotrimoksazol cenderung menurun pada tiga tahun terakhir. Namun demikian, sebagian besar pasien mempunyai indikasi pemberian kotrimoksazol profilaksis karena nilai CD4 <200 sel/mm<sup>3</sup>. Sementara itu, jumlah pasien TB pada tahun 2004-2008 adalah 1.301 (58,1%), sedangkan pada tahun 2009-2013 adalah 933 (59,1%). Selain itu, pada penelitian ini dilakukan analisis jumlah pasien baru yang datang pada tahun yang sama dan didapatkan bahwa jumlah pasien baru pada tahun 2011-2013 menurun dibandingkan dengan tahun sebelumnya. Apabila dilihat persentase pasien yang masuk dalam indikasi kotrimoksazol dibandingkan

dengan total pasien baru pada tahun yang sama, maka didapatkan bahwa persentase pasien yang termasuk dalam indikasi kotrimoksazol konsisten sejak tahun 2004 sampai dengan 2013 yaitu 50-63%. Dengan demikian, didapatkan kesimpulan bahwa penurunan jumlah pasien yang masuk dalam indikasi kotrimoksazol pada tiga tahun terakhir bukan disebabkan oleh perbaikan nilai CD4 maupun penurunan jumlah pasien TB, namun oleh karena penurunan jumlah pasien baru. Hal ini disebabkan oleh semakin banyaknya pusat pelayanan kesehatan yang mampu melayani pasien HIV pasien tidak terpusat pada satu tempat layanan kesehatan.

Dalam sepuluh tahun, sebanyak 83% dari total pasien yang mempunyai indikasi profilaksis primer kotrimoksazol sudah diberikan kotrimoksazol. Hal ini menunjukkan bahwa angka inisiasi peresepan profilaksis primer kotrimoksazol di unit pelayanan terpadu HIV RSCM baik. Persentase ini lebih tinggi bila dibandingkan dengan penelitian Lim, dkk.<sup>13</sup> dan Geresu, dkk.<sup>14</sup> yang melaporkan bahwa persentase pasien yang mendapatkan profilaksis PCP masing-masing sebesar 60% dan 49,6%. Sementara itu, penelitian Diriba, dkk.<sup>15</sup> mendapatkan bahwa 100% inisiasi peresepan dan dosis profilaksis kotrimoksazol di RS Universitas Jimma sudah sesuai dengan pedoman nasional. Pada tahun 2008, persentase pasien TB yang diresepkan kotrimoksazol cenderung meningkat karena adanya pedoman ISTC tahun 2006 dan WHO 2006 yang menganjurkan pemberian kotrimoksazol pada semua pasien TB HIV.<sup>16</sup>

Pasien yang tidak diresepkan kotrimoksazol adalah sebanyak 639 (17%) pasien (Gambar 1). Pada 603 pasien, dilakukan klasifikasi berdasarkan stadium klinis dan didapatkan 510 (84,6%) termasuk dalam stadium 3-4. Pasien tersebut membutuhkan banyak terapi pada saat awal datang dan memungkinkan klinisi lupa untuk meresepkan kotrimoksazol. Selain itu, dilakukan klasifikasi berdasarkan indikasi profilaksis primer kotrimoksazol dan didapatkan bahwa 329 (54,6%) pasien mempunyai CD4 <200 sel/mm<sup>3</sup> dan 274 (45,4%) TB. Hal ini menunjukkan

bahwa kewaspadaan klinisi untuk memberikan profilaksis kotrimoksazol belum cukup baik, baik pada pasien dengan CD4 rendah maupun pada pasien TB.

Pada penelitian ini, terdapat 33 pasien hamil yang tidak mendapatkan kotrimoksazol. Pasien tersebut berada pada usia kehamilan trimester 1, 2, dan 3 yang secara berturut-turut masing-masing sebanyak 5 (15,1%), 1, 6 (18,2%), dan 22 (66,7%) pasien. Pada wanita hamil trimester 3, kemungkinan klinisi lebih mengutamakan pemberian ART untuk mencegah penularan HIV dari ibu ke janin dibandingkan pemberian kotrimoksazol, mengingat kotrimoksazol seharusnya diberikan 2 minggu sebelum pemberian ART. Di lain pihak, pada wanita hamil trimester 1, kemungkinan klinisi ragu untuk memberikan kotrimoksazol sehubungan adanya efek antifolat yang melalui plasenta. Dengan demikian, perlu dilakukan sosialisasi lebih lanjut mengenai rekomendasi profilaksis kotrimoksazol pada wanita hamil menurut WHO untuk meningkatkan angka pemberian kotrimoksazol pada wanita hamil.

