

Pengaruh Faktor Klinik dan Pengobatan terhadap Keberhasilan Terapi Tuberkulosis pada Pasien HIV–TB di Jember (*The Influences of Selected Clinical Factors and Treatment on Tuberculosis Therapy Outcome among HIV-TB Patients in Jember*)

Nuraini Agustin¹, Afifah Machlaurin¹, Prihwanto Budi Subagio²

¹Fakultas Farmasi Universitas Jember

²Instalasi Farmasi RSD dr. Soebandi Jember

Jln. Kalimantan 37, Jember 68121

e-mail korespondensi: machlaushol@yahoo.com

Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) is an infectious diseases that become an international problem. Since 1980s, there was an increase in morbidity and mortality due to tuberculosis (TB) infection in high HIV prevalence areas. The success of therapy is very important in the treatment of HIV-TB patients. The purpose of this study was to determine the factors that influence the success therapy in HIV-TB patients. This research was a cross sectional study with retrospective approach and used chi square analysis. The result showed that most patients were male (62.1%) and most were 25-34 years in age (42.3%). Most HIV-TB patients were 41-50 kg in weight (56.9%). They had CD4 level range of 50-199/mm³ and total lymphocyte count (TLC) less than 1,200/mm³ (58.6%). Most HIV-TB received therapy TB category 1 that was 55.2%, and antiretroviral (ARV) combination of TDF+3TC+EFV (91.8%). Based on chi square analysis, body weight, CD4 level, and TLC affected the success therapy (P value 0.022, 0.003, 0.028), whereas age and gender didn't (P value 0.222, 0.905). On the other hand, the variation therapy of TB and HIV didn't affect the success therapy either (P value 0.943, 0.718).

Keywords: HIV-TB, antiretroviral, tuberculosis therapy

Abstrak

*Human immunodeficiency virus (HIV) adalah salah satu penyakit menular yang menjadi masalah internasional. Sejak tahun 1980-an, terjadi peningkatan angka kejadian dan kematian akibat penyakit tuberkulosis (TB) di daerah prevalensi HIV tinggi. Keberhasilan terapi menjadi sangat penting dalam pengobatan pasien HIV–TB. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi pada pasien HIV-TB. Jenis penelitian ini adalah penelitian *cross sectional* dengan pendekatan *retrospektif* dan menggunakan analisis chi square. Hasil dari penelitian ini menunjukkan sebagian besar pasien berjenis kelamin laki-laki (62,1%) dan paling banyak adalah berusia 25-34 tahun (42,3%). sebagian besar pasien HIV–TB memiliki berat badan antara 41-50 kg (56,9%), kadar CD4 50-199/mm³ (46,6%) dan *total lymphocyte count* (TLC) kurang dari 1200/mm³ (58,6%). Sebagian besar pasien HIV–TB mendapatkan terapi TB kategori 1 yaitu 55,2%, dan anti retroviral (ARV) yang terdiri dari TDF+3TC+EFV (91,8%). Hasil dari analisis *chi square* menunjukkan berat badan, kadar CD4 dan TLC mempengaruhi keberhasilan terapi (*P value* 0,022; 0,003; 0,028), sedangkan usia dan jenis kelamin tidak mempengaruhi keberhasilan terapi (*P value* 0,222; 0,905). Selain itu, variasi terapi TB dan HIV juga tidak mempengaruhi keberhasilan terapi.*

Kata kunci: HIV-TB, anti retroviral, terapi tuberkulosis

Pendahuluan

Human immunodeficiency virus (HIV) adalah virus yang dapat menyebabkan penyakit HIV/AIDS yang merupakan penyakit menular. Infeksi ini dapat menyebabkan penderita mengalami penurunan ketahanan tubuh sehingga sangat mudah untuk terinfeksi penyakit lain karena virus tersebut menyerang sistem kekebalan tubuh si penderita [1].

