

## BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1. Karakteristik Pasien

Rumah Sakit Dr.H. Marzoeeki Mahdi Bogor merupakan salah satu rumah sakit rujukan untuk terapi HIV AIDS sejak tahun 2001 dan tercatat 886 pasien yang positif terinfeksi HIV, 752 memenuhi persyaratan untuk terapi ARV, sedangkan yang sudah menggunakan ARV sebanyak 464 pasien. Dari 464 pasien yang menggunakan ARV 66 pasien meninggal (Data Poli Napza, 2010). Dalam melakukan pelayanan dan penatalaksanaan terhadap pasien HIV/AIDS, tim dokter mengacu pada Pedoman Nasional Terapi ARV yang dikeluarkan pemerintah pusat dan pengambilan kebijakan dan keputusan pengobatan juga mengikuti ketentuan dari WHO.

Data pasien diambil dari bulan Januari 2006 - Mei 2010, tercatat 335 pasien yang menggunakan ARV, dan sejumlah 73 pasien yang masuk kriteria inklusi.

Tabel 4.1. Karakteristik pasien HIV yang menggunakan ARV di RS Dr. H. Mazoeeki Mahdi Bogor.

Karakteristik Pasien	Total Pasien (n=335)	Inklusi (n=73)
Jenis kelamin		
Laki-laki	285 (85,1%)	56 (89%)
Perempuan	50 (14,9 %)	8 (11,0%)
Umur rata-rata (range)	30 (2-74) th	30 (24-47) th
Status perkawinan		
Belum menikah	193 (57,9%)	55 (75,3%)
Menikah	142 ( 42,4%)	18 (24,7%)
Pendidikan		
SD	6 (1,8%)	2 (2,7%)
SMP	19 (5,7%)	2 (2,7%)
SMA	239 (71,3%)	57 (78,1%)
PT	56 (19,4%)	12 (16,5%)
Belum Sekolah	6 (1,8%)	0 (0%)

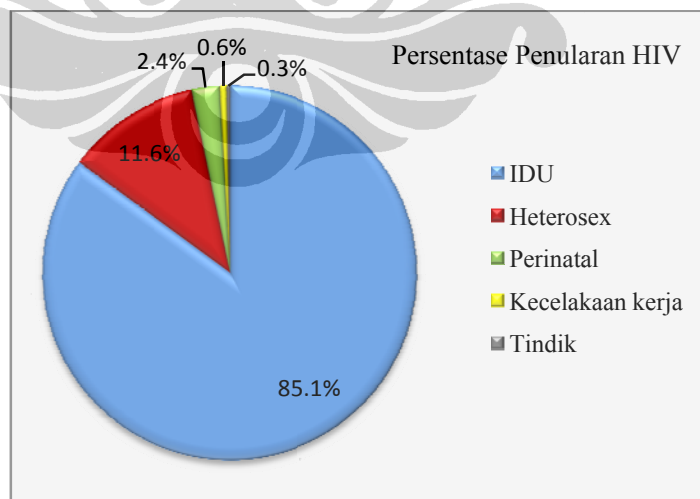
### Domisili

Kodya bogor	131 (37,1%)	28 (38,4%)
Kab. Bogor	116 (34,6%)	20 (27,4%)
Luar Bogor	88 ( 28,3%)	25 (34,2%)

Jenis kelamin pasien dari total 335 pasien, sebanyak 85,1% pasien laki-laki. Berdasarkan Statistik Kasus HIV/AIDS di Indonesia yang dilaporkan sampai bulan september 2009, pasien HIV/AIDS laki-laki sebesar 74,0% dari total 18.442 pasien. Jenis kelamin laki-laki lebih banyak mengidap HIV berhubungan dengan cara penularan dimana penularan paling tinggi terjadi melalui pemakaian jarum suntik bersama pada pengguna Napza, dan pengguna Napza didominasi oleh laki-laki sebesar 92% (PPL&PM Depkes, 2009).

### 4.2. Penularan HIV

Penularan HIV dengan presentase paling tinggi di Rumah Sakit Dr.H. Marzoeki Mahdi-Bogor, terjadi melalui penggunaan bersama jarum suntik / *injecting drugs use* (IDU) pada pemakai Napza sebesar 85,1%. Penularan melalui alat tindik yang terinfeksi terjadi pada 0,3% dan 0,6% pasien melakukan terapi profilaksis / *post-exposure prophylaxis* (PEP) karena terpapar oleh peralatan medis yang terinfeksi HIV selama bekerja (kecelakaan kerja)



Gambar 4.1. Grafik persentase penularan HIV

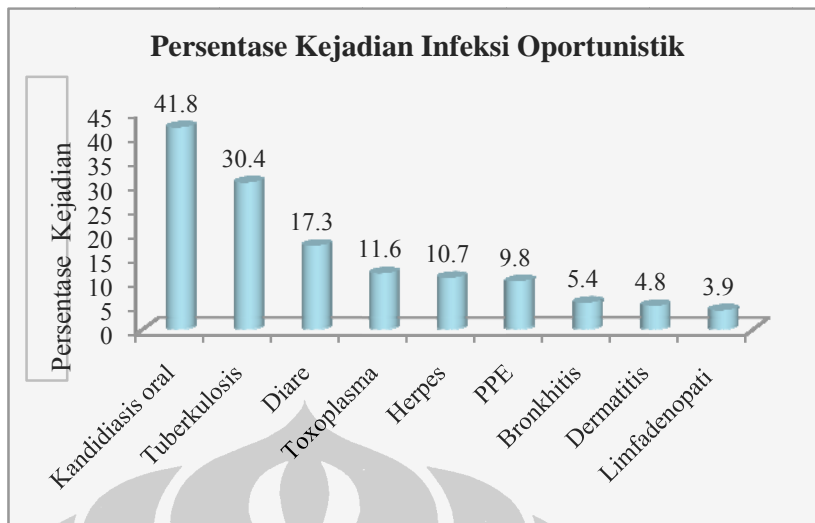
Berdasarkan Statistik Kasus HIV/AIDS di Indonesia persentase terbesar penularan terjadi melalui buhungan sex (Heterosexual) sebesar 49,7%, sedangkan penularan melalui pemakaian bersama jarum suntik (IDU) pada pasien pengguna Napza sebesar 40,7%. Perbedaan hasil penelitian dengan data penularan dari pusat statistik Depkes ini berhubungan dengan status perkawinan pasien di Rumah Sakit Dr.H. Marzoeki Mahdi Bogor, dimana pasien yang sudah menikah baru mencapai 42,4% dan dari pasangan yang menikah tersebut baru 23,4% pasangan yang melakukan pemeriksaan dan mendapatkan terapi ARV. Sehingga masih banyak pasangan yang beresiko tertular HIV melalui kontak seksual, yang belum terdiagnosa dan terdata sebagai pengidap HIV.

#### **4.3. Infeksi Oportunistik**

Masa laten klinis dari HIV yang cukup lama sampai 10 tahun menyebabkan pasien yang terinfeksi HIV kerap kali tidak menyadari adanya infeksi HIV pada tubuhnya. Infeksi HIV akan terdeteksi bila sudah menimbulkan infeksi oportunistik yang mengarah pada diagnosa infeksi HIV. Infeksi oportunistik yang merupakan dugaan kuat infeksi HIV diantaranya : Kandidosis oral dan Herpes zoster (berulang atau melibatkan lebih dari satu dermatom) (DepKes, 2007).

Sebagian besar pasien diketahui terinfeksi HIV setelah mengalami infeksi oportunistik yaitu sebesar 62,1%, sedangkan pasien lainnya melakukan pemeriksaan laboratorium karena resiko penularan HIV akibat penggunaan bersama jarum suntik pada pengguna napza, resiko penularan dari pasangan, resiko penularan maternal dan pasien yang melakukan pemeriksaan karena kecelakaan kerja pada petugas kesehatan (profilaksis pasca pajan – PPP / *post exposure prophylaxis-PEP*)

Jenis infeksi oportunistik yang terjadi pada pasien HIV/AIDS terdiri dari kandidiasis oral, tuberkulosis, diare, hepatitis B dan C, herpes, toxoplasma, PPE, Bronkhitis, Dermatitis dan Limfadenopati. Pada pasien dengan CD4 yang rendah dapat terjadi beberapa infeksi oportunistik pada saat bersamaan. Persentase kejadian infeksi oportunistik dapat dilihat pada grafik di bawah.



