



UNIVERSITAS INDONESIA

**KETAHANAN HIDUP SATU TAHUN PASIEN HIV/AIDS
DENGAN PENGOBATAN REGIMEN ARV LINI PERTAMA
BERDASARKAN JUMLAH CD4 SEBELUM PENGOBATAN ARV
DI RSPI PROF.DR. SULIANTI SAROSO TAHUN 2005-2010**

TESIS

**NAMA : NANCY DIAN ANGGRAENI
NPM : 0706307802**

**FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
PROGRAM PASCA SARJANA
DEPOK
JUNI 2010**



UNIVERSITAS INDONESIA

**KETAHANAN HIDUP SATU TAHUN PASIEN HIV/AIDS
DENGAN PENGOBATAN REGIMEN ARV LINI PERTAMA
BERDASARKAN JUMLAH CD4 SEBELUM PENGOBATAN ARV
DI RSPI PROF.DR. SULIANTI SAROSO TAHUN 2005-2010**

TESIS

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister
Epidemiologi**

**NAMA : NANCY DIAN ANGGRAENI
NPM : 0706307802**

**FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
PROGRAM STUDI EPIDEMIOLOGI
KEKHUSUSAN EPIDEMIOLOGI KLINIK
DEPOK
JUNI 2010**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

**Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.**



Nama : Nancy Dian Anggraeni

NPM : 0706307802

Tanda Tangan:.....

Tanggal : 24 Juni 2010

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh:

Nama : Nancy Dian Anggraeni
NPM : 0706307802
Program Studi : Epidemiologi
Judul Tesis : Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS Dengan Pengobatan Regimen ARV Lini Pertama Berdasarkan Jumlah CD4 Sebelum Pengobatan ARV di RSPI Prof.DR.Sulianti Saroso, Tahun 2005-2010.

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Epidemiologi pada Program Studi Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr.Krisnawati Bantas, M.Kes (.....)
Penguji : Prof.dr.Sudarto Ronoatmodio, SKM, MSc (.....)
Penguji : dr.Yovsyah,M.Kes (.....)
Penguji : dr.Adria Rusli, Sp.P (.....)

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 24 Juni 2010

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Alhamdulillahilahirabil'alamin. Segala puji dan syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini. Penyusunan tesis ini merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan pada Program Pascasarjana di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia.

Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan, dorongan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan tesis, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati saya menyampaikan penghargaan dan ucapan terima kasih yang tulus kepada :

- (1) Ibu dr.Krisnawati Bantas, M.Kes, selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan tesis ini;
- (2) Ibu DR.dr. Ratna Djuwita, MPH, selaku Ketua Departemen Epidemiologi beserta seluruh staf pengajar dan staf administrasi yang telah banyak membantu saya selama mengikuti pendidikan sampai menyelesaikan tesis ini;
- (3) Direktur Utama RSPI Prof.DR.Sulianti Saroso Jakarta, dr.Sardikin, Sp.P(K), MARS, yang telah memberi izin dan kesempatan saya meneliti.
- (4) Ketua Pokja HIV/AIDS RSPI Prof.DR.Sulianti Saroso, serta Pak Rosid, bu Darini, dan petugas pokja HIV/AIDS lainnya, yang telah memberikan masukan dan kemudahan dalam proses pengumpulan data;
- (5) Tim penguji tesis Prof. dr.Sudarto Ronoatmodio,SKM,MSc, dr.Adria Rusli, Sp.P, dan dr.Yovsyah.M.Kes, yang telah meluangkan waktu dan memberi masukan yang berharga selama ujian tesis;
- (6) Ibu dr.Jane, MPH, DHc,dan alhm.drg.Indah Mawarti, MM, yang telah berkenan memberi kesempatan saya untuk bekerja selama mengikuti pendidikan;
- (7) Rekan-rekan seperjuangan Program Magister FKMUI semester genap angkatan tahun 2007/2008 yang selalu memberi semangat;