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit yang dapat menular melalui udara atau sputum penderita yang telah terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* [2]. TB merupakan infeksi oportunistik yang paling sering ditemukan pada pasien HIV dan penyebab kematian utama pasien HIV [1].

Sejak tahun 1980-an, terjadi peningkatan angka kejadian dan kematian akibat penyakit TB di daerah prevalensi HIV tinggi [3]. Orang yang terinfeksi HIV, perkembangan penyakit TB menjadi aktif akan lebih cepat setelah terinfeksi *M. tuberculosis*. Selain itu, orang dengan infeksi TB laten yang tidak diobati dan terkena infeksi HIV akan mengembangkan penyakit TB menjadi aktif pada tingkat perkiraan dari 5% sampai 10% per tahun [4].

Beberapa faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi pada pasien HIV-TB diantaranya adalah jenis kelamin, perilaku merokok, jenis lesi, serta kadar limfosit total. Namun ada beberapa faktor yang perlu dipertimbangkan namun belum diteliti yaitu status gizi dan kadar CD4 [5].

Terapi antiretroviral (ARV) diketahui dapat menurunkan laju TB sampai sebesar 90% pada tingkat individu dan sampai sekitar 60% pada tingkat populasi, dan menurunkan rekurensi TB sebesar 50%. Menurut Kemenkes RI tahun 2011 dalam buku pedoman nasional tatalaksana klinis infeksi HIV dan terapi antiretroviral pada orang dewasa menyebutkan bahwa berapapun kadar atau jumlah CD4 penderita mulai terapi ARV segera setelah terapi TB dapat ditoleransi (antara 2 minggu hingga 8 minggu) [1].

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi TB pada pasien koinfeksi HIV-TB di RSD dr. Soebandi Jember dilihat dari faktor kadar CD4, *total lymphocyte count* (TLC), berat badan dan pengobatan obat anti tuberkulosis (OAT) serta pengobatan ARV.

Metode Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Mei-Juli 2016 di klinik *voluntary counseling testing*

(VCT) RSD dr. Soebandi Jember. Jenis penelitian ini adalah penelitian *cross sectional* dengan pendekatan retrospektif. Subjek penelitian ini adalah seluruh pasien HIV yang disertai dengan TB di RSD dr. Soebandi mulai dari Januari 2013 sampai Desember 2015.

Sampel penelitian ini adalah sampel yang memenuhi kriteria inklusi yaitu, pasien HIV dengan koinfeksi TB, mempunyai data klinis (berat badan, kadar CD4 dan TLC) yang lengkap, serta mendapatkan terapi ARV dan OAT.

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *total sampling*. Lembar pengumpulan data (LPD) dibuat rekap dalam sebuah tabel induk kemudian analisis secara *cross sectional* mengenai analisis faktor klinik dan pengobatan yang mempengaruhi keberhasilan terapi TB pada pasien koinfeksi HIV-TB. Untuk mengetahui hubungan variabel bebas terhadap variabel terikat digunakan analisis dengan menggunakan metode *chi square* dengan tingkat kemaknaan $\alpha=0,05$.

Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan mencatat data rekam medik pasien HIV-TB di klinik VCT RSD dr. Soebandi Jember. Jumlah pasien secara keseluruhan sejumlah 100 orang. Pasien yang dapat diteliti sebanyak 58 pasien dan 42 pasien tidak dapat diteliti. Pasien yang tidak dapat diteliti terdiri dari pasien balita atau anak-anak (2 pasien), wanita hamil atau menyusui (8 pasien) dan pasien dewasa dengan data profil klinis maupun profil pengobatan tidak lengkap (32 pasien).

Berdasarkan profil demografi pasien, pasien laki-laki (62,1%) lebih banyak dibandingkan dengan perempuan (37,9%). Rentang usia pasien paling banyak adalah dengan rentang usia 25-34 tahun (42,3%), dibandingkan rentang usia 15-24 tahun (19%), usia 35-44 tahun (22,4%), dan usia 45-54 tahun (10,3%). Dengan hasil analisis untuk jenis kelamin dan usia adalah 0,905 dan 0,222 (Tabel 1).

