

SKRIPSI

NOVEMBER 2020

**DAMPAK WAKTU PEMBERIAN TERAPI ANTIRETROVIRAL
TERHADAP KEJADIAN TB-IRIS PADA PASIEN KOINFEKSI TB-HIV:
KAJIAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS**



Oleh:

Nurul Izzah Binti Arifin
C011171823

Pembimbing :

dr. Hasan Nyambe, M.Med. Ed

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT
UNTUK MENYELESAIKAN STUDI PADA
PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

**DAMPAK WAKTU PEMBERIAN TERAPI ANTIRETROVIRAL
TERHADAP KEJADIAN TB-IRIS PADA PASIEN KOINFEKSI TB-HIV:
KAJIAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Nurul Izzah Binti Arifin
C011171823

Pembimbing :

dr. Hasan Nyambe, M.Med. Ed

**UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN MAKASSAR**

2020

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada semester akhir di bagian Departemen Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul

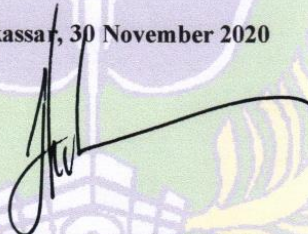
**“DAMPAK WAKTU PEMBERIAN TERAPI ANTIRETROVIRAL TERHADAP
KEJADIAN TB-IRIS PADA PASIEN KOINFEKSI TB-HIV: KAJIAN SISTEMATIS
DAN META-ANALISIS”**

Hari/Tanggal : 30 November 2020

Waktu : 13:00 WITA-Selesai

Tempat : Zoom Meeting

Makassar, 30 November 2020



dr. Hasan Nyambe, M.Med.Ed
NIP : 19800615 2006041 003

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

**"DAMPAK WAKTU PEMBERIAN TERAPI ANTIRETROVIRAL
TERHADAP KEJADIAN TB-IRIS PADA PASIEN KOINFEKSI TB-HIV:
KAJIAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS"**

Disusun dan Diajukan Oleh

Nurul Izzah Binti Arifin
C011171823

Menyetujui

Panitia Penguji

No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	dr. Hasan Nyambe, M.Med.Ed	Pembimbing	1. 
2.	dr. Asty Amalia, M.Med.Ed	Penguji 1	2. 
3.	dr. Nikmatia Latief, Sp. Rad	Penguji 2	3. 

Mengetahui :

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes.
NIP 196711031998021001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si
NIP 196805301997032001

anggal

: 30 November 2020

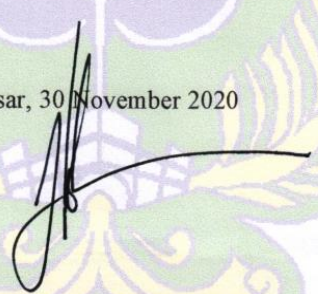
**DEPARTEMEN ANATOMI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN 2020**

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Skripsi dengan judul :

**“DAMPAK WAKTU PEMBERIAN TERAPI ANTIRETROVIRAL TERHADAP
KEJADIAN TB-IRIS PADA PASIEN KOINFEKSI TB-HIV: KAJIAN SISTEMATIS
DAN META-ANALISIS”**

Makassar, 30 November 2020


dr. Hasan Nyambe, M.Med.Ed
NIP : 19800615 2006041 003

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

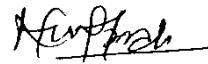
Nama : Nurul Izzah Binti Arifin
NIM : C011171823
Tempat & tanggal lahir : Kuala Lumpur, 3 Desember 1998
Alamat Tempat Tinggal : Rusunawa UNHAS 1
Alamat email : nurulizzaharifin020@gmail.com
Nomor HP : 087841633929

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul “Dampak Waktu Pemberian Terapi Antiretroviral Terhadap Kejadian TB-IRIS pada Pasien Koinfeksi TB-HIV: Kajian Sistematis dan Meta-Analisis” adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Makassar, 30 November 2020