Banyaknya jumlah pasien yang tidak diresepkan kotrimoksazol pada tahun 2004 disebabkan karena belum adanya anjuran untuk memberikan kotrimoksazol pada pasien TB. Pemberian profilaksis kotrimoksazol pada pasien TB mulai dianjurkan pada tahun 2006, yaitu berdasarkan pedoman pemberian profilaksis kotrimoksazol menurut WHO dan ISTC.<sup>16</sup> Sementara itu, tingginya persentase pasien yang tidak diresepkan kotrimoksazol pada tahun 2011-2013 belum diketahui penyebabnya. Beberapa faktor yang dapat memengaruhi di antaranya yaitu kurangnya sosialisasi dan pengawasan. Sehingga, diperlukan sosialisasi yang berkesinambungan mengenai profilaksis kotrimoksazol. Selain itu, diperlukan tempat pengambilan obat yang terintegrasi antara obat kotrimoksazol dengan ARV.

### Dosis Profilaksis Primer Kotrimoksazol

Pada penelitian ini, didapatkan bahwa pemberian dosis kotrimoksazol sebagian besar sudah sesuai dengan pedoman (99,8%). Angka ini lebih tinggi dibandingkan penelitian Defersha, dkk.<sup>17</sup> yang melaporkan bahwa penggunaan dosis yang sudah sesuai adalah 85,93%. Pengaturan dosis kotrimoksazol sudah sesuai dengan WHO 2006 dan beberapa pedoman nasional lainnya.<sup>16,18</sup> Pada 0,2% pasien yang mendapat kotrimoksazol dengan dosis 480, dapat dijelaskan sebab penurunan dosis. Hal ini menunjukkan bahwa pengetahuan klinisi tentang dosis profilaksis kotrimoksazol sudah sangat baik.

### Efek Samping Profilaksis Primer Kotrimoksazol

Pada penelitian ini, beberapa efek samping profilaksis primer kotrimoksazol yang ditemukan dapat dilihat pada Tabel 3. Namun demikian, tidak semua pasien dapat dinilai efek sampingnya akibat tidak adanya pemeriksaan ulang ataupun tidak pernah diperiksa. Beberapa pemeriksaan hanya dilakukan satu kali dan persentasenya secara berurutan dari yang paling sering hanya diperiksa satu kali adalah trombosit (26,2%), leukosit (26,0%), hemoglobin (25,6%), dan transaminase (24,8%). Demikian pula, ada pemeriksaan yang tidak pernah dilakukan dan persentasenya dari yang paling banyak tidak dilakukan adalah pemeriksaan transaminase (13,1%), trombosit (11,7%), leukopenia (11,5%), dan hemoglobin (11,2%).

Persentase pemantauan kadar hemoglobin, leukosit, trombosit, dan transaminase di UPT HIV RSCM adalah secara berturut-turut 63,2%, 62,5%, 62,2% dan 62,1%. Angka pemantauan yang rendah ini disebabkan tingginya jumlah pasien hilang (*lost of follow up*) yaitu sebanyak 58,7% dari jumlah pasien yang diresepkan kotrimoksazol. Walaupun demikian, angka pemantauan efek samping ini masih lebih tinggi bila dibandingkan penelitian Diriba, dkk.<sup>15</sup> yang mendapatkan bahwa pemantauan kadar hemoglobin, darah perifer lengkap, transaminase adalah 35%, 35%, dan 6,7%.

Dari 753 pasien yang mengalami peningkatan transaminase, hanya 2,1% yang mengalami penghentian obat. Sebanyak 89,9% pasien mendapatkan obat hepatotoksik selain kotrimoksazol, yaitu nevirapin, efavirenz, obat TB, kombinasi nevirapin dengan obat TB, dan kombinasi efavirenz dengan obat TB, yaitu masing-masing sebanyak 44,9%, 8%, 4,1%, 19,4%, dan 13,5%. Dari 753 pasien yang mengalami peningkatan transaminase tersebut, 62,4% di antaranya adalah pasien koinfeksi HIV dan hepatitis C, sedangkan 9,6% lainnya adalah pasien koinfeksi HIV dan hepatitis B.