Sedangkan dari profil klinis pasien, pasien terbanyak adalah dengan berat badan antara 41-50 kg (56,9%), dibandingkan rentang berat badan < 41 kg (24,1%), berat badan 51-60 kg (12,1%), berat badan 61-70 kg (5,2%) dan berat badan >70 kg (1,7%). Hasil uji statistik yang diperoleh adalah 0,022 (Tabel 2).

Tabel 1. Profil demografi pasien HIV-TB

Profil pasien	Total N (%)	Keberhasilan terapi		P value
		Tidak berhasil N (%)	Berhasil N (%)	
Jenis kelamin				
Laki-laki	36 (62,1)	12 (33,3)	24 (66,7)	0,905*
Perempuan	22 (37,9)	7 (31,8)	15 (68,2)	
Usia (tahun)				
15 – 24	11 (19,0)	2 (18,2)	9 (81,8)	0,222*
25 – 24	28 (42,3)	9 (32,1)	19 (67,9)	
35 – 44	13 (22,4)	7 (53,8)	6 (46,2)	
45 – 54	6 (10,3)	1 (16,1)	5 (83,3)	
55 – 65	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
> 65	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

* P value diperoleh dari uji *chi square* ($\alpha=0,05$)

Tabel 2. Profil klinik pasien HIV-TB

Profil pasien	Total N (%)	Keberhasilan terapi		P value
		Tidak berhasil N (%)	Berhasil N (%)	
Berat badan				
< 41 kg	14 (24,1)	5 (35,7)	9 (64,3)	0,022*
41 – 50 kg	33 (56,9)	7 (21,2)	26 (78,8)	
51 – 60 kg	7 (12,1)	6 (85,7)	1 (14,3)	
61 – 70 kg	3 (5,2)	1 (33,3)	2 (66,7)	
>70 kg	1 (1,7)	0 (0)	1 (100)	
Kadar CD4 (/mm³)				
< 50	19 (32,8)	12 (63,2)	7 (36,8)	0,003*
50 – 199	27 (46,6)	5 (18,5)	22 (81,5)	
200 – 349	12 (20,6)	2 (16,7)	10 (83,3)	
350 – 500	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
>500	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Kadar TLC (/mm³)				
< 1200	34 (58,6)	11 (32,4)	23 (67,6)	0,028*
1200 – 1500	11 (19,0)	3 (27,3)	8 (72,7)	
1501 – 1800	4 (6,9)	1 (25)	3 (75)	
1801 – 2100	4 (6,9)	4 (100)	0 (0)	
>2100	5 (8,6)	0 (0)	5 (100)	

* P value diperoleh dari uji *chi square* ($\alpha=0,05$)

Kadar CD4 pasien paling banyak adalah antara 50-199/mm³ (46,6%), dibandingkan rentang kadar CD4 < 50/mm³ (32,8%), rentang CD4 200-349/mm³ (20,6%), rentang kadar 350-500/mm³ (0%) dan rentang kadar >500/mm³ (0%). Dengan hasil uji statistik sebesar 0,003 (Tabel 2).

Kadar TLC yang terbanyak adalah <1200/mm³ (58,6%), dibandingkan rentang kadar 1200-1500/mm³ (19,0%), kadar 1501-1800/mm³ (6,9%), kadar 1801-2100/mm³ (6,9%) dan kadar >2100 (8,6%). Serta hasil uji statistik sebesar 0,028 (Tabel 2).