Gambar 4.2. Grafik persentase kejadian infeksi oportunistik

Pada penelitian ini infeksi oportunistik yang paling sering terjadi adalah kandidiasis oral 41,8% dan tuberkulosis 30,4%, hal ini disebabkan karena kandidiasis dan tuberkulosis dapat terjadi pada jumlah CD4 yang tinggi. Sehingga walaupun pasien sudah menggunakan ARV dan CD4 sudah mengalami peningkatan, kandidiasis dapat timbul kembali selama pengobatan dengan ARV. Seperti penelitian yang dilakukan oleh Crowe tahun 1991 tentang prediksi hitung CD4 terhadap perkembangan infeksi oportunistik menyatakan bahwa CD4 > 500 sel/mm<sup>3</sup> asimtomatik; CD4 250-500 sel/mm<sup>3</sup> terjadi kandidiasis oral dan tuberkulosis; CD4 150-200 sel/mm<sup>3</sup> terjadi sarkoma Kaposi, limfoma dan *cryptosporidiosis*; CD4 75-125 sel/mm<sup>3</sup> terjadi PCP, MAC menyebar, herpes simpleks ulcerasi, toksoplasmosis, *cryptococpsis* dan kandidiasis esophagus; CD4 < 50 sel/mm<sup>3</sup> terjadi *cytomegalovirus retinitis*.

Gallant tahun 2006 juga menyatakan ada hubungan antara hitung CD4 dengan komplikasi infeksi HIV, dimana CD4 > 500 sel/mm<sup>3</sup> terjadi sindrom retroviral akut dan kandidiasis vaginitis ; 200-500 sel/mm<sup>3</sup> pneumokokus dan pneumonia bakteri lain, tuberkulosis pulmonal, Herpes zoster, kandidiasis orofaring, *cryptosporidiosis*, sarkoma Kaposi, herpes simplex (oral/genital); <200 sel/mm<sup>3</sup> *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP) , histoplasmosis and *coccidioidomycosis* menyebar, TB ekstrapulmonar/ milier, *multifokal leukoencefalopati progresif* (PML); < 100 sel/mm<sup>3</sup> terjadi herpes simpleks

menyebarkan, Toxoplasmosis, Microsporidiosis kronik, Cryptococcosis, Cryptosporidiosis, kandida esofagitis, sarkoma Kaposi (visceral/ pulmonary) ; < 50 sel/mm<sup>3</sup> terjadi *Mycobacterium avium complex* (MAC); cytomegalovirus (CMV) menyebarkan, banyak komplikasi yang terjadi dengan hitung CD4 yang lebih rendah.

#### 4.4. Ko-infeksi HIV dengan Hepatitis virus

Terapi ARV memberikan rasa optimis yang besar pada orang yang hidup dengan HIV, tetapi pada penatalaksanaan klinis HIV ditemukan kerumitan terapeutik terkait dengan koinfeksi HIV dan hepatitis virus serta hepatotoksitas terkait ART (Dore dan Sasadeusz, 2006).

Pola perilaku yang berisiko dan kebersamaan dalam cara penularan mengakibatkan angka koinfeksi yang sangat tinggi pada kelompok tertentu terutama untuk koinfeksi HIV-HCV. HIV mempunyai jalur penularan yang sama seperti HCV dan HBV. HCV terutama menular secara parenteral melalui penggunaan narkoba suntikan dan produk darah yang tidak diskriminasi, dan HBV secara parenteral dan melalui hubungan seksual. Pengguna narkoba suntikan menjadi salah satu dari dua faktor risiko utama untuk infeksi HCV dan faktor risiko besar untuk infeksi HIV (Dore dan Sasadeusz, 2006).

Dore dan Sasadeusz (2006) menyatakan koinfeksi dengan HIV secara bermakna memperburuk prognosis penyakit hati terkait HCV. Hepatitis C kronis dapat mengarah ke sirosis, penyakit hati dekomensasi (PHD) dan karsinoma hepatoseluler, yang dikaitkan dengan mortalitas yang tinggi. Studi kohort di Swiss menyatakan resiko perkembangan HIV menjadi AIDS atau kematian meningkat pada mereka koinfeksi HIV-HCV (*hazard ratio* 1,7;95% CI:1,26-2,30), orang dengan HCV kurang mungkin mencapai peningkatan sedikitnya 50 sel/mm<sup>3</sup> CD4 setelah satu tahun menggunakan ART. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan di AS yang menunjukkan tidak ada perbedaan antara mereka yang HIV saja dan yang koinfeksi HIV-HCV bila dikaitkan dengan kejadian AIDS, kematian atau perubahan pada jumlah CD4 setelah beberapa waktu terapi ARV

Pada penelitian ini terdapat 13,4% pasien yang mengalami koinfeksi HIV-HCV, dan 0,9% pasien yang koinfeksi HIV-HBV. Presentase koinfeksi dengan

HCV lebih tinggi dibanding koinfeksi dengan HBV karena berhubungan dengan prosentase penularan, dimana penularan melalui penggunaan bersama jarum suntik / *injecting drugs use* (IDU) pada pemakai Napza sebesar 85,1% dan 11,6% penularan HIV melalui kontak seksual.

Kenaikan CD4 dari pasien yang telah menggunakan ARV pada pasien yang HIV dan koinfeksi HIV-HCV secara deskriptif tidak memperlihatkan perbedaan, baik pasien yang koinfeksi HIV-HCV maupun pasien yang HIV saja dapat mencapai kenaikan CD4 sampai 50 sel/mm<sup>3</sup> dalam waktu 3 sampai 4 bulan terapi ARV.

Kejadian hepatotoksik (peningkatan AST dan ALT) karena penggunaan ARV (nevirapin) terjadi pada 8,5% pasien koinfeksi HIV-HCV dan 4,7% HIV yang tidak mengalami koinfeksi dengan hepatitis virus. Efek hepatotoksik ARV dapat terjadi baik pada pasien yang koinfeksi dengan hepatitis maupun yang tidak koinfeksi, dengan presentase lebih besar pada pasien dengan koinfeksi HIV-HCV.

#### **4.5. Memulai ARV**

Prosedur memulai ARV di Rumah Sakit Dr.H. Marzoeqi Mahdi-Bogor sesuai dengan Pedoman Nasional tahun 2007, dimana keputusan untuk memulai terapi ARV didasarkan pada pemeriksaan klinis dan imunologis. Terapi ARV dianjurkan pada pasien dengan infeksi oportunistik stadium 3 dan 4 dan pasien dengan hitung CD4 < 350 sel/mm<sup>3</sup>. Pasien akan mendapatkan konseling pra tes pada unit layanan konseling dan pemeriksaan sukarela (*Voluntary Counseling and Testing/ VCT*) serta konseling kepatuhan untuk memastikan kesiapan pasien memulai terapi ARV serta pemahaman dan tanggung jawab selanjutnya (meliputi: kegunaan dan manfaat terapi, toksisitas yang mungkin timbul, terapi seumur hidup, kepatuhan (*adherence*), dll). Keputusan untuk terapi ARV diserahkan pada kesediaan dan kesanggupan pasien untuk menjalani terapi setelah diberikan konseling VCT dan konseling kepatuhan.

Terapi ARV akan dimulai apabila infeksi oportunistik sudah diobati, kecuali untuk kelainan kulit (seperti psoriasis, PPE, dermatitis seboroik) dan pasien sudah menyetujui serta menandatangani formulir kepatuhan Lampiran 4. Sebelum terapi

ARV diberikan pasien dianjurkan melakukan pemeriksaan laboratorium untuk fungsi hati (ALT dan AST) dan tes darah lengkap. Hasil laboratorium ini digunakan sebagai acuan untuk memilih kombinasi ARV yang akan diberikan.

Indikasi lain untuk ditawarkan tes HIV adalah adanya infeksi menular seksual, hamil, tuberculosis (TB) aktif, gejala dan tanda lain yang mengarah pada infeksi HIV serta pasien yang beresiko tinggi tertular HIV.

#### **4.6. Pilihan Kombinasi ARV**

Kombinasi obat ARV yang telah ditentukan oleh pemerintah untuk ARV lini pertama adalah dua obat golongan NRTI yaitu lamivudin (3TC), zidovudin (AZT) atau stavudin (d4T) dan satu obat golongan NNRTI yaitu nevirapin (NVP) atau efavirenz (EFV). Pemilihan ARV disesuaikan dengan kondisi pasien berdasarkan pemeriksaan laboratorium darah lengkap dan fungsi hati (ALT dan AST) dan perubahan kombinasi ARV dilakukan bila terjadi reaksi yang tidak diinginkan sesuai dengan ketentuan yang telah ditetapkan dalam Pedoman Nasional Terapi Antiretroviral tahun 2007.

Pilihan obat lini pertama untuk pasien dengan hasil pemeriksaan laboratorium :

- a) Hb, ALT dan AST normal digunakan kombinasi 1 (3TC+AZT+NVP)
- b) ALT dan AST lebih dari normal digunakan kombinasi 2 (3TC+AZT+EVP)
- c) Hb kurang dari normal digunakan kombinasi 3 (3TC+d4T+NVP)
- d) Hb rendah, ALT dan AST lebih dari normal digunakan kombinasi 4 (3TC+d4T+EVP).