Sebanyak 85,8% pasien yang mengalami peningkatan fungsi hati pada penelitian ini mendapatkan nevirapin atau efavirenz. Nevirapin dan efavirenz dinilai dapat menyebabkan hepatotoksitas pada pasien HIV.<sup>19</sup> Leth, dkk.<sup>20</sup> pada studinya mendapatkan kejadian hepatotoksitas nevirapin dan efavirenz masing-masing adalah 13,6% dan 4,5%. Sementara itu, Chu, dkk.<sup>21</sup> melaporkan proporsi kumulatif hepatotoksitas nevirapin adalah 1,0-2,0% dengan insiden pada 102 hari yaitu 3,6-7,6 per 100 orang per tahun.

Sebanyak 37% dari pasien yang mengalami gangguan fungsi hati pada penelitian ini mendapatkan obat TB.



Anand, dkk.<sup>22</sup> melaporkan insiden hepatotoksitas pada pasien yang mendapatkan obat TB adalah 10,1%. Sharifzadeha, dkk.<sup>23</sup> melaporkan hepatotoksitas obat TB mencapai 27,7%. Sementara itu, Assob, dkk.<sup>24</sup> melaporkan bahwa insiden hepatotoksitas obat TB adalah 13,61%.

Pada penelitian ini, hanya 2,1% yang mengalami penghentian kotrimoksazol karena peningkatan transaminase, sebab insiden hepatotoksitas akibat kotrimoksazol lebih rendah dibandingkan dengan ART dan obat TB. Pada 89,9% pasien yang mengalami peningkatan transaminase didapatkan penggunaan obat hepatotoksik lain selain kotrimoksazol. Pada pasien ini, yang lebih banyak dihentikan adalah penggunaan obat hepatotoksitas lain.

Penelitian ini mendapati sebanyak 116 pasien yang mengalami anemia derajat 3-4 dan hanya 8 orang yang mengalami penghentian obat kotrimoksazol, serta sebanyak 79 pasien mendapatkan obat zidovudin selain kotrimoksazol. Penurunan sel darah dapat disebabkan oleh komponen kotrimoksazol dan beberapa penelitian melaporkan efek kotrimoksazol terhadap kejadian anemia pada pasien HIV.<sup>25,26</sup> Peterson, dkk.<sup>27</sup> melaporkan kejadian anemia berat dan netropenia berat masing-masing sebanyak 5,1% dan 9,6% pada bayi yang diberi profilaksis kotrimoksazol. Namun, analisis statistik menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara kedua kejadian tersebut pada kelompok kasus dan kontrol.

Selain itu, pada penelitian ini didapatkan leukopenia dan trombositopenia derajat 3-4 terjadi pada 16% dan 14% pasien yang mendapat kotrimoksazol. Kotrimoksazol adalah salah satu antibiotik yang dapat menyebabkan leukopenia dan trombositopeni terisolasi.<sup>28</sup> Dangarembizi, dkk.<sup>29</sup> melaporkan bahwa terdapat 17% kejadian efek samping derajat 3 dan 4 pada kelompok yang dihentikan, sementara pada kelompok yang dilanjutkan kejadian efek samping derajat 3 dan 4 adalah 15% dengan rasio hazard 1,20 dan IK 95% 0,83-1,72;  $p=0,33$ . Efek samping yang dilaporkan tersebut adalah anemia dan netropenia.

Pada penelitian ini didapatkan pemberian bersama kotrimoksazol dengan zidovudin. Zidovudin dapat menyebabkan supresi sumsum tulang yang mengakibatkan netropenia dan anemia. Anemia dapat timbul 1-2 bulan setelah memulai terapi zidovudin, namun lebih sering terjadi setelah 2-4 bulan.<sup>30-33</sup>

Penelitian ini mendapati bahwa alergi terjadi pada 5,3% pasien. Angka ini lebih rendah bila dibandingkan dengan populasi umum di Amerika Serikat yaitu sebanyak 10%.<sup>34-36</sup> Subjek penelitian paling banyak mengalami erupsi obat derajat dua yaitu sebanyak 92 orang (56%). Awitan alergi memiliki nilai tengah 30 hari (rentang interkuartil 30

hari). Seluruh pasien yang mengalami erupsi obat alergi, dihentikan pemberian kotrimoksazol. Untuk mencegah erupsi obat alergi akibat pemberian ARV bersamaan dengan kotrimoksazol, pedoman profilaksis kotrimoksazol terkait infeksi HIV pada anak dan dewasa WHO 2006 menganjurkan untuk memberikan kotrimoksazol dua minggu sebelum pemberian ARV. Hal tersebut dilakukan untuk mengkaji kepatuhan pasien dalam minum obat dan menyingkirkan efek samping yang saling berisikan antara kotrimoksazol dengan obat ARV.<sup>16</sup> Awitan alergi adalah 30 hari pada penelitian ini memungkinkan bahwa reaksi alergi yang muncul lebih dari 2 minggu dapat terjadi akibat kotrimoksazol.