Yang Menyatakan,



Nurul Izzah Binti Arifin
C011171823

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah Subhanahu wa ta'ala karena atas rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Dampak Waktu Pemberian Terapi Antiretroviral Terhadap Kejadian TB-IRIS pada Pasien Koinfeksi TB-HIV: Kajian Sistematis dan Meta-Analisis”. Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya doa, bantuan, dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih banyak kepada:

1. Allah Subhanahu wa ta'ala, atas rahmat dan ridho-Nya lah skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Nabi Muhammad Shallallahu 'alaihi wasallam, sebaik-baik panutan yang selalu mendoakan kebaikan atas umatnya.
3. Orangtua kandung, Ibu Norhazni, serta adik-adik Amirul, Amirul Fahim, Amirul Aziz dan Amirul Hafiz yang berkontribusi besar dalam penyelesaian skripsi ini dan tak pernah henti mendoakan dan memotivasi penulis untuk menjadi manusia yang bermanfaat bagi sesama serta sukses dunia dan akhirat.
4. Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan, dan keahlian.
5. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
6. dr. Hasan Nyambe, M.Med. Ed selaku pembimbing skripsi atas kesediaan, keikhlasan, dan kesabaran meluangkan waktunya memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis mulai dari penyusunan proposal sampai pada penyusunan skripsi ini.
7. dr. Asty Amalia, M.Med.Ed dan dr. Nikmatia Latief, Sp. Rad selaku penguji atas kesediaannya meluangkan waktu memberi masukan untuk skripsi ini.

8. Troezianz, teman-teman dari Malaysia yang datang ke Makassar dengan satu tujuan yang sama yaitu untuk berjaya dan membanggakan kedua orangtua kami, yang tetap kuat menghabiskan kuliah bersama, yang selalu mengingatkan tentang segala hal dan setia bersama melewati kehidupan di tempat yang jauh dari negara tercinta Malaysia.
9. Cewek Anggun Squad, Nasliana, Alieya, Farahin, Intan, Balqis, Nurin, Amalia, Farah, Jelvelerie, Ramziah, Syahirah yang sentiasa ada di sisi sejak dari hari pertama di Makassar, setia bersama menghabiskan masa pre-klinik, yang tidak berhenti saling mendoakan, memberi semangat dan menceriaikan hari-hari sepanjang di Makassar, termasuk dalam penyelesaian skripsi ini.
10. Keluarga Cemara, keluarga baru di Makassar yang sangat kepo, yang melengkapkan kehidupan sepanjang pre-klinik ini.
11. Wan Nuralieya Erissha yang banyak membantu dan memberi bimbingan terhadap alur pembikinan skripsi ini.
12. Nurfarahin dan Farah Amira Natasya yang setia mendengar segala keluhan dan tetap memberi semangat sepanjang pembikinan skripsi ini.
13. Muh. Bhakti Setiawan yang banyak membantu dalam memberi tunjuk ajar dan membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.
14. Ainun Fadillah Zamri yang membantu dalam melancarkan proses dalam penyelesaian skripsi ini.
15. Teman-teman baik di Malaysia, Syaqaerah, Afiqah, Nasriah dan semua yang terlibat dalam mendoakan kelancaran sepanjang melanjutkan pengajian di Makassar.
16. Teman-teman V17REOUS, Angkatan 2017 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu mendukung dan memotivasi penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
17. Terakhir semua pihak yang membantu dalam penyelesaian skripsi ini namun tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang sifatnya membangun dari semua pihak demi penyempurnaan skripsi ini. Semoga

skripsi ini bisa berkontribusi dalam perbaikan upaya kesehatan dan bermanfaat bagi semua pihak.

Makassar, 30 November 2020

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Nurul Izzah', with a horizontal line drawn underneath the name.