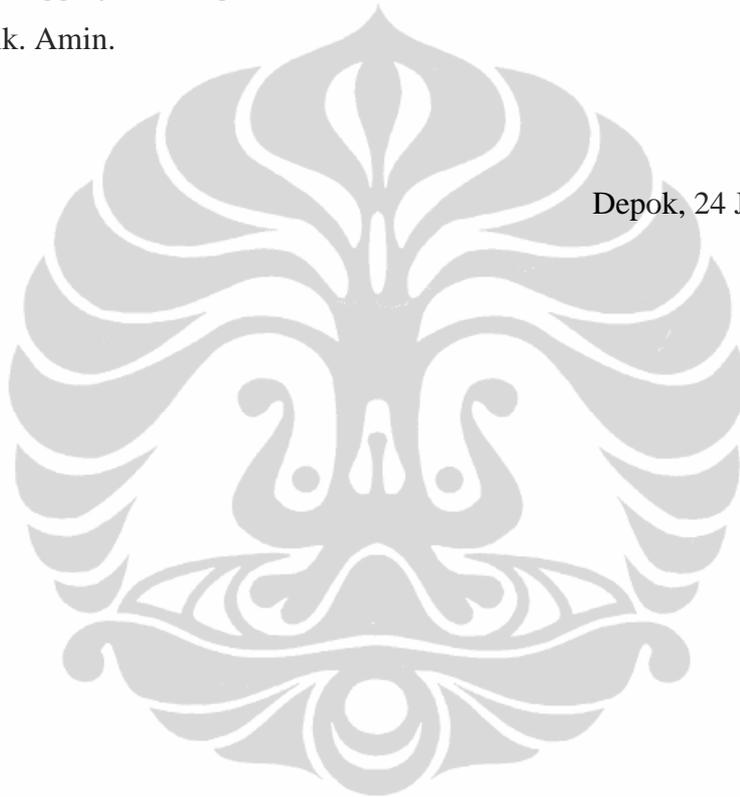
(8) Orang tua tercinta, mertua terkasih, kakak-kakak, adik dan seluruh keluarga, atas segala dukungan dan doanya;

(9) Serta suami tercinta mas Irawan.W.Wibowo, anak-anakku tersayang Nuridzka dan Hanifah, atas segala pengorbanan, kesabaran, kasih sayang, doa, serta dorongan semangat.

Akhir kata, kepada semua pihak yang namanya tidak dapat saya sebutkan satu-persatu, saya mohon maaf dan menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya, semoga Allah SWT membalas kebaikan dengan rahmat yang lebih baik. Amin.

Depok, 24 Juni 2010

Penulis



**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nancy Dian Anggraeni
NPM : 0706307802
Program Studi : Epidemiologi
Kekhususan : Epidemiologi Klinik
Fakultas : Kesehatan Masyarakat
Jenis karya : Tesis

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS Dengan Pengobatan Regimen ARV Lini Pertama Berdasarkan Jumlah CD4 Sebelum Pengobatan ARV di RSPI Prof.DR.Sulianti Saroso, Tahun 2005-2010

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok
Pada tanggal : 24 Juni 2010

Yang menyatakan

(Nancy Dian Anggraeni)

ABSTRAK

Nama : Nancy Dian Anggraeni
Program Studi : Epidemiologi
Judul : Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS Dengan Pengobatan Regimen ARV Lini Pertama Berdasarkan Jumlah CD4 Sebelum Pengobatan ARV di RSPI Prof.DR.Sulianti Saroso, Tahun 2005-2010.

Penyakit HIV/AIDS merupakan masalah kesehatan di Indonesia. Masalah yang berkembang adalah karena angka morbiditas dan mortalitas yang masih tinggi, disebabkan antara lain karena keterlambatan mendapatkan pengobatan *Anti Retroviral* (ARV). Di Indonesia pengobatan ARV umumnya dimulai bila jumlah sel CD4 < 200 sel/mm³ atau bila stadium klinis 3 atau 4. Informasi tentang pengaruh jumlah sel CD4 sebelum pengobatan ARV terhadap ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS berdasarkan kelompok kategori <50 sel/mm³, 50-<200 sel/mm³ dan \geq 200 sel/mm³, saat ini belum tersedia di Indonesia. Untuk mengetahuinya, maka dilakukan penelitian ini.

Desain penelitian kohort retrospektif, dilakukan pengamatan terhadap kematian pada populasi dinamis selama satu tahun (366 hari), dari Januari 2005 hingga Januari 2010. Subjek penelitian 158 pasien HIV/AIDS berusia \geq 15 tahun, naïve dan mendapat regimen ARV lini pertama di RSPI Prof.DR.Sulianti Saroso pada tahun 2005-2010. Prosedur analisis ketahanan hidup menggunakan metode *Kaplan-Meier (product limit)*, analisis bivariat dengan *Log rank test (Mantel cox)* dan analisis multivariat dengan *cox regression / cox proportional hazard model*.

