

Pola Penggunaan Levofloxacin pada Pasien HIV dan AIDS di UPIPI RSUD DR. Soetomo Surabaya

Rien Esti Pambudi^{*(a)}, Erwin Astha Triyono^(b), Siti Surdijati^(a), Halim Priyahau Jaya^(b)

^(a)Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Indonesia

^(b)RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Indonesia

HIV adalah sejenis retrovirus RNA yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia. AIDS adalah suatu penyakit retrovirus yang ditandai oleh immunosupresi berat yang menyebabkan terjadinya penyakit Infeksi Oportunistik (IO). IO muncul dengan bentuk infeksi baru oleh mikroorganisme atau reaktivasi infeksi laten yang dalam kondisi normal dapat dikontrol oleh sistem imun sehingga tidak menimbulkan manifestasi. IO menandakan adanya efek pada imunitas yang berhubungan dengan jumlah sel CD4. Terapi yang digunakan untuk mengurangi IO salah satunya pemberian terapi dengan levofloxacin. Berdasarkan beberapa penelitian, *levofloxacin* pada pasien HIV & AIDS sering digunakan untuk mengurangi IO yaitu diantaranya pneumonia bakterialis, tuberculosis dan sepsis. Penelitian bertujuan untuk menampilkan data terapi levofloxacin meliputi dosis, frekuensi, lama penggunaan, rute pemberian obat, prevalensi dan analisis kualitatif interaksi yang dikaitkan dengan data rekam medik pasien HIV dan AIDS di UPIPI RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Metode penelitian yang digunakan merupakan penelitian observasional retrospektif pada RM pasien HIV & AIDS. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*, periode 1 Januari 2015 sampai 30 Juni 2015. Hasil yang diperoleh dari penelitian tersebut terkait jenis, dosis, frekuensi dan rute paling banyak adalah levofloxacin untuk terapi IO yaitu pneumonia bakterialis, tuberculosis dan sepsis yaitu sediaan secara peroral dan injeksi pada dosis 500 mg dan 750 mg dengan frekuensi 1x1. Penggunaan *levofloxacin* yang diberikan pada pasien HIV dan AIDS di UPIPI RSUD Dr. Soetomo Surabaya, terkait dosis, frekuensi, interval, dan lama pemberian sudah sesuai dengan *guidelines* yang ada.

Kata Kunci: HIV, AIDS, Levofloxacin

Pattern of Drug Use of Levofloxacin in HIV and AIDS Patients at UPIPI DR. Soetomo Regional General Hospital Surabaya

HIV is a retrovirus (RNA) that attacks the human immune system. AIDS is a retrovirus disease characterized by immunosuppression which causes opportunistic infectious diseases. Opportunistic infections appear with new forms of infection by other microorganisms or reactivation of latent infections under normal conditions that can be controlled by the immune system so as not to cause manifestations. Opportunistic infections show effects on immunity associated with CD4 cell counts. The therapy used to reduce opportunistic infections is levofloxacin. Based on research, levofloxacin for HIV AIDS patients is often used to reduce opportunistic infections including bacterial pneumonia, tuberculosis and sepsis. This study aims to provide data that includes levofloxacin therapeutic doses, frequency use, old route drugs, prevalence and interaction of qualitative analysis related to medical records in HIV & AIDS patients at UPIPI DR. Soetomo Regional General Hospital Surabaya. The research method used is a retrospective observational study on medical records of patients with HIV & AIDS. Sampling was done by consecutive sampling in the period January 1, 2015 to June 30, 2015. The results obtained from the most relevant types of research, dose, frequency and route were levofloxacin for the treatment of opportunistic infections, especially bacterial pneumonia, tuberculosis, and sepsis. in oral doses and injections at a dose of 500 mg and a frequency of 750 mg 1x1. The use of levofloxacin given to HIV & AIDS patients at UPIPI DR. Surabaya Soetomo Regional General Hospital, related to dosage, route, frequency, interval, and duration of administration is in accordance with existing guidelines.