Tabel 3. Profil pengobatan pasien HIV-TB

Profil pasien	Total N (%)	Keberhasilan terapi		P value
		Tidak berhasil N (%)	Berhasil N (%)	
Jenis OAT				
HRZE	32 (55,2)	10 (31,3)	22 (68,7)	0,943*
HRE	18 (31,0)	6 (33,3)	12 (66,7)	
HRZ	8 (13,8)	3 (37,5)	5 (62,5)	
Jenis ARV				
AZT+3TC+EFV	5 (8,6)	2 (40)	3 (60)	0,718*
TDF+3TC+EFV	53 (91,8)	17 (32,1)	36 (67,9)	

* P value diperoleh dari uji *chi square* ($\alpha=0,05$)

Ket: H adalah Isoniazid; R adalah Rifampisin; Z adalah Pirazinamid; E adalah Etambutol; AZT adalah Zidovudin; 3TC adalah Lamivudin; EFV adalah Efavirens; TDF adalah Tenofovir.

Berdasarkan profil pengobatan pasien, Terapi OAT yang paling banyak diberikan adalah kategori 1 (HRZE) yaitu sebesar 55,2%, dibandingkan dengan kategori 2 (HRE) (31,0%) dan kategori 3 (HRZ) (13,8%). Hasil uji statistik yang diperoleh adalah 0,943 (Tabel 3).

Pada pengobatan ARV yang paling banyak diberikan adalah ARV dengan kombinasi TDF+3TC+EFV yaitu sebesar 91,8% dibandingkan dengan kombinasi AZT+3TC+EFV (8,9%). Hasil uji statistik yang diperoleh adalah 0,718 (Tabel 3).

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian, sebagian besar pasien berjenis kelamin laki-laki. Beberapa penelitian sebelumnya juga menyebutkan bahwa jumlah pasien HIV-TB laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan [6-8]. Dari hasil uji statistik menunjukkan bahwa jenis kelamin tidak mempengaruhi keberhasilan terapi (*P value* 0,905). Pengobatan TB pada pasien HIV-TB dimulai dengan OAT kategori 1 tanpa memandang pasien laki-laki atau perempuan [9].

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa rentang usia terbanyak yaitu berusia antara 25-34 tahun, namun dari uji statistik usia tidak mempengaruhi keberhasilan terapi (*P value* 0,222). Pada usia 20-29 tahun merupakan usia dengan risiko tinggi terkena HIV karena pada usia tersebut masih tinggi aktivitas hubungan seksual serta penggunaan narkoba suntik [5].

Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah pasien terbanyak ada pada rentang berat badan 41 – 50 kg (33 pasien, 56,9%). Dari hasil uji statistik menunjukkan bahwa keberhasilan terapi dipengaruhi oleh berat badan (*P value*

0,022). Berat badan rendah dapat meningkatkan risiko terkena penyakit infeksi [10]. Pasien dinyatakan sembuh adalah pasien yang mengalami peningkatan berat badan yang dinilai dari sebelum pengobatan hingga selesai masa pengobatan [11]. Pada umumnya pasien TB akan mengalami peningkatan berat badan setelah 6 bulan menjalani masa pengobatan dengan OAT [12].

Hasil penelitian ini menunjukkan kadar CD4 pasien paling banyak antara 50-199/mm³ (27 pasien, 46,6%). Hasil uji statistik menunjukkan kadar CD4 mempengaruhi tingkat keberhasilan terapi (*P value* 0,003). Jumlah CD4 dalam plasma adalah petunjuk progresivitas penyakit pada infeksi HIV/AIDS [13]. Peningkatan CD4 berkaitan dengan sistem imun pasien dimana jika kadar CD4 ataupun limfosit total seseorang meningkat maka sistem imunitas orang tersebut juga meningkat atau membaik [14]. Pada penelitian ini sebagian besar pasien mempunyai kadar CD4 antara 50-199/mm³ (<200/mm³). Hal ini menandakan bahwa sebagian besar pasien HIV-TB mempunyai imunitas yang rendah atau mengalami imunodefisiensi berat [15].

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan 34 pasien (58,6%) memiliki nilai TLC dari <1200/mm³. Hasil uji statistik menunjukkan kadar limfosit mempengaruhi keberhasilan terapi (*P value* 0,028). TLC dapat digunakan sebagai marker pengganti yang murah dan mudah diakses untuk memantau respon imunologikal ARV ketika tes CD4 tidak dapat dilakukan [16-17]. Semakin tinggi nilai CD4 dan limfosit total akan mempengaruhi keberhasilan terapi pasien koinfeksi HIV-TB [5].