Desensitisasi kotrimoksazol sendiri tidak pernah dilakukan di UPT HIV. Desensitisasi obat adalah konversi status hipersensitivitas obat menjadi status tidak reaktif dengan pengenalan secara hati-hati terhadap peningkatan jumlah antigen dengan interval waktu yang teratur dalam waktu yang relatif singkat (4-6 jam). Namun, desensitisasi tidak dapat dilakukan pada pasien dengan riwayat alergi derajat 4 akibat kotrimoksazol atau obat sulfa lainnya.<sup>37-39</sup>

#### **Pola Penghentian Peresepan Profilaksis Primer Kotrimoksazol**

Pola penghentian peresepan di UPT HIV RSCM yang tidak sesuai pedoman adalah 61,6%. Hal ini menunjukkan bahwa pola penghentian peresepan masih belum cukup baik. Angka ini lebih rendah dari angka yang didapatkan oleh Diriba, dkk.<sup>15</sup> yang mendapatkan bahwa 76,6% penghentian kotrimoksazol di RS Universitas Jimma sudah sesuai dengan pedoman nasional.

Terdapat 412 pasien yang dihentikan kotrimoksazol pada saat satu kali pemeriksaan CD4  $>200$  sel/mm<sup>3</sup>. Pada pasien ini dilihat apakah terdapat pemeriksaan *viral load* (VL) dan didapatkan pada 198 (48%) pasien. Sedangkan, pada 74 pasien dengan kotrimoksazol dihentikan saat CD4  $<200$  sel/mm<sup>3</sup>, terdapat 23 (31,1%) yang mempunyai hasil VL.

Furrer, dkk.<sup>40</sup> melaporkan bahwa profilaksis kotrimoksazol aman dihentikan pada pasien HIV yang mendapatkan ART kombinasi, CD4  $>200$  sel/mm<sup>3</sup>, dan limfosit total 14% selama tiga bulan. Demikian pula penelitian Lopez, dkk.<sup>41</sup> yang menyatakan bahwa pada pasien HIV yang mendapat ART, profilaksis primer kotrimoksazol dapat dihentikan bila CD4 naik  $\geq 200$  sel/mm<sup>3</sup> selama lebih dari tiga bulan. Namun demikian, pada penelitian ini tidak ditemukan catatan mengenai limfosit total pasien.

Beberapa penelitian tidak mensyaratkan hitung CD4 lebih dari 200 sel/mm<sup>3</sup> pada penghentian profilaksis

kotrimoksazol. Costiniuk, dkk.<sup>42</sup> melaporkan bahwa profilaksis primer kotrimoksazol aman untuk dihentikan pada pasien HIV dengan CD4 101-200 sel/mm<sup>3</sup> dengan VL tidak terdeteksi dan pasien dalam terapi ART. Demikian pula dengan Egidio, dkk.<sup>43</sup> yang melaporkan bahwa aman untuk menghentikan profilaksis PCP pada pasien dengan VL <50 kopi/ml walaupun CD4 <200 sel/mm<sup>3</sup>. Sehingga, pada penelitian ini juga dilakukan analisis data VL dan CD4 pada pasien dengan kotrimoksazol dihentikan saat CD4 ≥200 sel/mm<sup>3</sup> satu kali pemeriksaan dan saat CD4 <200 sel/mm<sup>3</sup>.

Terdapat 265 (54,5%) pasien yang tidak mempunyai pemeriksaan VL. Dari pasien yang ada pemeriksaan VL, terdapat 77,4% pasien yang aman dihentikan profilaksis primer kotrimoksazol. Penghentian profilaksis menurut VL ini masih belum menjadi panduan sampai dengan tahun 2013. Pada tahun 2014, pedoman pemberian profilaksis kotrimoksazol menurut WHO<sup>44</sup> tahun 2014 menyatakan bahwa profilaksis kotrimoksazol dapat dihentikan pada pasien HIV dewasa. Pasien HIV dewasa tersebut termasuk wanita hamil yang mendapat ART dengan klinis stabil dan menunjukkan perbaikan kekebalan tubuh dan VL tidak terdeteksi. Pendekatan ini digunakan pada daerah dengan risiko malaria dan infeksi bakterial rendah serta negara dengan pendapatan tinggi. Sehingga, pemeriksaan VL yang lebih rutin sangat dianjurkan.<sup>16,45</sup>