Penelitian ini mendapatkan probabilitas ketahanan hidup keseluruhan satu tahun pasien HIV/AIDS dengan pengobatan regimen ARV lini pertama adalah 0,86 (CI 95% 0,79-0,91). *Incident rate* kematian (*Hazard rate*) kelompok jumlah sel CD4 <50 sel/mm³ adalah 8/10.000 orang hari (29/100 orang tahun), kelompok jumlah sel CD4 50-<200 sel/mm³ adalah 3/10.000 orang hari (11/100 orang tahun) dan kelompok jumlah sel CD4 \geq 200 sel/mm³ adalah 2/10.000 orang hari (7/100 orang tahun). *Hazard Ratio(HR)-adjusted* kelompok jumlah sel CD4 <50 sel/mm³ terhadap kelompok jumlah sel CD4 \geq 200 sel/mm³ adalah 3,4 (p= 0,058 ; CI 95% : 0,96-12,16), *HR-adjusted* kelompok jumlah sel CD4 50-<200 sel/mm³ terhadap kelompok jumlah CD4 \geq 200 sel/mm³ adalah 1,7 (p= 0,48 ; CI 95% : 0,4-7,04). *HR-adjusted* pasien dengan TB 3,57 kali terhadap pasien tanpa TB (p=0,015 ; CI 95% : 1,27-9,99).

Jumlah sel CD4 sebelum pengobatan ARV tidak mempunyai pengaruh secara statistik terhadap ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat regimen ARV lini pertama. Namun penelitian mendapatkan penyakit Tuberkulosis (TB) mempunyai pengaruh secara statistik terhadap ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat regimen ARV lini pertama.

Kata kunci: HIV/AIDS, jumlah sel CD4, pengobatan ARV, ketahanan hidup satu tahun.

ABSTRACT

Name : Nancy Dian Anggraeni
Study Program : Epidemiology
Title : Influence of baseline CD4 cell counts on one year survival of HIV/AIDS patients with first line ARV regimen therapy at RSPI Prof.DR.Sulianti Saroso, in year 2005-2010.

HIV/AIDS disease is one of public health concerns in Indonesia. The growing issues related to high morbidity and mortality rate. This is due to such as lately initiated of Antiretroviral (ARV) therapy. In Indonesia ARV therapy is begun when the CD4 cell counts dropped below 200 cell/mm³ or if clinical stadium fall into 3rd or 4th. Nowadays in Indonesia, Information about the influenced of baseline CD4 cell count to one year survival among patient HIV/AIDS with first line ARV regimen therapy, base on strata <50 cell/mm³, 50-<200 cell/mm³ and \geq 200 cell/mm³ was not available, therefore this research will be conducted.

Study design was retrospective cohort, with one year (366 days) duration of observation to death, in dynamic population from January 2005 to January 2010. The subjects of study were 158 HIV/AIDS patients, with inclusion criteria: \geq 15 years old, naïve, and were treated by first line ARV regimen at RSPI Prof.DR. Sulianti Saroso in year 2005-2010. The procedures of survival analysis used Kaplan-Meier method (product limit), and Log rank test (Mantel cox) for bivariate analysis and cox regression / cox proportional hazard model for multivariat analysis.

The overall of one year survival probability in HIV/AIDS patients with first line ARV regimen therapy was 0,86 (CI 95% 0,79-0,91). Incident rate of death (Hazard rate) in CD4 <50 cell/mm³ group was 8/10.000 persons days (29/100 persons years), in CD4 50-<200 cell/mm³ group was 3/10.000 persons days (11/100 persons years) and in CD4 \geq 200 cell/mm³ group was 2/10.000 persons days (7/100 persons years). The Hazard Ratio(HR)-*adjusted* CD4 <50 cell/mm³ patients compared to CD4 \geq 200 cell/mm³ patients was 3,4 (p= 0,058 ; CI 95% : 0,96-12,16), the HR-*adjusted* CD4 50-<200 cell/mm³ patients compared to CD4 \geq 200 cell/mm³ patients was 1,7 (p= 0,479 ; CI 95% : 0,4-7,04). HR-*adjusted* tuberculosis patients was 3,57 time more risk to death than patients without tuberculosis (p=0,015 ; CI 95% : 1,27-9,99).