Nurul Izzah Binti Arifin

Nurul Izzah Binti Arifin (C011171823)

dr. Hasan Nyambe, M.Med. Ed

**Dampak Waktu Pemberian Terapi Antiretroviral Terhadap Kejadian TB-
IRIS pada Pasien Koinfeksi TB-HIV:
Kajian Sistematis dan Meta-Analisis**

ABSTRAK

Latar Belakang: Tuberkulosis merupakan ancaman kesehatan yang serius lebih-lebih lagi pada mereka yang menderita penyakit HIV. Pada pasien HIV risiko untuk mendapatkan infeksi tuberkulosis diperkirakan sebesar 16-27 kali menurut data dariapada WHO. Pada pasien koinfeksi TB-HIV, mereka akan menerima rawatan untuk mengobati penyakit TB dan HIV namun dampak yang mungkin akan mereka terima adalah TB-IRIS. TB-IRIS merupakan komplikasi yang paling sering terjadi pada pasien koinfeksi TB-HIV saat mereka memulakan terapi antiretroviral awal berbanding dengan mereka yang menerima terapi antiretroviral lambat. Oleh karena itu, *systematic review* dan meta-analisis ini bertujuan untuk menggali tentang dampak waktu pemberian terapi antiretroviral terhadap kejadian TB-IRIS pada pasien koinfeksi TB-HIV.

Metode: Pada literatur ini dilakukan pencarian studi literatur menggunakan kata kunci yang sesuai topik, kemudian dilakukan penyaringan dengan kriteria yang telah ditentukan. Meta analisis dilakukan dengan memasukkan angka kejadian TB-IRIS pada kelompok pemberian dini terapi antiretroviral dan pemberian lambat terapi antiretroviral untuk mengukur *risk ratio*.

Hasil: Dari 705 studi diperoleh 9 studi yang sesuai kriteria kemudian dilakukan sintesis kuantitatif meta analisis. Hasilnya menunjukkan *risk ratio* 1.92 (95% CI: 1.43-2.58) pada kelompok pemberian dini terapi antiretroviral terhadap kelompok pemberian lambat terapi antiretroviral. Ini menunjukkan bahwa ada hubungan signifikan antara pemberian dini terapi antiretroviral dan kejadian TB-IRIS.

Kesimpulan: Pemberian dini terapi antiretroviral meningkatkan risiko kejadian TB-IRIS.

Kata kunci: *Koinfeksi TB-HIV, Terapi Antiretroviral, Pengobatan Tuberkulosis*

Nurul Izzah Binti Arifin (C011171823)

dr. Hasan Nyambe, M.Med. Ed.

Effect of Early Initiation of Antiretroviral Therapy in TB-HIV Coinfection

Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis

ABSTRACT

Background: Tuberculosis is a serious health threat especially for those who suffer from HIV disease. In HIV patients, the risk of getting tuberculosis infection is estimated at 16-27 times according to data from WHO. In TB-HIV co-infected patients, they will receive the treatments for both TB and HIV disease but the impact they might receive is TB-IRIS. TB IRIS was the most frequent complication of TB-HIV coinfecting patients when they started early antiretroviral therapy compared with those receiving delayed antiretroviral therapy. Therefore, this systematic review and meta-analysis aims to explore the impact of the timing of antiretroviral therapy on the incidence of TB IRIS in TB-HIV coinfecting patients.

Methods: In this literature, a search for literature studies is carried out using keywords that match the topic, then filtering it with predetermined criteria. Meta-analysis was performed by entering the incidence of Tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) in the early treatment of ART and late treatment of ART groups to measure the risk ratio.

Results: From 705 studies, there were 9 studies that matched the criteria and then conducted a quantitative meta-analysis. The results showed a risk ratio of 1.92 (95% CI: 1.43-2.58) in the early treatment of ART group to the late treatment of ART group. This indicates that there is a significant relationship between early treatment of ART and the incidence of Tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS).

