

**Komorbiditas
HIV-Tuberkulosis:**
Tantangan Bagi
Penanggulangan
TB di Indonesia

Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah besar di Indonesia. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 yang dikeluarkan oleh Departemen Kesehatan RI, TB menduduki peringkat pertama penyebab kematian akibat penyakit menular di Indonesia (27,8%), disusul oleh penyakit hati (19,1%), radang paru atau pneumonia (14,4%), dan diare (13,2%). Penyakit ini dapat menyerang berbagai organ manusia.

1

Data ini tidak hampir tidak berubah pada Riskesdas 2013. Menurut Riskesdas 2013, provinsi dengan prevalensi tertinggi TB paru berdasarkan diagnosis adalah Jawa Barat sebesar 0,7%, DKI Jakarta dan Papua masing-masing sebesar 0,6%. Sedangkan Provinsi Riau, Lampung, dan Bali merupakan provinsi dengan prevalensi TB paru berdasarkan diagnosis terendah yaitu masing-masing sebesar 0,1%. Berdasarkan karakteristik, semakin tinggi kelompok umur semakin tinggi pula prevalensi TB paru (diagnosis), kecuali untuk kelompok umur 1-4 tahun dengan prevalensi yang cukup tinggi (0,4%). Sebaliknya berdasarkan tingkat pendidikan, semakin tinggi tingkat pendidikan maka semakin rendah prevalensi TB paru (diagnosis).

TB yang paling sering muncul di Indonesia adalah TB pada paru, kelenjar, meningitis, usus. Selain itu infeksi TB dapat

juga mengenai hati. Indonesia—bersama dengan India, Bangladesh, Vietnam, Kamboja, Thailand dan Myanmar—termasuk dalam 22 negara dengan beban TB yang tinggi. Lebih dari 80% kasus TB di dunia berasal dari negara-negara ini. TB diperkirakan membunuh lebih dari 2 juta orang/tahun, dan meliputi 26% dari kematian yang dapat dicegah di negara-negara berkembang.⁵

Badan Kesehatan Dunia WHO memperkirakan bahwa sekitar sepertiga penduduk dunia terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*, menurut estimasi WHO ada 9 juta kasus baru TB paru yang aktif pada tahun 2010. Pada skala dunia ada sekitar 14.8% pasien TB yang juga terinfeksi HIV. Angka tersebut menjadi jauh lebih besar di Afrika sub-Sahara.

Para ahli menduga 50-80% pasien TB mempunyai koinfeksi dengan HIV. Secara global, TB masih merupakan penyebab kematian tersering pada odha (orang dengan HIV/AIDS). Jadi, kejadian koinfeksi tuberkulosis paru pada odha cukup tinggi.

Masalah yang penting pada koinfeksi tuberkulosis dan HIV adalah hepatoksisitas obat antituberkulosis, padahal pada saat yang bersamaan odha juga mengonsumsi obat antiretroviral yang juga bersifat hepatotoksik. Masalahnya semakin serius jika ditambah dengan infeksi lain yang juga sering dialami oleh odha, yaitu infeksi virus hepatitis C, yang terutama ditularkan melalui penggunaan jarum suntik pengguna narkotika. Sekadar pengingat, sebagian besar odha pengguna narkotika (70%) terutama yang berasal dari kota besar, terinfeksi oleh virus hepatitis C. Artinya liver yang sudah sakit terbebani oleh hepatotoksisitas obat anti-TB dan ARV.

Prevalensi TB paru di kalangan odha berdasarkan data-data yang ada berkisar antara 162 sampai 379/100.000 penduduk (WHO, 2005). TB paru dan HIV/AIDS merupakan dua entitas penyakit yang dapat saling memperberat morbiditas dan mortalitas. Kombinasi pengobatan antiretroviral dan antituberkulosis juga dapat merugikan. Antituberkulosis, dalam hal ini rifampisin, dapat menurunkan kadar antiretroviral golongan protease inhibitor (PI) dan non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) sampai di atas 90%. Sebaliknya, antiretroviral jenis PI dapat meningkatkan kadar antituberkulosis rifabutin antara 2 sampai 4 kali lipat, sehingga menimbulkan toksisitas klinis (leukopenia, uveitis, arthralgia dan diskolorasi kulit).^{6,7,8,9}

Namun demikian odha yang terinfeksi TB dan hepatitis C tetap bisa diobati dengan obat anti-TB standar dengan hasil yang baik (rifampisin, INH, etambutol dan pirasinamid).