Keywords: HIV, AIDS, Levofloxacin

*Corresponding author: Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Jl. Raya Kalisari Selatan No. 1 Surabaya, e-mail: esti_rien@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah sejenis retrovirus RNA yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia. Retrovirus mengubah asam ribonukleatnya (RNA) menjadi asam deoksiribonukleat (DNA) setelah masuk ke dalam sel penjamu. HIV-1 dan HIV-2 adalah lentivirus sitopatik dengan HIV-1 menjadi penyebab utama AIDS di seluruh dunia (Price and Wilson, 2013).

AIDS adalah suatu penyakit retrovirus yang ditandai oleh immunosupresi berat yang menyebabkan terjadinya penyakit infeksi oportunistik, neoplasma sekunder dan kelainan neurologik. AIDS disebabkan oleh infeksi retrovirus dari HIV-1 atau HIV-2. HIV-1 menginfeksi sel-sel dengan molekul CD4 di permukaannya mencakup CD4 sel makrofag dan sel dendritik. Berkurangnya CD4 yang secara nyata terjadi di jaringan usus selama infeksi primer dan kemudian bergerak lambat dalam jangka bertahun-tahun dalam bentuk laten menuju kerusakan dari sistem imun sehingga penderita cenderung terserang oleh infeksi oportunistik ketika mereka menderita penyakit AIDS. Kematian utama pada penyandang HIV dan AIDS yaitu Infeksi Oportunistik (IO) (Subowo, 2013).

Berdasarkan pada data statistik kasus HIV dan AIDS pada maret 2016 telah terjadi kasus HIV sebanyak 191.073 orang dari tahun 1987 dan 77.940 orang untuk kasus AIDS. Angka kematian yang terjadi di Indonesia sampai akhir Maret 2016 adalah 13.449 jiwa. Jawa timur merupakan salah satu provinsi yang ada di Indonesia yang menempati urutan ke-dua sebagai provinsi yang terbanyak jumlah kasus HIV dan AIDS. Penderita HIV mencapai angka 26.052 jiwa dan penderita AIDS mencapai angka 14.499 jiwa. Faktor risiko penularan terbanyak melalui heteroseksual (66,7%), homo-biseksual (2,9%), *Injecting Drug User* (IDU) sebanyak (11,4%), tranfusi darah (0,3%), penularan melalui perinatal (2,8%) dan tidak diketahui (15,9%) (Ditjen PP & PL Kemenkes RI, 2016).

Berdasarkan fungsi dan ruang lingkup farmasis untuk membantu para klinisi dalam mengontrol dan menentukan pemberian terapi dengan target terapi yang ingin dicapai yaitu penggunaan obat secara rasional. Mengingat bermacamnya penyebab IO yang terjadi pada penderita HIV dan AIDS dan banyaknya pilihan terapi obat yang dapat digunakan, maka begitu penting untuk mengetahui pola penggunaan Levofloxacin pada pasien HIV dan AIDS di UPIPI RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional karena peneliti tidak memberikan perlakuan langsung terhadap sampel (pasien). Rancangan penelitian secara deskriptif dan

pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dengan *limited sampling* menggunakan metode *consecutive*. Penelitian deskriptif ini dimaksudkan untuk mendiskripsikan tentang pola penggunaan *Levofloxacin* pada pasien HIV dan AIDS. Penelitian retrospektif karena dilakukan dengan mengolah data Rekam Medik (RM) pasien HIV dan AIDS pada periode Januari 2015 - Juni 2015.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian terkait dengan studi penggunaan antibiotik *Levofloxacin* yang dilakukan dengan metode retrospektif dari data Rekam Medik Kesehatan (RMK) pasien HIV & AIDS di UPIPI RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 1 Januari 2015 sampai 30 Juni 2015, mendapatkan populasi sebanyak 237 pasien. Dari 237 RMK diperoleh sebanyak 38 RMK pasien yang memenuhi kriteria inklusi dengan penggunaan terapi *Levofloxacin*.

Dari data penelitian diperoleh distribusi jenis kelamin pasien (Tabel 1) menunjukkan bahwa pasien dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada pasien jenis kelamin perempuan yaitu 26 pasien laki-laki (68,4%) dan 12 pasien perempuan (31,6%). Hal ini sesuai dengan jumlah pasien HIV dan AIDS di Indonesia menurut Komisi Penanggulangan AIDS (KPA) Nasional dilaporkan lebih banyak pada laki-laki (Astindari dan Lumintang, 2014).