This study found that the baseline CD4 cell counts have not significant statistical associated to one year survival of HIV/AIDS patients with first line ARV regimen therapy, after has controlled to other independent variables. But this study found that tuberculosis has significant statistical association to one year survival of HIV/AIDS patients who received first line ARV regimen therapy.

Keywords: HIV/AIDS, CD4 cell counts, treatment ARV, one year survival.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	vi
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
1. PENDAHULUAN	1
1.1.Latar Belakang Masalah.....	1
1.2.Rumusan Masalah.....	5
1.3.Pertanyaan Penelitian.....	6
1.4.Tujuan Penelitian.....	6
1.4.1. Tujuan Umum.....	6
1.4.2. Tujuan Khusus.....	6
1.5.Manfaat Penelitian.....	7
1.6.Ruang Lingkup Penelitian.....	8
2. TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. HIV/AIDS.....	9
2.1.1.Pengertian dan Epidemiologi.....	9
2.1.2.Patogenesis.....	11
2.1.3. Gambaran Klinis Pasien HIV/AIDS.....	13
2.1.4. Pengobatan Pasien HIV/AIDS dengan ARV.....	13
2.1.5. Efek Samping dan Toksisitas ARV.....	15
2.1.6. Mortalitas Pasien HIV/AIDS Pada Pengobatan ARV.....	16
2.2. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Ketahanan Hidup Pasien HIV/AIDS	17
2.2.1. Jumlah CD4.....	17
2.2.2. Plasma HIV-1 RNA (<i>viral load</i>).....	18
2.2.3. Jenis Kelamin.....	19
2.2.4. Cara Penularan.....	19
2.2.5. Usia.....	20
2.2.6. Penyakit Penyerta Hepatitis Virus.....	21
2.2.7. Tuberkulosis.....	22
2.2.8. Adherence.....	22
2.2.9. Status Gizi.....	22
2.3. Kerangka Teori.....	23
3. KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS DAN DEFINISI OPERASIONAL	24
3.1. Kerangka Konsep.....	24

3.2. Hipotesis.....	25
3.3. Definisi Operasional.....	25
4. METODE PENELITIAN.....	29
4.1. Desain Penelitian.....	29
4.2. Populasi dan Sampel Penelitian.....	30
4.2.1. Populasi Target.....	30
4.2.2. Populasi Penelitian.....	31
4.2.3. Sampel Penelitian.....	31
4.2.4. Besar Sampel.....	31
4.3. Tatacara Pengumpulan Data.....	33
4.4. Instrumen Pengumpulan Data.....	34
4.5. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	34
4.6. Teknis dan Analisis Data.....	34
4.6.1. Cara Pengolahan Data.....	34
4.6.2. Analisis Data.....	34
4.6.2.1. Analisis Univariat.....	36
4.6.2.2. Analisis Bivariat.....	36
4.6.2.3. Analisis Multivariat.....	36
4.7. Etika Penelitian.....	38
5. HASIL PENELITIAN.....	39
5.1. Pelaksanaan Penelitian.....	39
5.2. Analisis Deskriptif.....	40
5.3. Analisis Bivariat.....	46
5.3.1. Hubungan Jumlah CD4 Sebelum Pengobatan ARV dengan Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV.....	49
5.3.2. Hubungan Umur dengan Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS.....	51
5.3.3. Hubungan Jenis Kelamin dengan Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS.....	52
5.3.4. Hubungan Tingkat Pendidikan dengan Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS.....	53
5.3.5. Hubungan Cara Penularan dengan Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS.....	54
5.3.6. Hubungan Jenis Regimen ARV dengan Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS.....	55
5.3.7. Hubungan Tuberkulosis dengan Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS.....	56
5.3.8. Hubungan Hepatitis Virus dengan Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS.....	57
5.3.9. Hubungan Adherence dengan Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS.....	58
5.3.10. Uji Multikolinearitas.....	59
5.4. Analisis Multivariat.....	60
5.4.1. Uji Asumsi Proporsional Hazard.....	61
5.4.2. Analisis Cox Regression (Cox Proportional Hazard Model).....	61
5.4.3. Uji Interaksi.....	63