Pengobatan HIV/AIDS dengan terapi antiretroviral, terutama dengan kombinasi, berhasil menurunkan angka morbiditas dan mortalitas HIV/AIDS secara signifikan. Ketersediaan antiretroviral lini satu di Indonesia pada saat ini sudah makin baik, di antaranya adalah Lamivudin (3TC), Zidovudin (AZT), Stavudin (d4T), Nevirapin (NVP) dan Efavirenz (EFV) dan tenofovir serta emtricitabine. Ketersediaan lini dua masih terbatas dan ARV lini ketiga tidak tersedia.

Perpaduan pemilihan di antara ketujuh antiretroviral di atas menjadi sangat penting, dan harus diusahakan pemilihan regimen antiretroviral yang mampu memberikan tingkat keberhasilan yang tinggi. Sekarang WHO tidak lagi menganjurkan pemakaian stavudin karena efek sampingnya yang berat.

Tatalaksana HIV-TB

Dari studi deskriptif cross-sectional yang dilakukan di RS Kramat 128 Jakarta didapati bahwa angka persebaran HIV/AIDS antara pria (80%) dan wanita (20%) serupa dengan data epidemiologi yang diterbitkan oleh WHO tahun 2006, yaitu 82% pada pria dan 18% wanita. ³ Namun pada tahun-tahun terakhir terjadi peningkatan persentase wanita yang terinfeksi HIV/AIDS dibandingkan pada dekade 1980-an saat HIV/AIDS masih didominasi oleh kelompok homoseksual (74,5%) dan pengguna IDU pria (14,2%).

Peningkatan jumlah wanita penderita diduga disebabkan oleh peningkatan jumlah wanita pengguna IDU dan yang melakukan hubungan seksual tanpa pengaman dengan pasien HIV positif. Untuk diketahui infeksi HIV pada perempuan lebih agresif dibanding pada laki-laki. Data tahun 2008-2009 juga menunjukkan kenaikan kasus HIV-TB di kalangan perempuan.

Data dari studi yang sama memperlihatkan bahwa TB merupakan infeksi oportunistik yang paling sering, yang menginfeksi sekitar 62,3% pasien. Beberapa studi mengenai prevalensi HIV/AIDS pada pasien TB di negara-negara Asia juga menunjukkan angka yang cukup tinggi, antara 9,4-40%: di New Delhi (India) angka prevalensi 9,4%; Mumbai (India) 30% dan Thailand Utara 40%. Di Indonesia sendiri, sejauh pengetahuan penulis, belum ada angka pasti mengenai prevalensi HIV/AIDS pada pasien dengan TB. Data yang diajukan Corbett dkk. pada tahun 2003, memperkirakan prevalensi ko-infeksi sekitar 0,2% dari keseluruhan kasus TB di Indonesia. Namun data ini harus diinterpretasikan secara

hati-hati, karena di Indonesia kebijakan untuk menskrining pasien dengan TB untuk serologi HIV/AIDS belum dilaksanakan dengan baik.^{10,11}

Selain prevalensi yang tinggi yang ditemukan dalam penelitian ini, hal yang mencolok juga adalah banyaknya komplikasi terkait dengan TB ini. Pasien-pasien dengan TB datang dengan kombinasi gejala klinis yang lebih berat (29,6% vs. 2,4%, $p < 0,001$) dan kemungkinan rawat inap yang lebih tinggi (17,3% vs. 0%, $p = 0,003$) dibandingkan dengan pasien-pasien tanpa TB. Hasil ini sesuai dengan beberapa studi sebelumnya yang mengaitkan progresivitas klinis HIV/AIDS dengan TB. Studi di India yang dikutip di atas mengungkapkan bahwa untuk pasien dengan status HIV positif maka kemungkinan mendapatkan infeksi TB adalah 5-10% per tahun. Bandingkan dengan risiko 5-10% selama hidup pada pasien tanpa infeksi HIV.^{13,14}