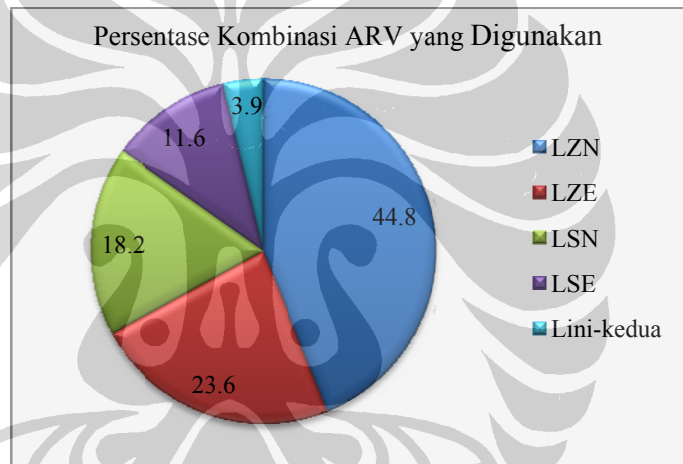
Pasien yang mengalami infeksi oportunistik tuberculosis dengan stadium klinis kurang baik (stadium klinis tingkat 3 atau 4 atau  $CD4 < 350 \text{ sel/mm}^3$ ) yang perlu segera melakukan terapi ARV bersama dengan obat tuberculosis, dipilih paduan ARV yang mengandung efavirenz dan paduan yang mengandung nevirapin hanya digunakan bila tidak ada alternatif pilihan obat lain.

Terapi diberikan pada pasien sesuai dengan kondisi pasien selama 14 hari, untuk memonitor kemungkinan timbulnya efek samping (efek yang tidak diinginkan) dari kombinasi obat yang digunakan. Bila efek yang timbul

membahayakan dilakukan penggantian kombinasi ARV, zidovudin diganti dengan stavudin atau sebaliknya, bila pasien tidak cocok dengan zidovudin dan stavudin dapat diganti dengan tenofir disoproxil fumarat atau abacavir, nevirapin dengan efavirenz atau sebaliknya dan lamivudin dengan emtricitabin.

Berdasarkan pada kondisi pasien, terjadinya efek samping dan timbulnya resistensi, dari 335 pasien yang menggunakan ARV terdapat 9 kombinasi obat yang digunakan terdiri dari 4 kombinasi lini-pertama, dan 5 kombinasi lain lini-kedua.

Persentase empat kombinasi obat lini-pertama dan kombinasi lini-kedua dapat dilihat pada grafik di bawah ini:



Gambar 4.3. Grafik persentase kombinasi ARV yang digunakan

Kombinasi lini-kedua yang digunakan yaitu Lamivudin+Lopinavir + Tenofir, Lamivudin + Tenofir + Efavirenz, Lamivudin + Stavudin + Lopinavir, Lamivudin + Zidovudin +Lopinavir, Lamivudin+Zidovudin+Tenofir.

Kombinasi yang paling banyak digunakan adalah Lamivudin+Zidovudin+Nevirapin karena kombinasi ini merupakan kombinasi pilihan pertama yang ditetapkan oleh Pemerintah untuk pasien yang tidak mempunyai kelainan fungsi hati dan darah.

Lamivudin merupakan pilihan pertama golongan NRTI karena memiliki profil yang aman, efektif untuk terapi hepatitis B, tersedia dan mudah didapat, termasuk dalam kombinasi yang tetap (Depkes, 2007). Pilihan obat kedua dari



golongan NRTI adalah zidovudin (AZT) karena efek samping (sakit kepala, dan mual pada awal terapi) umumnya mudah ditoleransi, jarang menimbulkan komplikasi metabolik seperti asidosis laktat seperti stavudin, tetapi dapat menimbulkan anemia berat dan netropenia sehingga diperlukan pemantauan kadar haemoglobin. Stavudin digunakan sebagai pengganti zidovudin untuk pasien yang dengan Hb rendah, atau pasien yang mengalami anemia atau netropenia karena zidovudin. Stavudin dipilih sebagai pengganti zidovudin dari golongan NRTI karena sangat efektif, murah dan mudah didapat, sedikit memerlukan pemantauan laboratorium, walaupun hampir selalu terkait dengan efek samping asidosis laktat, lipodistrofi dan neuropati perifer (Depkes, 2007).

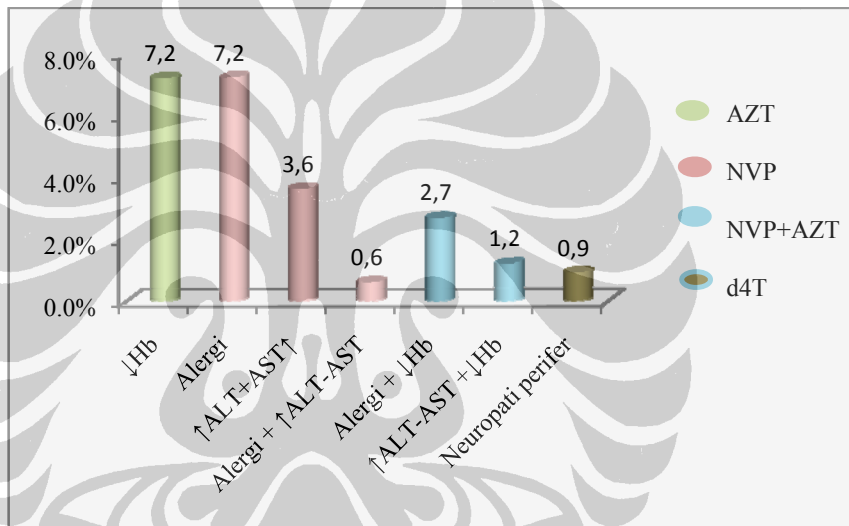
Pilihan obat dari golongan NNRTI adalah nevirapin karena tersedia, mudah diperoleh dan lebih murah dari efavirenz, tetapi sering menimbulkan ruam kulit ringan sampai berat yang mengancam jiwa, termasuk sindrom Stevens-Johnson, berpotensi menimbulkan hepatotoksik berat yang mengancam jiwa terutama pada perempuan dengan  $CD4 > 250 \text{ sel/mm}^3$ . Sedangkan efavirenz digunakan sebagai pengganti nevirapin pada pasien yang mengalami gangguan fungsi hati, pada ko-infeksi TB-HIV yang menggunakan rifampisin atau pasien yang mengalami ruam kulit atau kelainan fungsi hati karena pemakaian nevirapin. Walaupun efek yang tidak diinginkan dari efavirenz lebih mudah ditoleransi dari pada nevirapin tetapi karena efavirenz lebih mahal, sehingga yang menjadi pilihan untuk golongan NNRTI adalah nevirapin (Depkes, 2007).

#### **4.7. *Drug Related Problem (DRP)***

##### **4.7.1. *ADR (Adverse Drug Reaction)***

Monitoring terapi harus dilakukan secara periodik setelah mulai terapi antiretroviral. Salah satu monitoring yang perlu dilakukan adalah monitoring efek samping obat untuk memantau timbulnya efek samping yang tidak diinginkan pada penggunaan obat antiretroviral, sehingga dapat diatasi dengan pemberian obat-obatan atau penghentian/penggantian terapi bila timbul toksisitas yang membahayakan (Depkes, 2006). Efek merugikan telah banyak dilaporkan dari semua obat ARV dan menjadi salah satu alasan kebanyakan pasien mengganti atau menghentikan terapi (WHO, 2008).

Pada penelitian ini pasien yang mengalami ADR dan mengganti kombinasi terapi sebanyak 23,4% (n=335), meliputi ADR dari nevirapin dengan gejala klinik yang timbul berupa ruam, merah, gatal-gatal (alergi) dan timbulnya gangguan fungsi hati berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium dengan terjadinya peningkatan AST dan ALT. ADR dari zidovudin berupa anemia yang diperkuat dengan hasil laboratorium dimana terjadi penurunan Hb. Dan pasien yang mengalami ADR dua obat yaitu nevirapin dan zidovudin dengan gejala yang timbul anemia dan ruam atau anemia dan gangguan fungsi hati. Neuropati perifer juga terjadi pada 0,9% pasien yang menggunakan stavudin.



Gambar 4.4. Grafik persentase kejadian ADR dari antiretroviral

ADR paling sering terjadi pada minggu kedua (antara hari ke 8 sampai hari ke 14), ADR paling cepat terjadi dalam waktu 1 hari dengan gejala klinik ruam, merah dan gatal-gatal dari nevirapin, dan paling lama dalam waktu 279 hari yaitu anemia karena penggunaan zidovudin. Waktu mulai terjadinya ADR dari tiap obat bervariasi, ADR dari :

- Nevirapin : ✓ Ruam dan gatal-gatal terjadi dalam waktu 1- 65 hari  
                   ✓ Peningkatan ALT dan AST terjadi dalam waktu 6-156 hari
- Zidovudin : Anemia terjadi dalam waktu 7-279

Zidovudin menghambat sintesis DNA pada proses pembentukan sel-sel darah (eritropoesis) menyebabkan anemia megaloblastik. Obat-obat yang

menginduksi enzim-enzim sitokrom P450 dapat meningkatkan kejadian hepatotoksik, sedangkan reaksi ruam dan gatal merupakan reaksi hipersensitif yang berhubungan dengan status sistem imun (Lee, 2006). Nevirapin menginduksi sitokrom P 450 sehingga dapat menyebabkan hepatotoksik dan penurunan sistem imun pada penderita HIV/AIDS dapat mengembangkan kejadian hipersensitifitas kulit berupa ruam (rash) dan gatal.