Tabel 1 Jenis Kelamin Pasien HIV dan AIDS.

No.	Jenis Kelamin	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
1.	Laki-laki	26	68,4
2.	Perempuan	12	31,6
	Total	38	100

Distribusi usia pasien (Tabel 2) menunjukkan bahwa rentang usia terbanyak pada penderita HIV & AIDS yaitu 25 – 44 tahun dengan dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 18 pasien (47,4%) dan jenis kelamin perempuan sebanyak 7 pasien (18,4%). Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa paling banyak pasien yang terinfeksi HIV dan AIDS adalah laki-laki (68,4%) pada rentang usia 25- 44 tahun (47,4%). Pravelensi tertinggi ODHA yaitu laki-laki pada usia produktif, di mana jenis pekerjaan, gaya hidup dan perilaku negatif sangat rentan sehingga dapat terserang HIV dan AIDS (Ditjen PP & PL Kemenkes RI, 2016).

Distribusi karakteristik status pasien (Tabel 3) yaitu tertinggi pasien JKN sebanyak 29 pasien (76,3%), hal tersebut karena penduduk Indonesia wajib menjadi peserta jaminan kesehatan yang dikelola oleh Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS). Selain itu status pasien mempengaruhi pemilihan terapi dan jenis obat dengan mempertimbangkan nilai farmakoekonomi (Kemenkes, 2014).

Tabel 2 Usia Pasien HIV dan AIDS.

No.	Klasifikasi Umur (Tahun)	Jenis Kelamin		Total (%)		Total (%)
		Jumlah Pasien (n)		Laki-laki	Perempuan	
1.	15 – 24	2	1	5,3	2,6	7,9
2.	25 – 44	18	7	47,4	18,4	65,8
3.	45 – 64	5	4	13,2	10,5	23,7
4.	≥ 65	1	-	2,6	-	2,6
Jumlah		26	12	68,5	31,5	100
Jumlah Sampel (n) = 38		Total Persentase (%) = 100%				

Pada distribusi penyakit infeksi oportunistik (Tabel 4) yaitu terbanyak adalah pneumonia bakterialis (CAP, HAP dan HCAP) sebanyak 32 pasien (24,2%). Studi retrospektif dilakukan pada penyandang HIV dan AIDS di *Infectious Diseases Clinic of Milan* pada tahun 1988 – 2002, mikroorganisme penyebab pneumonia nosokomial adalah *Pseudomonas aeruginosa* (33%), *Staphylococcus aureus* (25%), *Streptococcus pneumoniae* (21%). Menurut Kemenkes, 2011, derajat berat infeksi HIV dan AIDS dengan manifestasi pneumonia bakterialis masuk dalam stadium IV.

Tabel 3. Status Pasien HIV dan AIDS.

No.	Status Pasien	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
1.	Umum	9	23,7
2.	JKN	29	76,3
Total		38	100

Tabel 4. Penyakit Infeksi Oportunistik Pasien HIV dan AIDS.

No.	Penyakit Infeksi Oportunistik*	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
1.	TB Paru	24	18,2
2.	Pneumonia Bakterialis (CAP, HAP, HCAP)	32	24,2
3.	Pneumocystis Carinii Pneumonia	20	15,2
4.	Meningoencephalitis	2	1,5
5.	Sepsis	26	19,7
6.	Kandidiasis	20	15,2
7.	Diare	4	3,0
9.	Toxoplasma Cerebri	4	3,0
Total		132	100

* Satu pasien dapat memiliki lebih dari satu penyakit infeksi oportunistik

Pada distribusi penyakit non infeksi oportunistik (Tabel 5), menunjukkan bahwa terbanyak yang dialami pada pasien HIV dan AIDS adalah anemia sebanyak 13 pasien (31,0%), di mana pada pasien yang didiagnosis HIV dan AIDS mengalami anemia dengan tingkat tertentu. Mekanisme anemia pada infeksi HIV dan AIDS yaitu penurunan produksi eritrosit, peningkatan

destruksi eritrosit dan produksi eritrosit yang inefektif (Claster, 2002). Penggunaan NRTI yaitu Zidovudin telah dilaporkan sebagai gangguan hematologi terutama anemia. Sejak Zidovudin diperkenalkan sebagai terapi ARV telah dinyatakan bahwa Zidovudin memiliki toksisitas supresi sumsum tulang (EMA, 2010).