5

Tingginya angka TB pada pasien HIV/AIDS disebabkan terutama karena adanya kesamaan pathogenesis pada cell mediated immunity, terutama sel CD4. Penekanan jumlah sel CD4 oleh HIV akan membuat pengendalian infeksi *M. tuberculosis* menjadi terganggu, sehingga invasi dan penyebaran penyakit menjadi lebih mudah. Kesamaan pathogenesis ini juga membuat diagnosis TB menjadi sulit, karena penekanan CD4 membuat rendahnya kejadian nekrosis kaseosa (perkijuan) yang diperlukan untuk memaparkan kuman TB ke luar. Rendahnya paparan keluar ini membuat diagnosis TB dengan hapusan Basil Tahan Asam (BTA) menjadi sulit, sehingga diagnosis TB pada pasien-pasien HIV/AIDS menjadi rumit.^{17,18}

Di seluruh dunia sekitar 40 persen kematian pada pasien HIV/AIDS adalah karena TB, dengan tingkat mortalitas 4 kali lebih tinggi dibandingkan pasien HIV/AIDS tanpa TB. Derajat kerusakan sistem imun pada pasien-pasien HIV/AIDS berkaitan erat dengan mortalitas: TB menyebabkan kadar CD4 yang rendah semakin menurun sehingga mortalitas meningkat. Sebuah studi yang dilakukan oleh Schluger tahun 2001 menunjukkan pasien dengan ko-infeksi HIV/AIDS-TB mempunyai angka mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa ko-infeksi. Data-data yang ada di atas menunjukkan bahwa koinfeksi antara TB dan HIV/AIDS merupakan permasalahan yang memerlukan penanganan komprehensif.^{13,14}

Pada penelitian di Jakarta ini didapati bahwa pasien dengan ko-infeksi TB paru datang dengan status imunologis (jumlah CD4) yang lebih rendah. Pasien-pasien dengan ko-infeksi TB-HIV yang mendapatkan ARV juga mengalami peningkatan kadar CD4 yang lebih rendah (128,58 sel/ μ L vs. 138,04 sel/ μ L), dan angka kegagalan terapi yang lebih tinggi (38% vs. 12,5%) dibandingkan dengan pasien tanpa ko-infeksi. TB juga dapat mempercepat laju perjalanan penyakit HIV melalui berbagai cara, di antaranya melalui mekanisme aktivasi selular yang pada akhirnya dapat meningkatkan viral load HIV. TB pada pasien HIV/AIDS dapat meningkatkan level viremia plasma antara 5 sampai 160 kali lipat (Schluger, 2001).

Angka kegagalan terapi pada pasien-pasien dengan ko-infeksi TB-HIV yang lebih tinggi, yakni 38% vs. 12,5% ($p=0.030$) merupakan permasalahan yang serius. Pasien-pasien ko-infeksi TB-HIV/AIDS dihadapkan pada permasalahan interaksi obat yang rumit. Rifampisin yang merupakan regimen standar

untuk pengobatan TB di Indonesia berinteraksi kuat terhadap golongan NNRTI (NVP dan EFV) dan Protease Inhibitor (PI). Indonesia sendiri masih bergantung kepada golongan NNRTI sebagai lini pertama untuk terapi antiretroviral, sedangkan golongan PI yang tersedia masih sedikit dan digunakan sebagai lini kedua.

Pada penelitian ini 67% pasien menggunakan terapi yang berbasiskan NVP sebagai terapi pilihan pertama, dan 24,6% menggunakan EFV sebagai basis. Penelitian ini memperlihatkan bahwa pada pasien-pasien TB-HIV yang menerima regimen berbasis NVP mempunyai kegagalan terapi mencapai 38%, dibandingkan dengan hanya 6,3% ($p=0,019$) pada pasien yang menerima EFV. Hasil studi ini sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Nachega et.al di Afrika bagian selatan, di mana pada pasien yang menggunakan EFV kegagalan virologik dapat ditekan hingga 0% dibandingkan sampai 69% dengan menggunakan NVP.