Anemia bisa terjadi karena ADR dari zidovudin atau bisa juga terjadi karena infeksi dari HIV sendiri. Orang dengan HIV lanjut sering mengalami anemia karena tubuhnya tidak lagi (karena berbagai alasan) memproduksi hormon yang dibutuhkan untuk merangsang produksi sel darah merah. Untuk memastikan anemia yang disebabkan ADR dari zidovudin diperlukan pemeriksaan darah lebih lanjut dengan melihat bentuk dan ukuran eritrosit darahnya. Karena zidovudin menghambat sintesis DNA pada proses pembentukan sel-sel darah (eritropoesis), sehingga anemia yang ditimbulkan adalah anemia megaloblastik.

Perubahan kombinasi ARV yang digunakan pasien juga terjadi di beberapa negara lain diantaranya di 2 kota di Tanzania antara 2005-2006 pada 12,4% (n=932) pasien dan 44% (n=542) pasien karena terjadi skin rash (ruam kulit) akibat pemakaian nevirapin. Waktu terjadinya ruam kulit kurang dari 2 minggu, dan tidak ada perbedaan konsentrasi plasma nevirapin antara yang mengalami ruam kulit dengan yang tidak mengalami ruam kulit (Minzi, 2009).

ADR paling banyak terjadi pada pasien yang menggunakan nevirapin, 10,5% pasien mengalami ruam kulit (alergi) dan 4,8% pasien mengalami gangguan fungsi hati. Knobel (2008) menyatakan bahwa penggunaan nevirapin harus berhati-hati karena menyebabkan ruam kulit pada 6,56% pasien dengan CD4 > 250 sel/mm<sup>3</sup> untuk perempuan dan > 400 sel/mm<sup>3</sup> untuk laki laki dan 14,81% pada pasien dengan CD4 < 250 sel/mm<sup>3</sup> pada perempuan dan < 400 sel/mm<sup>3</sup> pada laki-laki. Menyebabkan hepatotoksik pada 4,92% pasien dengan CD4 > 250 sel/mm<sup>3</sup> untuk perempuan dan > 400 sel/mm<sup>3</sup> untuk laki laki dan 6,17% pada pasien dengan CD4 < 250 sel/mm<sup>3</sup> pada perempuan dan < 400 sel/mm<sup>3</sup> pada laki-laki.

Pada penelitian ini penurunan haemoglobin (anemia) yang merupakan ADR dari zidovudin terjadi pada 11,1% pasien (n=335). Pada penelitian *double*

*blind* yang dilakukan oleh Richman DD et al (1987) dengan kontrol plasebo dari 282 pasien, dilaporkan anemia dengan Hb 7,5 g/dL terjadi pada pasien yang diberikan AZT dan anemia pada penderita HIV terjadi pada 4% pasien yang diberi plasebo ( $p < 0,0001$ ). Neutropenia ( $500 \text{ sel/mm}^3$ ) terjadi pada 16% pasien yang diberi AZT dan 2% pada pasien yang diberi plasebo. Mual, mialgia, insomnia dan sakit kepala hebat sering dilaporkan pada pasien yang menggunakan zidovudin.

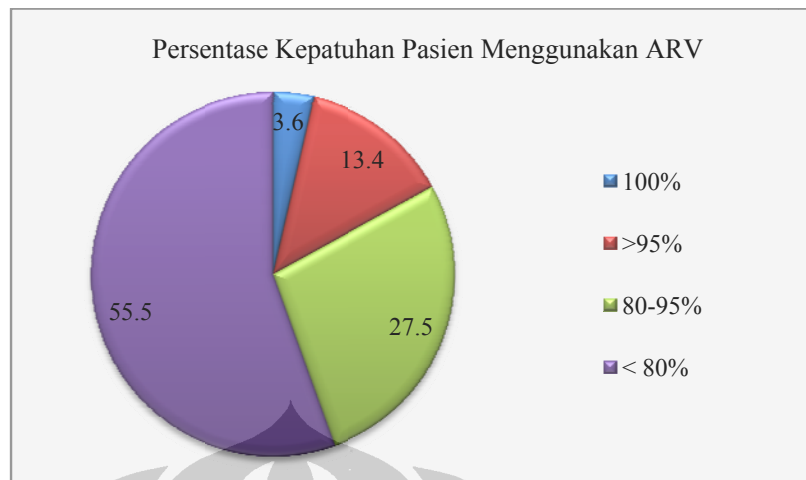
Neuropati perifer pada pasien yang menggunakan stavudin terjadi pada 0,9% pasien ( $n=335$ ). Terjadinya neuropati sensoris ditunjukkan juga pada 49-55% pasien yang menggunakan didanosin (ddl) atau stavudin (d4T) yang umumnya terjadi pada pasien usia  $\geq 40$  tahun dari pada pasien yang lebih muda (Cherry, 2006).

WHO merekomendasikan untuk memilih kombinasi ARV yang cocok digunakan pasien dengan obat lain yang mempunyai profil efikasi dan toksisitas yang lebih baik selain stavudin, untuk menghindari efek yang tidak diinginkan yang berpotensi mengancam jiwa. Pilihan kombinasi ARV untuk memulai pengobatan adalah : AZT+3TC+EFV, AZT+3TC+NVP, TDF+3TC atau FTC+EFV dan TDF+3TC atau FTC+NVP (WHO, 2009).

#### **4.7.2. Kepatuhan (*Adherent*)**

Alasan utama terjadinya kegagalan terapi ARV adalah ketidakpatuhan atau *adherence* yang buruk. Kepatuhan harus selalu dipantau dan dievaluasi secara teratur serta didorong pada setiap kunjungan. Pada penelitian ini kepatuhan dinilai dari kehadiran pasien ke Poli Napza baik untuk periksa dan konsultasi atau bila kondisi pasien sehat, pasien datang untuk mengambil obat tepat waktu. Persentase kepatuhan dihitung setiap 30 hari dengan menghitung selisih tanggal kehadiran pasien untuk mengambil obat pada bulan berikutnya.

Persentase kehadiran setiap bulan dihitung dan dirata-ratakan dari mulai pasien menggunakan ARV sampai penelitian berakhir pada bulan Maret 2010. Persentase kepatuhan pasien dapat dilihat pada grafik di bawah .



Gambar 4.5. Grafik persentase kepatuhan pasien menggunakan ARV

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa untuk mencapai tingkat supresi virus yang optimal setidaknya 90-95% dari semua dosis tidak boleh terlupakan. Tingkat kepatuhan yang lebih rendah dari yang tersebut sering terkait dengan kegagalan virologis (Depkes, 2007). Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Kanada menyatakan bahwa kepatuhan adalah kunci keberhasilan terapi antiretroviral, studi retrospektif yang melibatkan 1.422 pasien selama 40 bulan, dengan rata-rata usia pasien 37 tahun, CD4 rata-rata 270 sel/mm<sup>3</sup> dan viral load rata-rata 120.000 kopi. Angka kematian pasien dengan kepatuhan minimal 75% dan mulai terapi sebelum CD4 menjadi 200 sel/mm<sup>3</sup> adalah 7%, sebaliknya angka kematian lebih tinggi secara bermakna (15,2%) untuk pasien yang mulai terapi ARV dengan jumlah CD4/ viral load serupa tetapi kepatuhannya di bawah 75% . Angka kematian pasien yang tidak patuh dengan jumlah CD4 350 sel/mm<sup>3</sup> atau lebih adalah serupa dengan pasien tidak patuh dengan jumlah CD4 awal 200 sel/mm<sup>3</sup> (Wood E, 2003).

#### 4.7.3. Interaksi Obat (*Drug Interaction*)

Obat yang berpotensi menyebabkan interaksi dalam penelitian ini adalah obat-obat yang digunakan untuk menangani infeksi oportunistik yang digunakan bersama ARV dalam waktu lama. Sedangkan obat-obat infeksi oportunistik yang digunakan jangka pendek dianggap tidak menimbulkan interaksi yang

berpengaruh terhadap kenaikan CD4 pasien. Selain itu infeksi oportunistik disembuhkan dahulu sebelum terapi ARV dimulai.