Terdapat beberapa panduan penghentian kotrimoksazol menurut profilaksis primer kotrimoksazol terkait infeksi HIV pada anak dan dewasa. WHO<sup>16</sup> menganjurkan kotrimoksazol dihentikan saat terjadi perbaikan kekebalan tubuh terkait pemberian ART yang ditandai oleh peningkatan kadar CD4 >200 sel/mm<sup>3</sup> selama 6 bulan. Demikian pula pedoman nasional di Indonesia yang menganjurkan penghentian profilaksis primer kotrimoksazol saat CD4 >200 sel/mm<sup>3</sup> selama 6 bulan.<sup>3</sup> Sedangkan, pedoman layanan HIV RSCM 2013 menganjurkan penghentian profilaksis primer kotrimoksazol bila CD4 >200 sel/mm<sup>3</sup> pada pemeriksaan dua kali interval 3-6 bulan berturut-turut jika mendapat ART.<sup>1,46-48</sup>

Dari pasien dengan indikasi CD4 <200 sel/mm<sup>3</sup> didapatkan bahwa hanya sebanyak 40,1% pasien yang penghentiannya sesuai pedoman. Sedangkan, dari pasien dengan indikasi TB didapatkan hanya 11,3% yang sesuai pedoman. Hal ini menunjukkan bahwa proporsi penghentian yang tidak sesuai pedoman masih besar, baik pada kelompok pasien dengan indikasi CD4 <200 sel/mm<sup>3</sup> maupun pada pasien dengan indikasi TB. Sebagai tambahan, persentase penghentian yang tidak sesuai pedoman sangat tinggi pada kelompok TB. Dengan

demikian, diperlukan sosialisasi lebih lanjut bagi praktisi medis mengenai indikasi penghentian pada pasien dengan indikasi CD4 <200 sel/mm<sup>3</sup>, terutama pada kelompok TB.

Penghentian kotrimoksazol yang tidak sesuai dengan pedoman dapat disebabkan oleh faktor praktisi medis maupun faktor pasien. Faktor pasien yang paling sering adalah akibat pasien ingin mengurangi jumlah obat yang dikonsumsi serta tingkat kepatuhan pasien. Untuk itu, diperlukan edukasi berkala bagi pasien untuk meningkatkan pengetahuan tentang pentingnya profilaksis kotrimoksazol dan meningkatkan kepatuhan pasien. Di lain pihak, faktor praktisi klinis yang paling sering terjadi adalah karena dokter lupa untuk meresepkan kotrimoksazol atau tidak tahu indikasi penghentian kotrimoksazol. Hal ini menunjukkan perlunya sosialisasi berkesinambungan bagi para praktisi klinis mengenai indikasi penghentian kotrimoksazol, baik pada kelompok dengan CD4 <200 sel/mm<sup>3</sup>, maupun pada pasien TB. Selain itu, diperlukan penyempurnaan dalam pencacatan terapi dan persepahan. Persepahan yang terintegrasi dengan sistem komputerisasi yang saling terhubung, akan sangat membantu praktisi klinis dalam pelayanan pasien dan mencegah kesalahan individual. Selain itu, diperlukan pengawasan dan evaluasi terhadap pemberian profilaksis primer kotrimoksazol.

Seperti telah disebutkan sebelumnya, pemeriksaan CD4 merupakan indikator penting untuk menghentikan profilaksis kotrimoksazol.<sup>1,16,18,46-48</sup> Namun demikian, pada subjek penelitian ini hanya 30,6% pasien yang memeriksakan CD4 setiap 3-6 bulan. Hal ini tentunya menyulitkan praktisi klinis dalam manajemen profilaksis kotrimoksazol. Sehingga, perlu dilakukan edukasi pentingnya pemeriksaan CD4 setiap 3-6 bulan pada pasien. Selain untuk memperkuat akses pasien dalam mendapatkan jaminan pelayanan kesehatan, hal ini juga bertujuan untuk memperbaiki pemantauan pemberian kotrimoksazol pada pasien HIV.