7

Nachega berpendapat salah satu yang mungkin menyebabkan adalah interaksi antara NVP dengan rifampisin yang banyak digunakan untuk terapi tuberkulosis pada populasi mereka. Namun mengingat situasi per-negara mengenai keberhasilan terapi menggunakan golongan NNRTI dan rifampisin berbeda, hasil dari penelitian saat ini yang menunjukkan superioritas EFV dibandingkan NVP bila digunakan bersama dengan rifampisin, masih memerlukan penelitian lanjutan. Penelitian lanjutan dengan metode penelitian klinis terandomisasi diharapkan mampu untuk memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai interaksi EFV, NVP dan rifampisin pada pasien koinfeksi HIV/AIDS-TB di Indonesia. 7,8

Rifampisin yang merupakan induktor bagi sitokrom P450-3A dapat meningkatkan metabolisme terhadap golongan

PI dan NNRTI, sehingga dapat menurunkan kadar golongan obat tersebut sampai di atas 90%. Namun pada sebuah studi yang dilakukan di Bangkok, Thailand, mengenai efektivitas dari pemberian bersama nevirapine dan rifampisin, tampak bahwa penambahan rifampisin pada regimen nevirapine tidak memberikan perbedaan efektivitas yang bermakna.

Pada studi yang dilaksanakan di Thailand ini, setelah terapi ARV selama 24 minggu 88% dari pasien yang mendapat rifampisin bersamaan dengan nevirapine mengalami peningkatan viral load hingga <400 kopi/ml. Studi tersebut juga didukung oleh suatu studi di Spanyol, namun dengan tingkat keberhasilan yang lebih rendah yakni 74%.^{24,25} Di Indonesia kita juga mengalami keterbatasan dalam pemilihan ARV, karena kita masih bergantung pada NVP dan EFV (golongan NNRTI) sebagai salah satu pilihan utama bagi terapi HIV/AIDS. Berdasarkan penelitian Thailand dan studi-studi lainnya, tampaknya nevirapine tetap dapat digunakan sebagai terapi lini pertama pada pasien HIV/AIDS dengan koinfeksi TB, namun penggunaannya harus dipantau dengan menggunakan pemeriksaan fungsi hati dan viral load secara rutin untuk menilai keberhasilan terapi.

Rifabutin, satu golongan obat TB dengan rifampisin, merupakan pilihan terbaik untuk menangani pasien dengan ko-infeksi TB-HIV. Hal ini karena dibandingkan dengan rifampisin yang beredar di Indonesia, rifabutin merupakan induktor CYP3A yang kurang kuat.

Melalui peningkatan dosis rifabutin dan ARV yang tersedia, kita dapat memperoleh efektivitas terapi dan penekanan relaps yang kurang lebih sama dengan apabila kita menggunakan rifampin (rifampisin). Melihat ulasan di atas, penyediaan Rifabutin sebagai terapi untuk pasien dengan koinfeksi HIV/AIDS-TB tampaknya perlu dipertimbangkan.

Beberapa Masalah Tatalaksana Ko-infeksi TB-HIV

Tingginya prevalensi TB pada infeksi HIV menuntut dokter bersikap hati-hati menyatakan bahwa seorang odha tidak terkena TB paru. Untuk itu seharusnya pemeriksaan rontgen dada dan sputum terhadap bakteri tahan asam (BTA) menjadi standar dalam penanganan infeksi HIV.

Meski TB sudah lama menjadi masalah kesehatan terpenting di Indonesia. Sudah ada berbagai program seperti DOTs (daily observed treatment shortcourse) yang pelaksanaannya melibatkan ribuan kader di tingkat masyarakat untuk memastikan adherence (kepatuhan) pasien dalam meminum obatnya. Namun pada kenyataannya TB tetap menjadi penyebab kematian akibat penyakit menular nomor satu di Indonesia, meski sebenarnya penyakit ini bisa disembuhkan dalam jangka waktu pengobatan 6-12 bulan. Penyebabnya kegagalan pengobatan biasanya karena pasien terlambat datang terlambat didiagnosa, putus obat, dan adanya basil TB yang resisten terhadap obat. Masalah putus obat (lazim dikenal dengan istilah drop-out) sendiri biasanya disebabkan oleh efek samping obat yang berat, atau pasien sudah merasa sembuh sehingga tidak merasa perlu melanjutkan pengobatannya.