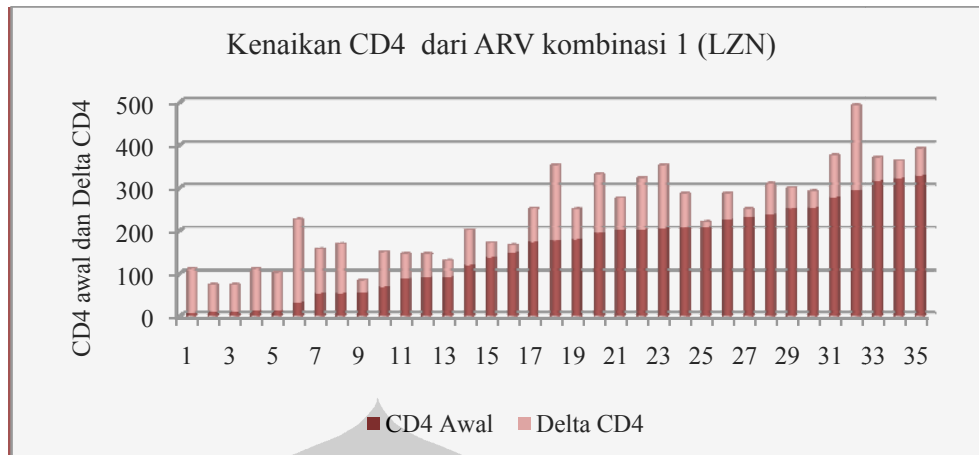
Obat yang dapat berinteraksi dengan ARV dan mempengaruhi kenaikan CD4 adalah obat tuberkulosis karena digunakan bersamaan dengan ARV dalam jangka waktu lama. Kombinasi obat tuberkulosis yang digunakan adalah : rifampisin, ethambutol, isoniazid, pirazinamid. Dari empat kombinasi obat tuberkulosis tersebut yang berpotensi terjadi interaksi adalah rifampisin berinteraksi dengan ARV golongan NNRTI (Nevirapin dan Efavirenz) . Dari total 335 pasien terdapat 7,8% pasien yang menggunakan rifampisin yang berpotensi mengalami interaksi obat antara rifampisin dengan nevirapin dan efavirenz.

#### **4.8. Kenaikan CD4 (Delta CD4)**

Untuk mengetahui pengaruh dan efektivitas tiap kombinasi obat ARV tersebut pemerintah dalam Pedoman Nasional Terapi ARV menganjurkan pemeriksaan CD4 setiap 6 bulan, selain untuk mengetahui respon imunologi dan klinik dari terapi ARV, monitoring ini juga dapat menjadi acuan untuk menilai kegagalan terapi dan indikasi penggantian kombinasi ARV. Guidelines WHO tahun 2008 merekomendasikan monitoring pemeriksaan CD4 lebih cepat yaitu setiap 3-4 bulan. Tim dokter Rumah Sakit Dr.H. Marzoeki Mahdi-Bogor menganjurkan pasien HIV untuk melakukan pemeriksaan CD4 secara teratur setiap 3-4 bulan, terdapat 73 pasien yang telah melakukan evaluasi pemeriksaan CD4 setiap 3-4 bulan yang masuk dalam kriteria inklusi.

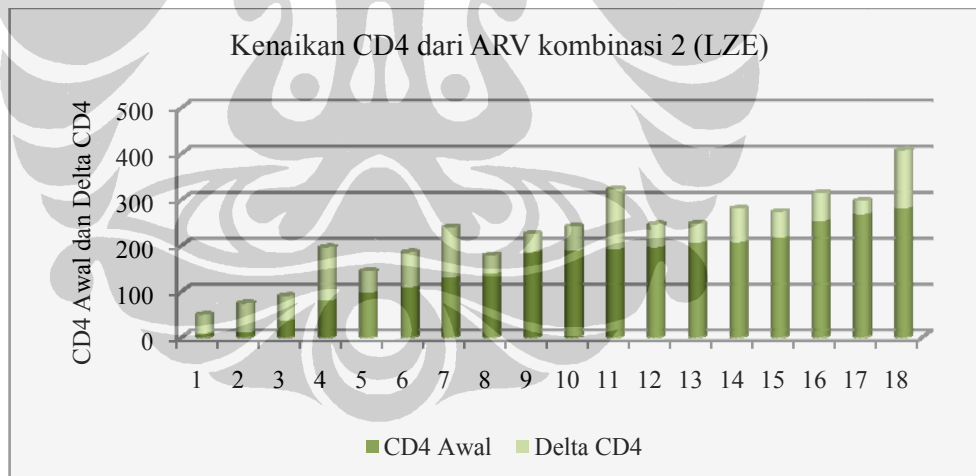
Dari 73 pasien yang masuk kriteria inklusi sebanyak 35 pasien menggunakan kombinasi 1 (AZT+3TC+EFV/LZN), 18 pasien menggunakan kombinasi 2 (AZT+3TC+EFV/LZE), 11 pasien menggunakan kombinasi 3 (d4T+3TC+NVP/LSN) dan 9 pasien menggunakan kombinasi 4 (d4T+3TC+EFV / LSE) .

Kenaikan CD4 dari 35 pasien yang menggunakan kombinasi 1 dengan CD4 awal bervariasi dari 6 sel/mm<sup>3</sup> sampai tertinggi 328 sel/mm<sup>3</sup> terlihat pada grafik di bawah ini. Pasien yang mengalami kenaikan CD4  $\geq$  50 sel/mm<sup>3</sup> sebanyak 74 %.



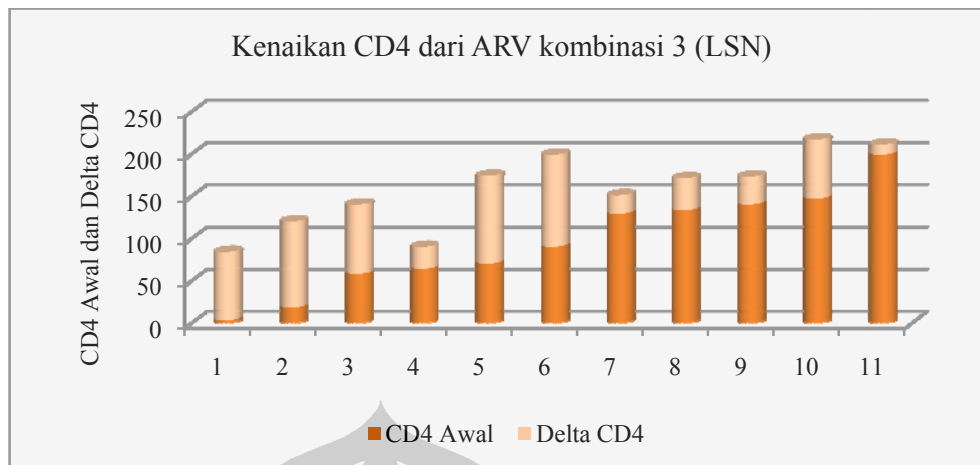
Gambar 4.6. Grafik kenaikan CD4 pasien yang menggunakan ARV kombinasi 1

Kenaikan CD4 dari 18 pasien yang menggunakan kombinasi 2 dengan CD4 awal bervariasi dari 8 sel/mm<sup>3</sup> sampai tertinggi 280 sel/mm<sup>3</sup>, terlihat pada grafik di bawah ini. Pasien yang mengalami kenaikan CD4  $\geq 50$  sel/mm<sup>3</sup> sebanyak 66,6%.



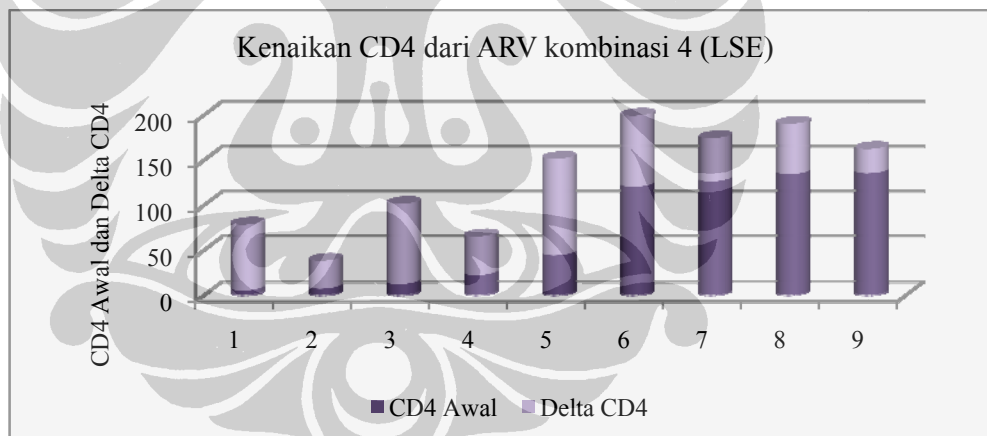
Gambar 4.7. Grafik kenaikan CD4 pasien yang menggunakan ARV kombinasi 2

Kenaikan CD4 dari 11 pasien yang menggunakan kombinasi 3 dengan CD4 awal bervariasi dari 3 sel/mm<sup>3</sup> sampai tertinggi 199 sel/mm<sup>3</sup> terlihat pada grafik di bawah ini. Pasien yang mengalami kenaikan CD4  $\geq 50$  sel/mm<sup>3</sup> sebanyak 54,5%.