5.4.4. Analisis Multivariat Variabel Kandidat Model.....	63
6. PEMBAHASAN.....	69
6.1. Kekuatan dan Kelemahan Penelitian.....	69
6.1.1. Desain Penelitian.....	69
6.1.2. Sampel Penelitian.....	70
6.2. Validitas Interna.....	71
6.2.1. Validitas Interna Non Causal.....	71
6.2.1.1. Bias.....	74
6.2.1.2. Variasi <i>Chance</i>	73
6.2.2. Validitas Internal (berdasarkan prinsip-prinsip kausal).....	73
6.2.2.1. Kekuatan Hubungan.....	74
6.2.2.2. Konsistensi.....	74
6.2.2.3. Temporalitas.....	75
6.2.2.4. <i>Biological Gradient</i>	75
6.3. Validitas Eksterna.....	75
6.4. Pembahasan Hasil Penelitian.....	75
6.4.1 Hubungan jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV dengan ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS.....	76
6.4.2 Hubungan tuberkulosis dengan ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS.....	78
6.4.3 Hubungan umur dengan ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS.....	79
6.4.4 Hubungan jenis kelamin dengan ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS.....	79
6.4.5 Hubungan tingkat pendidikan dengan ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS.....	80
6.4.6 Hubungan cara penularan dengan ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS.....	81
6.4.7 Hubungan jenis rejimen ARV dengan ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS.....	81
6.4.8 Hubungan hepatitis virus dengan ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS.....	82
6.4.9 Hubungan <i>adherence</i> dengan ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS.....	82
7. KESIMPULAN DAN SARAN.....	84
7.1. Kesimpulan.....	84
7.2. Saran.....	85
7.2.1 Kepada Program Pengendalian Penyakit HIV.....	85
7.2.2 Kepada RSPI Prof.Dr.Sulianti Saroso.....	85
7.2.3 Kepada Peneliti lain.....	85
DAFTAR PUSTAKA.....	87

LAMPIRAN

1. Perhitungan *Power* Penelitian
2. Formulir Pengumpulan Data



DAFTAR GAMBAR

Nomor Gambar	Halaman
Gambar 2.1 ARV lini pertama untuk dewasa dan adolesen.....	13
Gambar 2.2 Kerangka teori ketahanan hidup pada pasien HIV/AIDS.....	23
Gambar 3.1 Skema Kerangka Konsep.....	24
Gambar 4.1 Skema kronologis penelitian ketahanan hidup satu tahun pada pasien HIV/AIDS yang mendapat terapi ARV lini pertama di RSPI-SS, tahun 2005-2010.....	30
Gambar 5.1 Skema Penelitian.....	40
Gambar 5.2. Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat ART lini pertama di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.....	44
Gambar 5.3 Probabilitas (<i>crude</i>) ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.....	50
Gambar 5.4 Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan umur di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.....	52
Gambar 5.5 Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan jenis kelamin di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.....	54
Gambar 5.6 Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan tingkat pendidikan di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.....	55
Gambar 5.7 Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan cara penularan di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.....	57
Gambar 5.8 Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan jenis rejimen ARV di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.....	56
Gambar 5.9 Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan Tuberkulosis di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.....	57
Gambar 5.10 Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan Hepatitis virus di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.....	58
Gambar 5.11 Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan <i>adherence</i> di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.....	59
Gambar 5.12 Probabilitas ketahanan hidup satu tahun (<i>adjusted</i>) berdasarkan jumlah CD4 pada pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.....	67