Tabel 5 Penyakit Non Infeksi Oportunistik Pasien HIV dan AIDS

No.	Penyakit Non Infeksi Oportunistik*	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
1.	Hepatitis	1	2,4
2.	Acute Kidney Injury (AKI)	4	9,5
3.	Anemia	13	31,0
4.	Hipoalbumin	11	26,2
5.	Hiperalbumin	1	2,4
6.	Hiponatremia	5	11,9
7.	Hipernatremia	1	2,4
8.	Hipovolemia	2	4,8
9.	Hiperkalemia	2	4,8
10.	Hematemesis Melena	1	2,4
11.	Dispepsia	1	2,4
Total		42	100

* Satu pasien dapat memiliki lebih dari satu penyakit non infeksi oportunistik.

Pola penggunaan *Levofloxacin* pada pasien HIV dan AIDS (Tabel 6), menunjukkan prevalensi *Levofloxacin* yang banyak digunakan yaitu pada dosis 500 mg dan 750 mg secara oral atau injeksi. Menurut *Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents* penggunaan *Levofloxacin* tersebut untuk profilaksis sekunder atau terapi.

Pola penggunaan *Levofloxacin* dengan antibiotik lain (Tabel 7), menunjukkan pola kombinasi terbanyak yaitu antara *Levofloxacin* dengan ceftriaxone sebanyak 36 pasien (60,0%). Berdasarkan Prosedur Perawatan Medis Penderita HIV dan AIDS Dewasa di RSUD Dr. Soetomo Surabaya (2013), kombinasi *Levofloxacin* dengan ceftriaxone penggunaannya untuk koinfeksi pneumonia bakterial. Hal tersebut sejalan dengan hasil penelitian.

Tabel 6. Pola Penggunaan Levofloxacin

No	Levofloxacin		Lama pemberian	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)	Ket.			
	Dosis (mg)	Frek Rute							
1.	250	1x1 PO	-	-	-	-			
2.	500	1x1 PO	-	-	-	-			
3.	750	1x1 PO	1 hari	1	2,6	Meninggal			
			3 hari	2	5,3	Membaik			
			4 hari	1	2,6	Membaik			
			8 hari	1	2,6	Membaik			
4.	250	1x1 IV	-	-	-	-			
5.	500	1x1 IV	3 hari	2	5,3	Membaik			
			1 hari	1	2,6	Meninggal			
			2 hari	1	2,6	Meninggal			
			3 hari	5	13,2	Membaik (3) Meninggal (2)			
			4 hari	5	13,2	Membaik (2) Meninggal (3)			
			6.	750	1x1 IV	5 hari	3	7,9	Membaik
						6 hari	6	15,8	Membaik (4) Meninggal (2)
			7 hari	5	13,2	Membaik			
			8 hari	2	5,3	Membaik			
			11 hari	1	2,6	Meninggal			
			13 hari	2	5,3	Membaik			
Total				38	100				

Tabel 7. Pola Penggunaan Levofloxacin dengan Antibiotik Lain

No.	Kombinasi Obat	Indikasi	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
1.	Levofloxacin + Ceftriaxone	Pneumonia Bakterial	36	60,0
2.	Levofloxacin + Cefixime	Pneumonia Bakterial	4	6,7
3.	Levofloxacin + Ceftazidime	Pneumonia Bakterial	11	18,3
4.	Levofloxacin + Meropenem	Pneumonia Bakterial	5	8,3
5.	Levofloxacin + Gentamycine	Pneumonia Bakterial	2	3,3
6.	Levofloxacin + Ciprofloxacin	Pneumonia Bakterial	2	3,3
Total			60	100

* Satu pasien bisa mendapat lebih dari satu kombinasi obat

Lama perawatan pasien masuk rumah sakit (MRS) (Tabel 8) terbanyak pada rentang 6 – 10 hari sebanyak 15 pasien. Lama perawatan dipengaruhi tingkat keparahan atau stadium klinis ODHA serta adanya infeksi oportunistik maupun komplikasi lain yang dialami pasien.