#### Durasi Pemberian Profilaksis Primer Kotrimoksazol

Durasi pemberian profilaksis primer kotrimoksazol dapat dilihat pada Tabel 4. Untuk membandingkan kesesuaian antara durasi pemberian kotrimoksazol pada pasien dengan panduan pemberian kotrimoksazol dilakukan penghitungan persentase lama pemberian kotrimoksazol. Persentase tersebut dihitung dari durasi pemberian kotrimoksazol pada setiap pasien dalam bulan dibandingkan dengan durasi indikasi dalam bulan. Secara keseluruhan, nilai tengah persentase lama pemberian kotrimoksazol adalah 87,5% (RIK 39). Namun demikian, persentase lama pemberian pada pasien TB sangat

rendah yaitu 33%. Hal ini dapat disebabkan karena kurangnya pengetahuan klinisi terkait durasi pemberian kotrimoksazol yang dianjurkan oleh pedoman yaitu sampai obat tuberkulosis selesai. Sehingga, perlu dilakukan sosialisasi dan pengawasan yang lebih lanjut mengenai pemberian profilaksis kotrimoksazol pada pasien TB.

Durasi profilaksis kotrimoksazol dibedakan berdasarkan nilai CD4 awal dari pasien dengan penghentian kotrimoksazol sesuai pedoman yaitu sebanyak 366 pasien. Apabila durasi dinilai berdasarkan nilai CD4 awal, maka didapatkan bahwa semakin rendah nilai CD4 semakin lama durasi pemberian kotrimoksazol. Durasi pada pasien dengan CD4  $\leq 100$  sel/mm<sup>3</sup> dan  $>100$  sel/mm<sup>3</sup> masing-masing adalah 21 bulan (RIK 22) dan 12,5 bulan (RIK 14,75) dengan nilai  $p < 0,001$ . Informasi ini penting untuk edukasi dan menjawab pertanyaan pasien mengenai durasi pemberian profilaksis primer kotrimoksazol.

### Kelebihan dan Kekurangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian pertama di Indonesia yang menilai gambaran pemberian profilaksis primer kotrimoksazol pada pasien HIV dewasa. Penelitian ini melibatkan subjek penelitian yang besar dengan waktu pengamatan yang panjang, yaitu sepuluh tahun. Selain itu, penelitian ini merupakan *pragmatic study* yang mana observasi dilakukan sesuai dengan kondisi di lapangan, sehingga sesuai dengan kondisi alami pasien rawat jalan dan sesuai dengan ciri khas demografis dan klinis di Indonesia. Namun demikian, penelitian ini mempunyai kekurangan yaitu karena penelitian bersifat retrospektif, maka tidak dapat diketahui dengan pasti penyebab klinisi tidak meresepkan profilaksis primer kotrimoksazol sesuai dengan pedoman nasional.

### SIMPULAN

Profilaksis primer kotrimoksazol dimulai pada 83% pasien HIV dewasa yang termasuk indikasi pemberian profilaksis primer kotrimoksazol. Pemberian dosis kotrimoksazol sudah sesuai pedoman pada 99,8% pasien dengan efek samping yang paling sering ditemukan yaitu peningkatan transaminase. Namun demikian, pola penghentian peresepan masih tidak sesuai pedoman pada 61,6% pasien.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Yuniastuti E, Djaui S, Djoerban Z. Infeksi Oportunistik pada AIDS. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2005.
2. Yan J, Huang B, Liu G, Wu B, Huang S, Zheng H, et al. Meta-analysis of prevention and treatment of toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *Acta Trop*. 2013;127(3):236–44.