Putus obat akan mengakibatkan resistensi obat jika terjadi kekambuhan. Memang benar bahwa saat ini sudah tersedia lini kedua untuk mengobati TB yang resisten terhadap beberapa jenis obat lini satu (MDR atau XDR TB). Hanya masalahnya adalah obat lini kedua (ofloxacin, levofloxacin, streptomisin, amikasin dan kanamisin) suplainya terbatas dan belum tentu tersedia gratis di puskesmas.

Penanganan MDR TB juga tidak mudah. Hingga saat ini jarang sekali dokter atau klinisi yang mengirimkan kasus MDR TB ke rumah sakit rujukan, padahal diyakini kasus MDR TB sudah cukup banyak di Indonesia.

Karena itu, untuk menghindari kejadian putus obat yang tidak diinginkan, sebelum memulai pengobatan jangka panjang (tidak hanya untuk TB, tapi juga HIV, kanker, stroke, dan sebagainya) dokter harus menyiapkan keluarga dengan informasi yang bisa dipahami oleh pasien dan keluarga. Pengalaman di RS Kramat menunjukkan bahwa pelayanan melalui short message services atau sms (termasuk untuk menyampaikan keluhan efek samping obat, diare, dan sebagainya) akan meningkatkan adherence karena keluhan akan direspon secara cepat oleh tim dukungan.

Terkait dengan penanganan ko-infeksi TB-HIV, hingga saat ini belum banyak rumah sakit atau puskesmas yang menyediakan pelayanan satu-atap bagi pasien yang memerlukan. Hingga saat ini layanan untuk TB lini pertama bisa didapatkan di seluruh puskesmas di Indonesia dan beberapa rumah sakit saja, sementara ARV bisa diakses di beberapa ratus rumah sakit. Artinya sedikit rumah sakit yang menyediakan pengobatan TB bersama-sama dengan ARV, padahal keduanya sama-sama gratis. Mengingat besaran masalah yang akan semakin berat, layanan terintegrasi TB-HIV seharusnya mendapat prioritas utama dari pemerintah.

Mulai tahun 2010 WHO meminta rumah sakit dan penyedia layanan perawatan HIV dan terapi ARV untuk sekaligus mencatat diagnosis dan pengobatan TB. Menurut WHO, pencatatan ini memiliki implikasi penting terkait eligibility terapi ARV serta pemilihan regimen ARV yang paling sesuai.

Sedapat mungkin rumah sakit yang memberikan layanan ARV juga memiliki catatan lengkap mengenai pasien TB, bahkan seandainya pasien yang bersangkutan belum atau tidak menerima pengobatan ARV. Data ini penting untuk memberi gambaran kasus TB yang dideteksi dan diobati di antara odha.

Odha memiliki risiko 10 kali lebih tinggi untuk menderita tuberkulosis dibandingkan orang tanpa infeksi HIV. Pada tahap awal infeksi HIV, 30 persen odha berisiko terinfeksi TB, sedikit lebih rendah dibanding odha yang sudah memasuki tahap lanjut dari infeksi HIV, di mana 50% berisiko tertular TB. Jumlah sel CD4 selain mempengaruhi frekuensi tuberkulosis aktif juga berpengaruh terhadap manifestasi klinisnya. Sebaliknya, infeksi tuberkulosis juga mempengaruhi perjalanan penyakit HIV/AIDS: viral load HIV lebih tinggi dan progresifitas penyakit lebih cepat.¹¹

Regimen pengobatan tuberkulosis untuk odha tidak berbeda dengan pasien tanpa infeksi HIV. Pemberian obat antituberkulosis (OAT) maupun ARV mempunyai risiko terjadinya efek toksik pada hati. Untuk itu, monitor pemberian OAT dan ARV harus benar-benar ketat. Rekomendasi WHO per 30 November 2009 menganjurkan agar obat ARV diberikan secepatnya begitu OAT diberikan. Bila timbul reaksi imunologik yang mengganggu, pemberian kortikosteroid dapat mengatasinya.