Tabel 8. Lama Masuk Rumah Sakit (MRS) Pasien HIV dan AIDS

No.	Lama perawatan	Jumlah pasien (n)	Persentase (%)
1.	1 – 5 hari	11	28,9
2.	6 - 10 hari	15	39,5
3.	11 - 15 hari	11	28,9
4.	16 - 20 hari	1	2,6
5.	21 – 25 hari	-	-
6.	26 – 30 hari	-	-
7.	>30 hari	-	-
Total		38	100

DRP yang terjadi secara potensial yaitu terapi obat yang tidak perlu (pasien yang

mendapat obat yang tidak tepat indikasi) (Tabel 11) didapatkan antara *Levofloxacin* dengan *ciprofloxacin* yang merupakan satu golongan yaitu fluorokuinolon dengan memiliki mekanisme kerja yang sama. Terapi obat tidak tepat indikasi karena tidak memberikan efek yang baik pada pengobatan terapi.

Pada (Tabel 12) terdapat interaksi obat secara potensial menurut *Drug Interaction Facts* (2009), *Drug Interaction Checker* (2017) dan *Stockley's Drug Interactions* (2008), menunjukkan terdapat 32 kasus interaksi obat meliputi interaksi mayor, moderate dan minor.

Distribusi pasien saat keluar rumah sakit (KRS) (Tabel 9) yaitu pulang dengan keadaan membaik sebanyak 27 pasien (71,1%) dan meninggal sebanyak 11 pasien (28,9%). Pasien pulang dengan keadaan membaik dikarenakan tingkat kepatuhan pasien pada pengobatan serta penanganan medis. Sedangkan pasien pulang keadaan meninggal, dikarenakan tingkat kondisi stadium klinis pasien yang sudah parah yaitu stadium 4.

Tabel 9. Kondisi Pasien Keluar Rumah Sakit (KRS)

No.	Kondisi Keluar Rumah Sakit	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
1.	Pulang (Membaik)	27	71,1
2.	Pulang Paksa	-	-
3.	Meninggal	11	28,9
Total		38	100

Tabel 10 Drug Related Problem.

No.	Nomor Kasus	Drug Related Problem			
		Ada		Tidak Ada	
		1	2	3	4
1.	29, 30	√			
2.	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37		√		
3.	16, 19, 21, 38				√
Total		34		4	

Distribusi *Drug Related Problems* (DRPs) (Tabel 10) terdapat sebanyak 34 kasus DRP sedangkan 4 kasus tidak terdapat DRP. Identifikasi DRP yang terjadi yaitu secara potensial yang meliputi terapi obat yang tidak perlu (pasien yang mendapat obat yang tidak tepat indikasi) dan reaksi obat merugikan (ketersediaan dari obat dapat menyebabkan interaksi dengan obat lain atau makanan pasien).

KESIMPULAN

Jenis, dosis, frekuensi dan rute paling banyak adalah levofloxacin untuk terapi IO yaitu pneumonia bakterialis, tuberkulosis dan sepsis yaitu sediaan secara peroral dan injeksi pada dosis 500 mg dan 750 mg dengan frekuensi 1x1. Penggunaan levofloxacin yang diberikan pada pasien HIV dan AIDS di UPIPI RSUD Dr. Soetomo Surabaya, terkait dosis, rute, frekuensi, interval, dan lama pemberian sudah sesuai dengan guidelines yang ada.

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada kepala UPIPI RSUD Dr. Soetomo Surabaya beserta seluruh staf tenaga medis dan non medis yang telah membantu dalam penelitian ini.

Tabel 11 Terapi Obat Yang Tidak Tepat Indikasi Pada Pasien HIV dan AIDS

No	Obat	Jumlah Pasien (n = 38)	Persentase (%)	Keterangan
1.	Levofloxacin + Ciprofloxacin	2	5,3	Satu golongan fluorokuinolon