3. Muluye D, Wondimeneh Y, Belyhun Y, Moges F, Endris M, Ferede G, et al. Prevalence of Toxoplasma gondii and Associated Risk Factors among People Living with HIV at Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. *Trop Med*. 2013;12:385–8.
4. Weiss LM, Dubey JP. Toxoplasmosis: A history of clinical observations. *Int J Parasitol*. 2009;39(8):895–901.
5. Portegies P. Neurological complications of HIV infection. Dalam: Gilhus NE, Barnws NE, Brainin M, editors. *European Handbook of Neurological Management*. 2nd ed. New York: Blackwell Publishing; 2011. p.373–81.
6. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004;363(9425):1965–76.
7. Seage GR, Losina E, Goldie SJ, Paltiel AD, Kimmel AD, Freedberg KA. The Relationship of Preventable Opportunistic Infections, HIV-1 RNA, and CD4 Cell Counts to Chronic Mortality. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30(4):421–8.
8. Rozaliyani A, Wiyono WH, NawasMA, Wahyuningsih R. Pneumocystis Pneumonia in AIDS patients in Jakarta: Clinical, Radiographic and Laboratory Features. Jakarta: Department of Parasitology Faculty of Medicine Universitas Indonesia; 2013.
9. Wang HW, Lin CC, Kuo CF, Liu CP, Lee CM. Mortality Predictors of Pneumocystis jirovecii pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients at presentation: Experience in a tertiary care hospital of northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44(4):274–81.
10. Kohler PK, Chung MH, McGrath CJ, Benki-Nugent SF, Thiga JW, John-Stewart GC. Implementation of free cotrimoxazole prophylaxis improves clinic retention among antiretroviral therapy-ineligible clients in Kenya. *AIDS*. 2011;25(13):1657–61.
11. Suthar AB, Granich R, Mermin J, Van Rie A. Effect of cotrimoxazole on mortality in HIV-infected adults on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2012;90(2):128C–38C.
12. Division of AIDS National Institute of Allergy and Infectious Disease National Institute of Health. The Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events/DAIDS AE Grading Table. Washington DC: US Department of Health and Human Service; 2009. p.3–29.
13. Lim PL, Zhou J, Ditangco RA, Law MG, Sirishantana T, Kumarasamy N, et al. Failure to prescribe pneumocystis prophylaxis is associated with increased mortality, even in the ART era: results from the Treat Asia HIV observational data base. *J Int AIDS Soc*. 2012;15(1):1.
14. Geresu B, Misganaw D, Beyene Y. Retrospective evaluation of cotrimoxazole use as preventive therapy in people living with HIV/AIDS in Boru Meda Hospital. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:4.
15. Diriba L, Worku F, Girma T. Evaluation of Prophylactic Use of Cotrimoxazole for People Living With HIV/AIDS in JIMMA University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia. *Ethiop J Health Sci*. 2008;18(3):59–64.
16. World Health Organization (WHO). Guideline on Cotrimoxazole Prophylaxis for HIV Related Infections Among Children, Adolescents and Adults. Geneva: WHO; 2006. p.10–59.
17. Dafersha AG, Gelaw BK. Drug use evaluation of cotrimoxazole prophylaxis in people living with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome at Jimma University Specialized Hospital, Jimma, South West of Ethiopia, 2013. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2014;3:343–9.
18. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman nasional tatalaksana klinis infeksi HIV dan terapi antiretroviral pada orang dewasa. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan; 2011. p.1–60.
19. Nunez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: Incidence, mechanisms and management. *Drug Saf*. 2005;28(1):53–66.
20. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*. 2004;363(9417):1253–63.
21. Chu KM, Boule AM, Ford N, Goemaere E, Asselman V, Van Cutsem G. Nevirapine-associated early hepatotoxicity: incidence, risk