Tiga Upaya Besar Penanggulangan Tuberkulosis

Monitor yang ketat untuk menilai efek samping obat pada hati harus dilakukan pada pasien yang mendapat OAT dan/atau ARV. Variabel yang harus diperhatikan adalah gejala klinik hepatitis dan pemeriksaan laboratorium seperti SGOT, SGPT, bilirubin dan fosfatase alkali.¹¹

Kemampuan mendiagnosa dan mengobati TB tidak hanya dapat memperpanjang harapan hidup odha, tapi juga mengurangi beban masyarakat yang ditimbulkan oleh penyakit TB ini. Cukup banyak (ribuan) orang dengan HIV/AIDS di Indonesia yang tetap sehat dan bekerja produktif setelah mengkonsumsi ARV selama 10 tahun. Beberapa odha tetap sehat setelah 15 tahun, bahkan ada odha yang tetap sehat setelah minum ARV 20 tahun.

Masalah terbesar dalam penanganan penyakit tuberkulosis adalah putus obat. Penyebab paling sering adalah masalah biomedis, yang meliputi (1) efek samping yang kadang hebat pada beberapa pasien (seperti mual, kembung, air seni berwarna merah, hingga gangguan pada fungsi liver), dan (2) karena pasien sudah merasa sehat sehingga malas meneruskan minum obat.

Kedua, seperti penyakit lainnya yang membutuhkan tata laksana ketat semisal HIV, masalah perilaku adalah hal yang sangat penting. Tidak hanya perilaku pasien dan keluarganya yang harus diintervensi untuk tetap melanjutkan minum obat meski sudah merasa sehat, tetapi perilaku dokter juga penting

diperhatikan. Maksudnya, begitu diagnosa ditegakkan dan obat akan diberikan dokter harus yakin benar bahwa pasien betul-betul mengerti cara minum obat yang benar dan jangka waktu yang dibutuhkan untuk benar-benar bebas dari baksil TB: 6 bulan (untuk infeksi TB saja), dan 12 bulan (untuk koinfeksi TB-HIV). Jika pasien juga mengidap HIV, dokter harus memastikan bahwa pasien mengerti obat ARV harus diminum seumur hidup.

Selain penyuluhan efektif dan metode DOTS (Directly Observed Treatment, Short-Course) yang sudah lazim dikenal, dokter juga harus memastikan pasien mengerti adanya berbagai efek samping serta cara-cara membantu pasien mengatasi efek samping tersebut. Komunikasi yang baik serta monitoring (pengawasan) yang ketat akan memastikan tercapainya keberhasilan pengobatan.

Yang tak kalah pentingnya adalah masalah struktural. Kemiskinan sering menjadi penyebab kegagalan terapi. Pasien yang tidak bisa datang ke puskesmas karena tidak punya ongkos atau memilih membeli beras untuk keluarganya ketimbang membayar angkot ke puskesmas masih kerap menjadi kendala keberhasilan pengobatan TB di kantong-kantong kemiskinan di Indonesia. Padahal obat anti-TB tersedia gratis. Atau status gizi pasien yang buruk, yang menyebabkan obat kurang efektif bekerja sehingga kesembuhan sempurna mustahil dicapai.

Semua ini adalah masalah struktural yang berada di luar wilayah medis namun sangat berpengaruh pada keluaran intervensi medis. Kerjasama lintas sektor sangat penting, jika kita ingin kematian sia-sia akibat TB – yang sebenarnya bisa diobati – bisa dicegah.