Tabel 12 Interaksi Obat Yang Terjadi Pada Pasien HIV dan AIDS

No.	Obat*	Klasifikasi Interaksi	Manifestasi Klinik	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
1.	Levofloxacin + Fluconazole	Mayor	Meningkatkan QTc (Tatro, 2009).	11	17,7
2.	Levofloxacin + Prednisone	Moderate	Meningkatkan risiko ruptur tendon (Kondisi di mana tendon mengalami cedera atau kerapuhan (Drug Interaction Checker, 2017)).	21	33,9
3.	Levofloxacin + Sulfonylureas	Moderate	Terjadi hipoglikemia berat dan persisten (Stockley's Drug Interactions, 2008).	2	3,2
4.	Levofloxacin + Alprazolam	Minor	Meningkatkan metabolisme alprazolam (Drug Interaction Checker, 2017).	1	1,6
5.	Levofloxacin + Dexamethasone	Moderate	Meningkatkan risiko ruptur tendon (Kondisi di mana tendon mengalami cedera atau kerapuhan (Drug Interaction Checker, 2017)).	4	6,5

Tabel 12. Interaksi Obat Yang Terjadi Pada Pasien HIV dan AIDS (Lanjutan)

No.	Obat*	Klasifikasi Interaksi	Manifestasi Klinik	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
6.	Levofloxacin + Haloperidol	Moderate	Meningkatkan risiko pada perpanjangan QTc (Tatro, 2009).	3	4,8
7.	Levofloxacin + Hydrocortisone	Moderate	Meningkatkan risiko ruptur tendon (Kondisi di mana tendon mengalami cedera atau kerapuhan (Drug Interaction Checker, 2017)).	5	8,1
8.	Levofloxacin + Amitriptyline	Moderate	Meningkatkan risiko pada perpanjangan QTc (Tatro, 2009).	2	3,2
9.	Levofloxacin + Ketoconazole	Mayor	Meningkatkan risiko pada perpanjangan QTc (Tatro, 2009).	2	3,2
10.	Levofloxacin + Methylprednisolone	Moderate	Meningkatkan risiko ruptur tendon (Kondisi di mana tendon mengalami cedera atau kerapuhan (Drug Interaction Checker, 2017)).	2	3,2
11.	Levofloxacin + Ketorolac	Moderate	Menstimulasi risiko peningkatan SSP (Drug Interaction Checker, 2017).	2	3,2
12.	Levofloxacin + Fluoxetine	Moderate	Peningkatan QTc & ritme jantung tidak teratur (Drug Interaction Checker, 2017).	3	4,8
13.	Levofloxacin + Phenitoin	Moderate	Menurunkan kadar absorpsi phenitoin (Drug Interaction Checker, 2017).	2	3,2
14.	Levofloxacin + Sucralfate	Moderate	Penurunan penyerapan levofloxacin dengan menghambat penyerapan di GI (Stockley's Drug Interactions, 2008).	2	3,2
Total				62	100

* Satu pasien dapat memiliki lebih dari satu interaksi

DAFTAR PUSTAKA

Astindari dan Lumintang, H., 2014, Cara Penularan HIV & AIDS Di Unit Perawatan *Intermediete* Penyakit Infeksi (UPIPI) RSUD Dr. Soetomo Surabaya, *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin*, 26(1): 37-38.

Claster S. 2002, Biology of anemia, differential diagnosis, and treatment options in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 185(Suppl 2):105-09.

Ditjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kemenkes RI, 2016, *Statistik Kasus HIV/AIDS Triwulan I di Indonesia*, Kemenkes RI, Jakarta.

Drug Interaction Checker, 2017. Medscape: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.

EMA (European Medicine Agency), 2010, Assesment report of Lamivudine/Zidovudine Teva, European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014, *Buku*

Pegangan Sosialisasi Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) dalam Sistem Jaminan Sosial Nasional, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

Price, Sylvia A., Wilson, Lorraine M., 2013, *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, Ed. 6, Vol. 1, EGC, Jakarta. pp 867:75.

Stockley's Drug Interaction, 2008, Stockley's Drug Interaction, editor: Karen Baxter, UK: Pharmaceutical Press. <https://www.serviciofarmaciamaanchacentro.es/images/stories/recursos/recursos/docinteres/conciliacion/stockleys%20drug%20interactions%208th%20edition1.pdf>.

Subowo., 2013, *Imunologi Klinik*, Jakarta: CV Sagung Seto. pp 176.

Tatro . D.S, 2009, *Drug Interaction Facts*, Wolters Kluwer Health, USA. pp 77, 204, 1048, 1087, 1272, 1318, 1379, 1380, 1386,1547, 1590, 1744, 1830.