Hasil penelitian ini menunjukkan jumlah pasien paling banyak yang menerima OAT kategori 1 (HRZE) yaitu sebanyak 32 pasien (55,2%). Hal ini dikarenakan pengobatan kategori 1 merupakan pengobatan tahap awal pada pasien TB [2]. Dari Hasil uji statistik didapatkan nilai *P* sebesar 0,943 (>0,05). Hal ini menunjukkan bahwa pengobatan TB yang diberikan memiliki efektifitas yang sama dalam menentukan keberhasilan terapi. Dari ketiga jenis pengobatan yang diberikan memiliki tingkat keberhasilan yang hampir sama yaitu berkisar 66%. Pemberian ARV dan OAT pada pasien HIV-TB dapat menurunkan angka kematian pasien setelah 1 tahun memulai pengobatan [18]. Pemilihan terapi OAT sudah tepat sesuai dengan anjuran yang tertera dalam guideline TB [2].

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa regimen terapi yang paling banyak diterima pasien HIV-TB adalah regimen 2 (TDF+3TC+EFV) yaitu sebanyak 53 pasien (91,8%). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa variasi pengobatan ARV tidak mempengaruhi terapi (*P value* 0,718). Ini ditunjukkan dengan tingkat keberhasilan terapi yang hampir sama yaitu berkisar 60%. Pemerintah telah menganjurkan pengobatan lini pertama untuk pasien HIV-TB adalah menggunakan 2 obat *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTI) dengan Efavirens (EFV) atau Nevirapine (NVP) [1]. Pada penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa untuk pasien yang menerima OAT kategori 1 (HRZE) lebih direkomendasikan untuk diberikan kombinasi ARV yang terdiri dari TDF+3TC+EFV sedangkan untuk pasien yang menerima OAT kategori 2 (HRE) lebih direkomendasikan untuk diberi ARV yang terdiri dari AZT+3TC+EFV [19].

Simpulan dan Saran

Profil demografi pasien HIV-TB di klinik VCT RSD dr. Soebandi Jember terbanyak adalah pasien laki-laki (62,1%) dan dengan rentang usia terbanyak adalah 25-34 tahun (42,3%). Profil klinik pasien HIV-TB menggambarkan sebagian besar pasien HIV-TB memiliki berat badan antara 41-50 kg (33 pasien, 56,9%), kadar CD4 antara 50-199/mm³ (27 pasien, 46,6%) dan mempunyai TLC kurang dari 1200/mm³ (34 pasien, 58,6%). Profil pengobatan TB pasien HIV-TB didapat pasien yang mendapatkan OAT kategori 1 yaitu 32 pasien (55,2%), sedangkan untuk pengobatan dengan ARV sebagian besar pasien mendapat terapi kombinasi TDF+3TC+EFV (53 pasien, 91,8%).

Profil demografi (jenis kelamin dan usia) dan profil pengobatan (OAT dan ARV) tidak mempengaruhi keberhasilan terapi, sedangkan faktor klinik (berat badan, kadar CD4 dan TLC) mempengaruhi keberhasilan terapi.

Berdasarkan kesimpulan di atas disarankan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi TB pada pasien HIV-TB terutama dari segi pengobatan pasien.