Gambar 4.8. Grafik kenaikan CD4 pasien yang menggunakan ARV kombinasi 3

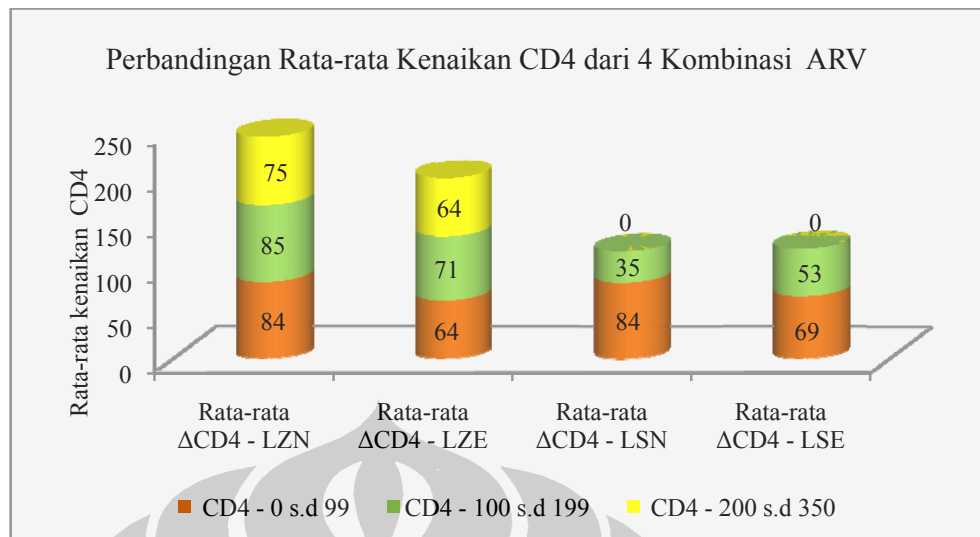
Kenaikan CD4 dari 9 pasien yang menggunakan kombinasi 4 dengan CD4 awal bervariasi dari 5 sel/mm<sup>3</sup> sampai tertinggi 135 sel/mm<sup>3</sup>, terlihat pada grafik di bawah ini. Pasien yang mengalami kenaikan CD4  $\geq 50$  sel/mm<sup>3</sup> sebanyak 55%.



Gambar 4.9. Grafik kenaikan CD4 pasien yang menggunakan ARV kombinasi 4

Kenaikan CD4 dari masing-masing kombinasi ARV dirata-ratakan dan dikelompokkan berdasarkan jumlah CD4 awal, dengan rentang CD4 awal 0-99 sel/mm<sup>3</sup>, 100-199 sel/mm<sup>3</sup>, 200-350 sel/mm<sup>3</sup>. Rata-rata kenaikan CD4 tiap kombinasi ARV dibandingkan dengan hasil perbandingan terlihat pada grafik di bawah.





Gambar 4.10. Grafik perbandingan kenaikan CD4 rata-rata dari 4 kombinasi ARV

Kenaikan CD4 rata-rata dipengaruhi zidovudin atau stavudin dari golongan NRTI dan nevirapin atau efavirenz dari golongan NNRTI, karena lamivudin digunakan pada keempat kombinasi tersebut.

#### Perbandingan zidovudin dengan stavudin

Kenaikan CD4 rata-rata kombinasi ARV dengan dasar :

- Lamivudin-nevirapin (LZN : LSN) pada pasien dengan CD4 awal 0-99 sel/mm<sup>3</sup> menunjukkan kenaikan CD4 rata-rata yang sama (Delta CD4 : 84) , sedangkan untuk CD4 awal 100-200 sel/mm<sup>3</sup> kombinasi yang menggunakan zidovudin (Delta CD4 : 85) menunjukkan kenaikan CD4 rata-rata lebih tinggi dari kombinasi yang menggunakan stavudin (Delta CD4 : 35).
- Lamivudin-efavirenz (LZE : LSE) pada pasien dengan CD4 awal 0-99 sel/mm<sup>3</sup> menunjukkan kenaikan CD4 rata-rata kombinasi yang menggunakan stavudin (Delta CD4 : 69) lebih tinggi dari kombinasi yang menggunakan zidovudin (Delta CD4 : 64), sedangkan untuk CD4 awal >100 sel/mm<sup>3</sup> kombinasi yang menggunakan zidovudin (Delta CD4 : 71) menunjukkan kenaikan CD4 rata-rata lebih tinggi dari kombinasi yang menggunakan stavudin (Delta CD4 : 53).

### Perbandingan nevirapin dengan efavirenz

Kenaikan CD4 rata-rata kombinasi ARV dengan dasar :

- Lamivudin-zidovudin (LZN : LZE) pada semua CD4 awal pasien menunjukkan kenaikan CD4 rata-rata kombinasi yang menggunakan nevirapin lebih tinggi dibanding kombinasi yang menggunakan efavirenz (LZN:LZE untuk CD4 awal 0-99 sel/mm<sup>3</sup> 84:64, CD4 awal 100-199 sel/mm<sup>3</sup> 85:71 dan untuk CD4 awal 200-350 sel/mm<sup>3</sup> 75:64).
- Lamivudin-stavudin (LSN: LSE) pada pasien dengan CD4 awal 0-99 sel/mm<sup>3</sup> menunjukkan kenaikan CD4 rata-rata kombinasi yang menggunakan nevirapin (Delta CD4 : 84) lebih tinggi dibanding kombinasi yang menggunakan efavirenz (Delta CD4 : 69), sedangkan untuk CD4 awal 100-200 sel/mm<sup>3</sup> kombinasi yang menggunakan efavirenz (Delta CD4 : 53) menunjukkan kenaikan CD4 rata-rata lebih tinggi dari kombinasi yang menggunakan nevirapin (Delta CD4 : 35).

#### 4.9. Analisis Statistik Kenaikan CD4

Data kenaikan CD4 pasien diuji homogenitasnya, hasil analisis diperoleh nilai P-Value 0,375 lebih besar dari  $\alpha = 0,05$ , nilai ini menunjukkan bahwa data yang dianalisis berasal dari data yang homogen, sehingga data ini dapat dianalisis dengan uji statistik parametrik.

Korelasi (keeratan hubungan) dari tiap kombinasi ARV terhadap kenaikan CD4 ditentukan dengan menggunakan analisis regresi linier. Keeratan hubungan antar variabel umumnya cukup memadai bila nilai multipel  $R > 0,6$ , sedangkan nilai kurang dari 0,6 dianggap variabel tidak berkorelasi dengan baik (hubungan tidak erat) (Santoso, 1998 dan Uyanto, 2009). Hasil regresi linier dari masing-masing kombinasi adalah sebagai berikut :

- LZN : korelasi sebesar 0,90 dengan persamaan regresi  $Y = 86,7 + 0,96 x$
- LZE : korelasi sebesar 0,11 dengan persamaan regresi  $Y = 129 + 0,12 x$
- LSN : korelasi sebesar 0,79 dengan persamaan regresi  $Y = 99,6 + 0,60 x$
- LSE : korelasi sebesar 0,89 dengan persamaan regresi  $Y = 68,9 + 0,88 x$

Hasil regresi menunjukkan ke empat kombinasi mempunyai korelasi (pengaruh terhadap kenaikan CD4) yang berbeda. Kombinasi LZN, LSN dan LSE menunjukkan korelasi yang erat, hal ini menunjukkan bahwa ke tiga kombinasi ARV tersebut mempunyai pengaruh yang kuat terhadap kenaikan CD4 pasien. Sedangkan kombinasi LZE menunjukkan korelasi yang lemah, hal ini menunjukkan pengaruh LZE yang lemah terhadap kenaikan CD4 pasien. Urutan keeratan hubungan (besarnya pengaruh) dari keempat kombinasi ARV terhadap kenaikan CD4 dari yang kuat ke lemah adalah : LZN– LSE– LSN– LZE.

Untuk mengetahui kebermaknaan dari perbedaan korelasi tersebut, dilakukan analisis statistik menggunakan analisis variant yaitu analisis Anova satu faktor.

Hasil uji Anova diperoleh nilai P-value 0,379, nilai P-value lebih besar dari  $\alpha = 0,05$  yang menunjukkan bahwa perbedaan kenaikan CD4 dari keempat kombinasi ARV tidak signifikan (tidak bermakna).