Conclusion: Early initiation of antiretroviral therapy increases the risk of Tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS)

Keyword: *TB-HIV Coinfection, Antiretroviral Therapy, Tuberculosis Treatment*

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI.....	xii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
BAB 2 METODE.....	2
2.1 Pencarian Studi Literatur.....	2
2.2 Kriteria Eligibilitas dan Penyaringan Studi.....	2
2.3 Pengumpulan Data.....	3
2.4 Analisis Statistik.....	3
BAB 3 Hasil.....	3
3.1 Hasil Pencarian dan Penyaringan Studi Literatur.....	3
3.2 Karakteristik Studi Inklusi.....	4
3.3 Hasil Uji Statistik (Meta Analisis).....	6
BAB 4 Pembahasan.....	7
BAB 5 Kesimpulan dan Saran.....	9
Daftar Pustaka	10

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Biodata Penulis.....	15
---------------------------------	----

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) yang biasanya menyerang paru2 manusia. MTB juga dapat menginfeksi anggota tubuh yang lain seperti ginjal, tulang belakang dan juga otak⁽¹⁾. TB merupakan infeksi oportunistik. Infeksi oportunistik adalah infeksi yang sering terjadi dan lebih berat pada orang dengan sistem imun yang lemah dibandingkan dengan orang yang mempunyai sistem imun yang baik. HIV melemahkan sistem imun sehingga meningkatkan resiko untuk mendapatkan TB pada orang yang menghidap HIV⁽²⁾. Resiko untuk mendapatkan TB diperkirakan 16-27 kali lebih besar pada orang yang mengidap HIV dibandingkan dengan orang yang tidak mengidap HIV. Pada tahun 2015 diperkirakan ada sekitar 10,4 juta kasus tuberkulosis secara global termasuk 1,2 juta (11%) pada orang yang mengidap HIV⁽³⁾.

HIV-TB menyebabkan morbiditas yang signifikan dengan tingginya angka kematian saat pengobatan (18.8%, 95% CI: 14.8–22.8%)⁽⁴⁾, terlebih pada pasien imunodefisiensi berat. Banyak kematian yang terjadi sesaat tuberkulosis ditegakkan⁽⁵⁾. Waktu yang tepat untuk mulai pemberian terapi antiretroviral (TAR) pada pasien dengan koinfeksi HIV-TB masih kontroversial. Pemberian TAR yang dini, dengan terapi antituberkulosis dapat berhubungan dengan toksisitas obat yang tumpang tindih, interaksi obat - obat dan *immune reconstitution inflammatory syndrome* (IRIS) (Sindrom Pulih Imun), yang semuanya merugikan⁽⁶⁾. Komplikasi yang penting pada pemberian TAR pada pasien dengan koinfeksi adalah memburuknya tanda dan gejala TB akibat IRIS⁽⁷⁾.

TB-IRIS adalah respon kekebalan yang berlebihan dan tidak normal yang menyerang *Mycobacterium tuberculosis* hidup atau mati yang dapat terjadi pada pasien HIV atau lebih jarang pada pasien yang tidak terinfeksi. Pada pasien HIV, hal ini terjadi setelah pemberian awal terapi antiretroviral yang bebas dari penekanan virus HIV yang efektif⁽⁸⁾. TB-IRIS biasa terjadi pada pasien TB yang memulai TAR⁽⁹⁾. Kejadian TB-IRIS yang terdata sejauh ini berkisar antara 11% sampai 45%⁽¹²⁾. Sebaliknya, pemberian terapi yang ditunda dapat menyebabkan

perkembangan HIV dan kematian. Protokol saat ini menyarankan pemberian TAR antara 2 sampai 8 minggu pada pasien dengan koinfeksi HIV-TB⁽⁶⁾.

Hampir 15% pasien koinfeksi yang menjalani terapi TB didapatkan TB-IRIS pada saat memulai TAR^(10,11). Tujuan dari penelitian ini dilakukan adalah untuk menilai angka kejadian TB-IRIS pada pemberian awal dan lambat TAR. Oleh karena itu, literatur ini dibuat dengan metode *systematic review* yang bertujuan untuk menggali bagaimana dampak waktu pemberian terapi antiretroviral terhadap kejadian TB-IRIS pada pasien koinfeksi TB-HIV.