Daftar Pustaka

- [1] Indonesia. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman nasional tatalaksana klinis infeksi HIV dan terapi antiretroviral pada orang dewasa. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan; 2011.
- [2] Indonesia. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pharmaceutical care untuk penyakit tuberkulosis. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi Komunitas Dan Klinik; 2005.
- [3] Widoyono. Penyakit tropis epidemiologi, penularan, pencegahan dan pemberantasannya. Semarang: Erlangga Medical Series (EMS); 2010.
- [4] Koda-Kimbe MA., Young LY, Alldredge BK, Corelli RL, Guglielmo BJ, Kradjan WA, *et al.* Applied therapeutics: the clinical use of drugs. 9th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- [5] Dikromo NP, Antariksa B, & Nawas A. Factors associated to success tuberculosis therapy of co-infection TB-HIV patients in Persahabatan hospital, Jakarta-Indonesia. J Respir Indo. 2011 Jan; 31(1): 14-21
- [6] Amin Z, Uyainah A, Yuniastuti E, Djoerban Z. Profil pasien TB-HIV dan non TB-HIV di RSCM. Bul Penerlit Kesehat. 2013 Aug; 41(4): 195-199
- [7] Fitriana E, Camin YR, Widiowati R. Hubungan obat anti tuberkulosis dengan jumlah CD4 pasien koinfeksi TB-HIV di RSUD Jayapura Papua. PLASMA. 2014 Oct; 1(1): 1-6
- [8] Nyoko YO, Putra IWG AE, Sawitri AAS. Hubungan karakteristik demografi, klinis dan faktor resiko terinfeksi HIV-TB di klinik Amertha Yayasan Kerti Praja Denpasar. PHPMA. 2014 Dec; 2(2): 124-132
- [9] Indonesia. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia tahun 2015. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016
- [10] Alhamda S, Sriani Y. Buku ajar ilmu kesehatan masyarakat (IKM) [internet]. Yogyakarta: Deepublish; 2015 [cites 2016 November 14]. Available from Netlibrary: https://books.google.co.id/books/about/Buku_Ajar_Ilmu_Kesehatan_Masyarakat_IKM.html?id=DekUCgAAQBAJ&redir_esc=y
- [11] Atika I, Munir SM, Inayah. Gambaran angka kesembuhan pasien tuberkulosis (TB) paru di rumah sakit umum daerah Petala Bumi Pekanbaru periode Januari 2011-Desember 2013. JOM FK. 2015 Feb; 2(1): 1-9
- [12] Priyantomo EP, Salam A, Arundina A. Description of body mass index in tuberculosis patient with anti tuberculosis drugs therapy in unit pengobatan penyakit paru paru (UP4) pontianak. Jurnal Mahasiswa PSPD FK UNTAN. 2014; 1(1).
- [13] Indonesia. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman pelayanan kefarmasian untuk orang dengan HIV/AIDS (ODHA). Jakarta: Direktorat Bina Farmasi Komunitas Dan Klinik; 2006.
- [14] Fajrin KPN. Evaluasi terapi ARV terhadap perubahan jumlah CD4 dan berat badan dan terapi OAT terhadap perubahan berat badan pada pasien koinfeksi TB/HIV di unit pelayanan terpadu HIV RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo tahun 2009. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia. 2012.
- [15] Indonesia. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil: pengendalian penyakit dan penyehatan lingkungan. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan; 2015.
- [16] Badri M, Wood R. Usefulness of total lymphocyte count in monitoring highly active antiretroviral therapy in resource-limited settings. Lippincott Williams & Wilkins. 2003 Oct; 17(4): 541-545
- [17] Fasakin KA, Omisakin CT, Esan AJ, Adebara IO, Owoseni IS, Omoniyi DP, *et al.* Total and CD4+ T-lymphocyte count correlation in newly diagnosed HIV patients in resource-limited setting. JMLD. 2014 Jan; 5(2): 22-28.
- [18] dos Santos APG, Pacheco AG, Staviack A, Golub JE, Chaisson RE, Rolla VC, *et al.* Safety and effectiveness of HAART in tuberculosis-HIV co-Infected patients in Brazil. Int J Tuberc Lung Dis. 2013 Sept; 17(2): 192-197.
- [19] Andi AV, Amalia L, Wicaksana R. Studi interaksi obat dan reaksi obat merugikan pada pasien HIV/AIDS dengan koinfeksi tuberkulosis di RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung. JIFI. 2015 Apl; 13(1): 82-88