Sehingga dapat disimpulkan bahwa walaupun terdapat perbedaan kenaikan CD4 dari keempat kombinasi ARV, tetapi secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna. Respon imunologi dengan pemeriksaan CD4 3-4 bulan dari keempat kombinasi ARV tersebut tidak berbeda

Walaupun secara deskriptif dan berdasarkan statistik dengan regresi linier terdapat perbedaan respon imunologi dari keempat kombinasi antiretroviral terhadap kenaikan CD4 pasien, tetapi berdasarkan analisis statistik menggunakan analisis Anova satu faktor, menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna (signifikan) dari keempat kombinasi antiretroviral tersebut. Hal ini disebabkan karena keempat kombinasi mengandung 3 obat dengan mekanisme yang sama karena terdiri dari 2 kombinasi NRTI dan 1 NNRTI. NRTI (*Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors*) bekerja dengan cara menghambat kompetitif *reverse transcriptase* HIV-1 dan dapat bergabung dengan rantai DNA virus yang sedang aktif dan menyebabkan terminasi. NNRTI (*Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) bekerja dengan cara membentuk ikatan langsung pada situs aktif enzim *reverse transcriptase* yang menyebabkan aktivitas polimerase DNA terhambat. Selain itu pasien yang masuk dalam kriteria inklusi

adalah pasien dewasa sehingga profil absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat mempunyai kemiripan.

Keempat kombinasi dapat digunakan pada pasien sesuai dengan kondisi fisiologis tertentu (kelainan fungsi hati, penurunan Hb) dan sebagai alternatif pada pasien yang mengalami ADR dengan salah satu dari kombinasi ARV, karena respon imunologis berdasarkan kenaikan CD4 dengan pemeriksaan 3-4 bulan tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Keberhasilan terapi ARV selain ditentukan oleh perbaikan imunitas berdasarkan penilaian kenaikan CD4 juga ditentukan berdasarkan respon virologis berdasarkan pemeriksaan viral load. WHO menyatakan bahwa tujuan utama dari terapi ARV adalah penekanan virus sampai ditemukan dibawah batas (40-75 kopi/ml). Pada banyak pasien yang patuh terhadap pengobatan ARV dan tidak terjadi resistensi, umumnya virus berhasil ditekan pada 12-24 minggu, walaupun pada beberapa pasien memerlukan waktu yang lebih lama.

Penelitian lain yang membandingkan kombinasi ARV terhadap respon virology dan imunologi diantaranya penelitian dari Thaisheng Li di China, berdasarkan penilaian respon virologis menunjukkan hasil virologi yang hampir sama antara kombinasi yang menggunakan zidovudin dan stavudin. Respon virologi pada penelitian prospektif dari 198 pasien yang menggunakan HAART pada pemeriksaan 52 minggu, berhasil mencapai viral load plasma < 50 kopi/ml pada pasien grup B yang menggunakan NVP+3TC+d4T (n=69) dan grup C menggunakan NVP+AZT+3TC (n=64) dibanding grup A yang menggunakan NVP+AZT+ddl (n=65) berturut-turut 68,2%, 69% vs 39,7%,  $p < 0,001$  (Li, 2008).

Penelitian retrospektif lain yang dilakukan di Uganda menunjukkan efikasi yang signifikan dari kombinasi AZT+3TC+EFV pada pemeriksaan 31 minggu meningkatkan kenaikan CD4<sup>+</sup> T-limfosit rata-rata 183. Supresi virologi (viral load) berhasil tidak terdeteksi pada 88,9% pasien yang diperiksa 11,6 minggu setelah terapi. Kebbba (2004) menyatakan bahwa efavirenz menunjukkan efikasi yang signifikan berdasarkan penilaian imunologis dan virologis. Hasil penelitian

ini berbeda dengan penelitian Kebba, hal ini dapat disebabkan karena jumlah pasien yang sedikit sehingga kurang memberikan informasi yang representatif.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Rahmadini tahun 2006, secara retrospektif di RS Kanker Darmas Jakarta dengan jumlah pasien 198 dan pemeriksaan CD4 bervariasi selama 6-12 bulan, menyatakan bahwa terdapat perbedaan bermakna dari keempat kombinasi ARV terhadap kenaikan CD4 rata-rata pasien. Kombinasi 3TC+d4T+NVP meningkatkan CD4 rata-rata lebih tinggi dibanding dengan tiga kombinasi lainnya (3TC+AZT+NVP, 3TC+AZT+EFV dan 3TC+d4T+EFV). Perbedaan hasil penelitian ini dapat disebabkan karena perbedaan jumlah pasien yang dianalisis dan perbedaan waktu pengukuran CD4. Pada hasil penelitian ini sampel yang diuji lebih sedikit ( $n=73$  pasien), dan waktu pemeriksaan CD4 lebih cepat dengan rentang waktu pengukuran relatif sama yaitu antara 3 sampai 4 bulan, sehingga jumlah obat ARV yang digunakan pasien dari tiap kombinasi ARV relatif sama.

#### **4.10. Faktor-faktor yang mempengaruhi kenaikan CD4**

##### **4.10.1. Umur**

Pada penelitian ini umur pasien yang masuk kriteria inklusi berkisar antara 24 tahun sampai 46 tahun dengan frekuensi yang paling banyak 29 tahun. Berdasarkan hasil uji statistik dengan regresi linier diperoleh nilai multipel R 0,21 ( $< 0,6$ ) dengan persamaan regresi  $Y = 7,88 + 2,05 x$  yang menunjukkan bahwa terdapat korelasi (hubungan) antara umur pasien dengan kenaikan CD4, tetapi korelasi (pengaruhnya) lemah. Nilai korelasi dibawah 0,6 secara statistik dianggap tidak terdapat hubungan antara variabel umur dengan kenaikan CD4.

Hasil penelitian ini menunjukkan kesamaan dengan penelitian sebelumnya dimana usia tidak mempengaruhi kenaikan CD4 pasien. Penelitian yang melibatkan 906 pasien HIV yang menggunakan kombinasi 2 NRTI dengan 1 NNRT menyatakan tidak terdapat perbedaan kenaikan CD4 yang signifikan pada pasien yang berumur  $< 40$  tahun dengan pasien yang berumur  $> 50$  tahun. Pada pemeriksaan CD4 6,12 dan 24 bulan (Greenbaum, 2008).

#### 4.10.2. CD4 Awal

Dalam penelitian ini CD4 awal pasien yang dapat dianalisis untuk keempat kombinasi ARV adalah dari 0-99 sel/mm<sup>3</sup> dan 100-200 sel/mm<sup>3</sup>. Hasil analisis berdasarkan uji regresi linier diperoleh nilai multipel R 0,05 (< 0,6) dengan persamaan regresi  $Y = 74,6 - 0,02 x$  yang menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi (hubungan) antara CD4 awal pasien dengan kenaikan CD4. CD4 awal pasien tidak mempengaruhi peningkatan CD4 pasien dari keempat kombinasi obat yang digunakan pada pemeriksaan 3-4 bulan pada pasien dengan CD4 awal di bawah 200 sel/mm<sup>3</sup>.

Beberapa penelitian sebelumnya banyak yang menyatakan bahwa CD4 awal mempengaruhi kenaikan CD4 pasien. Semakin tinggi CD4 Odha (orang dengan HIV AIDS) ketika memulai pengobatan HIV semakin tinggi jumlah CD4 mereka (Evans, 2007). Pasien yang memulai terapi dengan jumlah CD4 kurang dari 200 cel/mm<sup>3</sup> hampir mendekati dua kali (HR:1,9) kegagalan pengobatan dibandingkan dengan pasien yang memulai terapi dengan CD4 lebih dari 200 cel/mm<sup>3</sup> (Robbin, 2007). Dimana respon yang cukup dari pasien yang mendapat terapi ARV didefinisikan sebagai peningkatan CD4 antara 50-150 sel/mm<sup>3</sup> pertahun, dengan respon cepat pada 3 bulan pertama pengobatan (WHO, 2009).

Pada penelitian ini berdasarkan uji statistik dengan regresi linier, CD4 awal pasien tidak berpengaruh terhadap kenaikan CD4. Hal ini disebabkan karena keterbatasan jumlah sampel sehingga CD4 awal yang dibandingkan untuk keempat kombinasi ARV adalah CD4 awal di bawah 200 sel/mm<sup>3</sup>, sedangkan penelitian lain membandingkan CD4 awal di bawah dan di atas 200 sel/mm<sup>3</sup> dan 350 sel/mm<sup>3</sup>.

#### 4.10.3. Infeksi Oportunistik

Berdasarkan hasil uji statistik dengan regresi linier diperoleh nilai multipel R 0,13 (< 0,6) dengan persamaan regresi  $Y = 2,96 x + 65,6$  yang menunjukkan bahwa terdapat korelasi (hubungan) antara infeksi oportunistik dengan kenaikan CD4, tetapi korelasi (pengaruhnya) lemah. Nilai korelasi dibawah 0,6 secara statistik dianggap tidak terdapat hubungan antara variabel jumlah infeksi oportunistik dengan kenaikan CD4.