Daftar Pustaka

- ¹AIDS epidemic update: December 2006 : p.3-5, Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, (UNAIDS) and World Health Organization; 2006
- ²Grassly NC ,Garnett GP. The future of the HIV pandemic .Bulletin of the World Health Organization 2005;83:378-383
- ³AIDS epidemic update: December 2006 : p.40-42, Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, (UNAIDS) and World Health Organization; 2006
- ⁴Ministry of Health of Indonesia: **Estimate of the People Living with HIV/AIDS, released on December 1, Jakarta.** 2006
- ⁵WHO Report 2003. Global Tuberculosis Control. Surveillance, Planning, Financing. <http://www.who.int/gtb/publications/globrep02/index.html>. WHO/CDS/TB/2002.245
- ⁶Ministry of Health of Indonesia : National TB prevalence survey, Jakarta. 2004
- ⁷Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related Tuberculosis in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:7-12
- ⁸Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999;28:419-430
- ⁹Sun E, Heath-Chiozzi M, Cameron DW, Hsu A, Granneman RG, Maurath CJ, Leonard JM. Concurrent ritonavir and rifabutin increases risk of rifabutin-associated adverse events [abstract]. XI International Conference on AIDS, Vancouver, Canada. 1996: abstract MoB171
- ¹⁰Sharma SK, Aggarwal G, Seth P, Saha PK. Increasing HIV seropositivity among adult tuberculosis patients in Delhi. *Indian J Med Res* 2003; 117 : 239-42
- ¹¹Mohanty KC and Basheer PMM. Changing trend of HIV infection and tuberculosis in a Bombay area since 1988. *Indian J Tuberc* 1995; 42 : 117-20
- ¹²Yanai H, Uthairavit W, Panich V, Sawanpanyalert P, Chaimanee B, Akarasewi P, et al. Rapid increase in HIV related tuberculosis, Chiang Rai, Thailand, 1990-1994. *AIDS* 1996; 10 : 527-31
- ¹³Schluger NW, Burzynski J. Tuberculosis and HIV Infection : Epidemiology, Immunology and Treatment. *HIV Clinical Trials* 2001;2(4):356-365
- ¹⁴Murray JF. Tuberculosis and HIV infection : A global perspective. *Respiration* 1998;65:335-342
- Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study¹⁵ of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1989;320(9):545-550
- ¹⁶Glynn JR. Resurgence of tuberculosis and the impact of HIV infection. *Br Med Bull* 1998; 54 : 579-93
- ¹⁷Kanaya AM, Glidden D, et.al. Identifying Pulmonary Tuberculosis in Patients with Negative Sputum Smear Results. *Chest* 2001; 120:349-355
- ¹⁸Severe P, Leger P, et.al. Antiretroviral therapy in a thousand patients with HIV/AIDS in Haiti. *N Engl J Med* 353; 22:2325-34
- ¹⁹Wannamethee SG, Sirivichayakul S, et.al. Clinical and immunological features of human immunodeficiency virus infection in patients from Bangkok, Thailand. *International Journal of Epidemiology* 1998;27:289-295
- ²⁰Condos R, Rom WN, Liu YM, Schluger NW. Local immune responses correlate with presentation and outcome in tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(3 Pt 1):729-.735
- ²¹Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD Jr: Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993;342:268-272
- ²²Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J: Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:129-135
- ²³Goletti D, Weissman D, Jackson RW, Graham NMH, Vlahov D, Klein RS, Munsiff SS, Ortona L, Cauda R, Fauci AS: Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996;157: 1271-1278
- ²⁴Manosuthi W et al. *Comparison of plasma levels of nevirapine, liver function, virological and immunological outcomes in HIV-1 infected patients receiving and not receiving rifampicin: preliminary results.* 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, abstract H-414, Washington DC, 2005
- ²⁵Oliva J, Santiago M, et.al. Co-administration of Rifampin and Nevirapine in HIV-infected patients with Tuberculosis. *AIDS:Volume 17(4)7 March 2003pp 637-638*
- ²⁶Nachega J et al. *Efavirenz- vs nevirapine-based ART regimens; adherence and virologic outcomes.* Fourteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, abstract 33, 2007
- ²⁷Narita M, Stambaugh JJ, Hollender ES, Jones D, Pitchenik AE, Ashkin D. Use of rifabutin with protease inhibitors for human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:779-783
- ²⁸Lopez-Cortes LF, Ruiz R, Viciana P, Alarcon A, Leon E, Sarasa M, Lopez-Pua Y, Gomez J, Pachon J. 2001. Pharmacokinetic interactions between rifampin and efavirenz in patients with tuberculosis and HIV infection [abstract]. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago. 2001: abstract 52