METODE

2.1 Pencarian Studi Literatur

Pada kajian sistematis ini, akan dilakukan pencarian studi literatur pada tanggal 23 Oktober 2020 dari berbagai database yaitu PUBMED dan SCIENCEDIRECT dengan menggunakan kata kunci (((*antiretroviral therapy*) AND (*TB-HIV coinfection*) AND (*TB-IRIS*)) OR (*TB-immune reconstitution inflammatory syndrome*)).

2.2 Kriteria Eligibilitas dan Penyaringan Studi

Adapun kriteria studi yang akan diinklusi dalam kajian sistematis ini yaitu: 1) Publikasi 10 tahun terakhir; 2) Desain penelitian berupa *experimental study* (*randomized control study*); 3) Bahasa yang digunakan berupa Bahasa Inggris; 4) *Participants* berupa pasien koinfeksi TB-HIV; 5) *Interventions* berupa pemberian awal TAR; 6) *Comparison* berupa pemberian lambat TAR; 7) *Outcomes* berupa jumlah kejadian TB-IRIS; 8) *Full text* tersedia.

Setelah dilakukan pencarian, terlebih dahulu akan diidentifikasi studi yang duplikat dari berbagai sumber lalu dieksklusi, kemudian dilakukan penyaringan studi literatur dengan membaca judul dan abstrak dari seluruh studi yang didapatkan dari pencarian. Studi literatur yang sesuai dengan kriteria eligibilitas akan diinklusi sedangkan yang tidak sesuai dengan kriteria akan dieksklusi dengan alasan. Hasil penyaringan studi literatur nantinya akan dilaporkan menggunakan kaidah *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA).

2.3 Pengumpulan Data

Pengumpulan data akan dilakukan pada seluruh studi yang terinklusi. Data yang akan dikumpulkan antara lain: 1) Penulis utama; 2) Tahun publikasi; 3) Desain studi; 4) Tempat dilakukannya penelitian; 5) Jumlah sampel; 6) Karakteristik sampel (umur); 7) Jenis *interventions* dan *comparison*.

2.4 Analisis Statistik

Data yang didapatkan diolah dengan menggunakan *Review Manager 5.3*. Meta analisis dilakukan dengan memasukkan angka kejadian TB-IRIS pada kelompok pengobatan dini dan pengobatan terlambat untuk mengukur *risk ratio* (95% CI) dari studi yang memenuhi kriteria untuk dimasukkan pada analisis kuantitatif. Heterogenitas dari analisis statistik dilihat dari nilai I^2 . *Fixed effect model* digunakan apabila $I^2 < 40\%$ sedangkan *Random effect model* digunakan jika $I^2 \geq 40\%$.

HASIL

3.1 Hasil Pencarian dan Penyaringan Studi Literatur

Pada kajian sistematis ini, setelah dilakukan pencarian studi literatur dari berbagai database yaitu PUBMED dan SCIENCEDIRECT dengan menggunakan kata kunci (((*antiretroviral therapy*) AND (*TB-HIV coinfection*) AND (*TB-IRIS*)) OR (*TB-immune reconstitution inflammatory syndrome*)) didapatkan 705 yang selanjutnya dilakukan penyaringan sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan. Sebelum dilakukan penyaringan 280 studi duplikat dieksklusi. Selanjutnya, 425 judul dan abstrak studi disaring. Sebanyak 410 studi dieksklusi karena tidak sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan. 15 studi selanjutnya dilakukan penyaringan dengan membaca teks menyeluruh. Hasilnya, 6 studi dieksklusi karena data tidak lengkap dan *full-text* tidak tersedia, sehingga tersisa 9 studi yang memenuhi kriteria dan inklusi untuk dilakukan analisis kualitatif dan kuantitatif. Rincian lengkap hasil pencarian dan penyaringan disajikan pada gambar 1.