Jumlah infeksi oportunistik yang dialami pasien menunjukkan korelasi yang lemah terhadap kenaikan CD4, hal ini disebabkan karena infeksi oportunistik disembuhkan dulu sebelum mulai terapi ARV, sehingga infeksi oportunistik pada pasien tidak banyak mempengaruhi kenaikan CD4 pasien. Berdasarkan Pedoman Nasional tahun 2007, pada pasien dengan infeksi oportunistik aktif, jangan memulai terapi ARV bila masih terdapat IO yang aktif. Pada dasarnya IO harus diobati atau diredakan dulu, kecuali *Mycobacterium avium virus* (MAC), dimana terapi ARV merupakan pilihan yang lebih baik, terutama apabila terapi spesifik untuk MAC tidak tersedia. Pada pasien inklusi dari penelitian ini tidak ditemukan pasien yang menderita infeksi oportunistik MAC sehingga kenaikan CD4 pasien sebagai respon dari penggunaan ARV tidak dipengaruhi oleh infeksi oportunistik.

#### 4.10.4. Interaksi Obat

Interaksi obat dapat terjadi pada penggunaan obat bersama antara ARV dengan obat-obat untuk meredakan infeksi oportunistik yang berpotensi mempengaruhi kenaikan CD4 pasien.

Infeksi oportunistik yang umumnya terjadi selama pasien menggunakan ARV adalah kandidiasis oral, karena kandidiasis oral dapat terjadi pada pasien dengan  $CD4 > 500 \text{ sel/mm}^3$  (Gallant, 2006). Pada beberapa pasien interaksi dapat terjadi antara ARV dengan obat kandidiasis oral. Obat kandidiasis oral yang digunakan adalah nistatin, efek kerja nistatin adalah lokal dan penggunaan nistatin peroral tidak diabsorpsi dalam saluran gastrointestinal, sehingga tidak terjadi interaksi obat dengan obat Antiretroviral. Pada beberapa kasus kandidiasis esophageal obat yang digunakan adalah flukonazol, efek kerja flukonazol sistemik, pada rute pemberian peroral menghasilkan bioavailabilitas yang bagus. Interaksi obat jarang terjadi karena efeknya paling rendah terhadap enzim-enzim mikrosomal hati dibanding golongan *azole* yang lain (Katzung, 2004).

Beberapa literatur menunjukkan adanya interaksi obat antara flukonazol dengan obat-obat antiretroviral, diantaranya interaksi antara :

- Flukonazol 400 mg 4 kali sehari dengan zidovudin 200 mg 2 kali sehari, flukonazol menghambat CYP3A4 yang menyebabkan peningkatan AUC (*area under curve*) 74%, Cmax (konsentrasi maksimum plasma) 84% dan

$t_{1/2}$  128% dari zidovudin, diperlukan monitoring hitung darah selama terapi zidovudin dengan flukonazole diberikan bersamaan.

- Flukonazol 200 mg 4 kali sehari dengan stavudin 40 mg 2 kali sehari selama 7 hari, flukonazole menghambat absorpsi stavudin menyebabkan penurunan  $C_{max}$  sampai 35%.
- Flukonazol 200 mg 4 kali sehari dengan efavirenz 400 mg selama 7 hari, flukonazol menghambat CYP3A4 yang menyebabkan peningkatan 16% AUC efavirenz.
- Flukonazol dengan nevirapin 500 mg tiga kali sehari, flukonazole menghambat CYP2C19, menyebabkan penurunan 26-27% kliren nevirapin, memerlukan penyesuaian dosis (de Maat, 2003).

Pada penelitian ini pasien inklusi yang menggunakan ARV dan mengalami kandidiasis oral menggunakan nistatin, sehingga tidak ada interaksi obat yang mempengaruhi kenaikan CD4.

Interaksi obat paling berpotensi terjadi pada penggunaan obat bersama antara ARV dengan obat infeksi oportunistik yang digunakan bersama dengan obat antiretroviral dalam jangka lama yaitu obat tuberkulosis, sehingga obat tuberkulosis berpotensi mempengaruhi kenaikan CD4. Kombinasi obat tuberkulosis yang digunakan adalah : rifampisin, ethambutol, isoniazid, pirazinamid. Obat tuberkulosis yang dapat berinteraksi dengan ARV adalah rifampisin. Interaksi antara:

- Rifampisin 800 mg 4 kali sehari selama 14 hari dengan zidovudin 200 mg 3 kali sehari selama 14 hari, rifampisin menginduksi glukuronidasi dan aminasi, menyebabkan penurunan 47% AUC dan 43%  $C_{max}$  zidovudin, tetapi tidak diperlukan penyesuaian dosis (de Maat, 2003).
- Rifampisin 600 mg 4 kali sehari dengan efavirenz 600 mg, rifampisin dan efavirenz menginduksi CYP3A, yang menyebabkan penurunan 13% AUC dan 14%  $C_{max}$  dari efavirenz (de Maat, 2003). Penurunan 26% AUC dilaporkan pada penggunaan bersama rifampisin dengan efavirenz, tetapi penyesuaian dosis tidak diperlukan mengingat efek yang tidak diinginkan dari efavirenz. Dan berdasarkan penelitian di Thai pada pasien yang diberi obat bersamaan antara rifampisin dengan 600 mg efavirenz dibanding dengan yang



menerima 800 mg efavirenz menunjukkan *outcome* virologi yang sama. (Stokley, 2008).

- Rifampisin 600 mg selama 7 hari dengan nevirapin, rifampisin menginduksi CYP3A, yang menyebabkan penurunan 82% AUC dan 76% Cmax dari nevirapin dan dapat terjadi peningkatan rifampisin, sehingga diperlukan penyesuaian dosis (de Maat, 2003). Pemberian bersama nevirapin 200 mg 2 kali sehari dengan rifampisin 450 mg/ 600 mg perhari menyebabkan penurunan AUC nevirapin 46% dan 53%. Beberapa industri obat menyarankan untuk tidak menggunakan rifampisin dengan nevirapin secara bersamaan. Pada 7 pasien yang mengalami penurunan kadar di bawah range terapeutik (3 mikrogram/ml), peningkatan dosis nevirapin sampai 300 mg 2 kali sehari selama 2 minggu meningkatkan kadar sampai di atas range terapeutik pada semua pasien dengan tidak meningkatkan efek yang tidak diinginkan. Penggunaan bersama nevirapin dengan rifampisin dapat diberikan hanya bila tidak ada alternatif pengobatan lain.

Secara deskriptif terdapat perbedaan kenaikan antara yang menggunakan rifampisin dengan yang tidak menggunakan rifampisin. Pasien yang menggunakan rifampisin menunjukkan kenaikan CD4 rendah (di bawah 50 sel/mm<sup>3</sup>) dibanding dengan pasien yang tidak menggunakan rifampisin. Kenaikan CD4 di atas 50 sel/mm<sup>3</sup> sebanyak 73% (n=66) pada pasien yang tidak menggunakan rifampisin dan 28% (n=7) terjadi pada pasien yang menggunakan rifampisin. Sehingga pasien yang mengalami infeksi oportunistik tuberkulosis dan menggunakan rifampisin perlu dimonitor jumlah CD4 lebih ketat dengan rentang waktu pemeriksaan CD4 lebih pendek, terutama pasien yang menggunakan nevirapin.

Untuk mengetahui kebermaknaan dari perbedaan kenaikan CD4 dari pasien yang menggunakan rifampisin dengan yang tidak menggunakan rifampisin, maka dilakukan analisis Anova satu faktor. Berdasarkan hasil uji statistik Anova dengan membandingkan pasien yang tidak menggunakan rifampisin dan yang menggunakan rifampisin diperoleh hasil  $F=1,552$  dengan  $P\text{-value } 0,216$ , nilai ini lebih besar dari  $\alpha = 0,01$ . Hal ini menunjukkan bahwa kenaikan CD4 tidak

dipengaruhi oleh interaksi antara ARV terutama nevirapin dan evafirenz dengan rifampisin.

#### **4.10.5. Lama Pengobatan**

Hasil analisis berdasarkan uji regresi linier diperoleh nilai multipel R 0,05 ( $< 0,6$ ) dengan persamaan regresi  $Y = 74,4 - 0,22 x$  yang menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi (hubungan) antara lama pengobatan pasien dalam terapi ARV dengan kenaikan CD4.

Berdasarkan WHO (2007) kenaikan CD4 pasien cukup signifikan pada 3-4 bulan pertama terapi ARV. Berdasarkan uji statistik dengan regresi linier, diperoleh hasil tidak terdapat korelasi antara lama pengobatan dengan kenaikan CD4, hal ini disebabkan karena keterbatasan jumlah pasien dan variasi lama pengobatan.