- factors, and associated mortality in a primary care ART programme in South Africa. *PLoS One*. 2010;5(2): e9183.
22. Anand AC, Seth AK, Paul M, Puri P. risk factors of hepatotoxicity during anti-tuberculosis treatment. *Med J Armed Forces India*. 2006; 62(1): 45–49.
  23. Sharifzadeha M, Rasoulnejad M, Valipour F, Nourae M, Vaziri S. Evaluation of patient-related factors associated with causality, preventability, predictability and severity of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Pharmacol Res*. 2005;51(4):353-8.
  24. Assob JC, Nde PF, Nsagha DS, Njunda AL, Ngum NM, Ngowe MN. Incidence and risk factors of anti-tuberculosis drugs induced hepatotoxicity in HIV/AIDS patients attending the limbe and Buea Regional hospitals. *J AIDS Clin Res*. 2014;5:3-11.
  25. Petri WA. *Sulfonamides, Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Quinolones, and Agents for Urinary Tract Infections*. In: Brunton LL, editor. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill Company; 2006. p.111-6.
  26. Deck DH, Winston LG. Sulfonamides, trimethoprim, & quinolones. In: Katzung BG, editor. Basic and Clinical Pharmacology. 10th ed. New York: McGraw-Hill Company; 2006. p.205-13.
  27. Peterson SD, Jayeoba O, Hughes MD, Jibril H, McIntosh K, Modise TA, et al. Cotrimoxazole Prophylaxis and Risk of Severe Anemia or Severe Neutropenia in HAART-Exposed, HIV-Uninfected Infants. *PLoS One*. 2013;8(9):e74171.
  28. Enawgaw B, Alem M, Addis Z, Melku M. Determination of hematological and immunological parameters among HIV positive patients taking highly active antiretroviral treatment and treatment naïve in the antiretroviral therapy clinic of Gondar University Hospital, Gondar, Northwest Ethiopia: a comparative cross-sectional study. *BMC Hematol*. 2014;14(1):8.
  29. Dangarembizi MB, Kendall L, Bakeera-Kitaka S, Nahirya-Ntege P, Keishanyu R, Nathoo K, et al. A Randomized Trial of Prolonged Co-trimoxazole in HIV-Infected Children in Africa. *N Engl J Med*. 2014;370:41-53.
  30. Moyle G, Sawyer W, Law M, Amin J, Hill A. Changes in Hematologic Parameters and Efficacy of Thymidine Analogue-Based, Highly Active Antiretroviral Therapy: A Meta-Analysis of Six Prospective, Randomized, Comparative Studies. *Clin Ther*. 2004;26(1):92-7.
  31. Kumarasamy N, Venkatesh KK, Devaleenol B, Saghayam S, Manohar D, Poongulali S, et al. Safe substitution to zidovudine among HIV-infected patients initiated on stavudine-containing highly active antiretroviral therapy from a resource-limited setting. *Int J Infect Dis*. 2009;13(6):e360-4.
  32. Banupuradah T, Kariminia A, Chan KC, Ramautarsing R, Huy BV, Han N, et al. Incidence and predictors of severe anemia in Asian HIV-infected children using first-line antiretroviral therapy. *Int J Infect Dis*. 2013;17(10):e806-10.
  33. Sharma SK. Zidovudine-induced anaemia in HIV/AIDS. *Indian J Med Res*. 2010;132: 359-61.
  34. Davis CM, Shearer WT. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(4):826-32.
  35. Yuniastuti E, Widhani A, Karjadi TH. Drug hypersensitivity in human immunodeficiency virus-infected patient: challenging diagnosis and management. *Asia Pac Allergy*. 2014;4(1):54-67.
  36. Pirmohamed M. HIV and drug hypersensitivity. In: Pichler WJ, editor. Drug hypersensitivity. Basel: Karger; 2007. p.86-91.
  37. Patriarca G, Schiavino D, Buonomo A, Aruanno A, Altomonte G, Nucera E. Desensitization to co-trimoxazole in a patient with fixed drug eruption. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(4):309-11.
  38. Sancho MC. Desensitization for hypersensitivity reactions to medications. In: French LE, editor. Adverse cutaneous drug eruptions. Basel: Chem Immunol Allergy; 2012. p.217–33.
  39. Lin D, Li WK, Rieder MJ. Cotrimoxazole for prophylaxis or treatment of opportunistic infections of HIV/AIDS in patients with previous history of hypersensitivity to cotrimoxazole. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005646.
  40. Furrer H, Egger M, Opravil M, Bernasconi E, Hirschel B, Battegay M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia in HIV-1 infected adults treated with combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1301-6.
  41. Lopez BQJC, Miro JM, Peña JM, Podzamczar D, Alberdi JC, Martínez E, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med*. 2001;344(3):159-67.
  42. Costiniuk CT, Fergusson DA, Doucette S, Angel JB. Discontinuation of Pneumocystis jirovecii Pneumonia Prophylaxis with CD4 Count, 200 Cells/mL and Virologic Suppression: A Systematic Review. *PLoS One*. 2011;6(12):e28570.
  43. D'Egidio D, Kravcik S, Cooper CL, Cameron DW, Fergusson DA, Angel JB. Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) prophylaxis is not required with a CD4+ T-cell count < 200 cells/μl when viral replication is suppressed. *AIDS*. 2007;21(13):1711-5.
  44. World Health Organization (WHO). Guideline on post exposure prophylaxis for HIV and the use of cotrimoxazole prophylaxis for HIV related infections among adults, adolescent and children: recommendations for a public health approach. Geneva: WHO; 2014. p.15-31.
  45. Miller RF. Prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia: too much of a good thing? *Thorax*. 2000;55(Suppl 1):S15–22.
  46. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International standards for tuberculosis care (ISTC). The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006. p.11-52.
  47. Karyadi TH, Yuniastuti E, Widhani A, Nelwan EJ, Ujainah A, Singh G. Pedoman layanan HIV RS Cipto Mangunkusumo. Jakarta: RS Cipto Mangunkusumo; 2013.
  48. Kementerian Kesehatan RI. Panduan tatalaksana klinis infeksi HIV pada orang dewasa dan remaja. Edisi Kedua. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan; 2007.