DAFTAR TABEL

Nomor Tabel	Halaman
Tabel 3.1 Definisi operasional dari variabel independen dan variabel dependen.....	25
Tabel 4.1 Perhitungan besar sampel minimal.....	33
Table 5.1 Distribusi pasien HIV/AIDS yang mendapat ART lini pertama berdasarkan jumlah CD4 di RSPI-SS Jakarta pada tahun 2005-2010.....	41
Tabel 5.2 Distribusi Ketahanan Hidup pasien HIV/AIDS yang mendapat ARV lini pertama di RSPI-SS Jakarta pada tahun 2005-2010.....	43
Tabel 5.3 Ketahanan Hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat ARV lini pertama di RSPI-SS Jakarta pada tahun 2005-2010.....	45
Tabel 5.4 Uji Bivariat variabel independen terhadap ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS naïve yang mendapat ART lini pertama di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.....	47
Tabel 5.5 Probabilitas (<i>crude</i>) ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan jumlah CD4 sebelum mendapat ART di RSPI-SS tahun 2005-2010.....	53
Tabel 5.6 Hasil Uji Multikolinearitas.....	60
Tabel 5.7 Hasil Uji Proporsional <i>Hazard</i>	61
Tabel 5.8 Rekapitulasi hasil uji <i>Cox Regression</i> seluruh variabel independen	62
Tabel 5.9 Uji Interaksi Variabel Independen Utama dan Kovariat.....	63
Tabel 5.10 Analisis <i>Cox Regression</i> kandidat variabel yang masuk dalam model awal.....	65
Tabel 5.11 Hasil Akhir Analisis <i>Cox Regression</i>	66
Tabel 5.12 Probabilitas ketahanan hidup satu tahun (<i>adjusted</i>) berdasarkan jumlah CD4 pada pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.....	68

DAFTAR SINGKATAN

AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ART	<i>Anti Retroviral Treatment</i>
ARV	Anti Retro Viral
AZT	Zidovudine
CD4	<i>Clusters of differentiation 4</i>
d4T	Stavudine
Depkes	Departemen Kesehatan
Ditjen PP&PL Lingkungan	Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit & Penyehatan Lingkungan
EFV	Efavirenz
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IDU	<i>injection Drug User</i>
LFU	<i>Loss to Follow Up</i>
NNRTI	<i>Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor</i>
NRTI	<i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor</i>
NVP	Nevirapine
OAT	Obat Anti Tuberkulosis
ODHA	Orang Dengan HIV/AIDS
PT	Perguruan Tinggi
RSPI-SS	Rumah Sakit Penyakit Infeksi Prof.DR.Sulianti Saroso
SD	Sekolah Dasar
SEARO	<i>South East Asia Regional Office</i>
SMA	Sekolah Menengah Atas
SMP	Sekolah Menengah Pertama
TB	<i>Tuberculosis</i>
UNAIDS	<i>United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
3TC	Lamivudine

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang masalah

Penyakit infeksi HIV dan AIDS masih merupakan masalah kesehatan di dunia demikian pula di Indonesia. Masalah yang berkembang sehubungan dengan penyakit ini adalah karena angka morbiditas dan mortalitas yang masih tinggi, hal ini disebabkan antara lain karena keterlambatan untuk mendapatkan pengobatan *Anti Retroviral* (ARV). Dengan adanya berbagai kemajuan di bidang kedokteran dan farmasi serta upaya pencegahan primer maupun sekunder, *trend* penyakit ini di dunia dari tahun ketahun mulai menunjukkan penurunan.

Menurut WHO, pada akhir tahun 2002 diperkirakan terdapat 42 juta orang dewasa dan anak-anak yang hidup dengan HIV atau AIDS, 28,5 juta (68%) hidup di Sub-Sahara Afrika dan 6 juta (14%) hidup di Asia Selatan dan Asia Tenggara.¹¹

Pada akhir 2006 diperkirakan 39,5 juta orang hidup dengan HIV, sekitar 7,2 juta (18,2%) berada di regional Asia Tenggara. Pada tahun 2006 diperkirakan 4,3 juta jiwa terinfeksi HIV dan setiap hari 11.000 orang menjadi terinfeksi virus ini. Lebih dari 95% dari infeksi baru ini adalah di negara dengan pendapatan rendah dan sedang. Prevalensi HIV di Asia Selatan dan Tenggara adalah 0,7% dan relative cukup rendah dibandingkan di Sub-Sahara (5,7%). Di regional Asia Tenggara pada tahun 2006 terdapat 0,77 juta kasus baru (17,9%), serta sekitar 550.000 orang meninggal akibat AIDS.¹²

Pada November 2009, UNAIDS (*United Nations Programme on HIV/AIDS*) dan WHO menyampaikan *update* tahunan epidemic AIDS, dimana pada akhir tahun 2008, 33,4 juta orang hidup dengan HIV di dunia. Terdapat 2,7 juta infeksi baru dan 2 juta orang meninggal karena HIV, 4 juta orang menerima *Anti Retroviral Treatment* (ART). Secara global

diperkirakan 3 juta orang telah diselamatkan dan hidup lebih lama karena ART.

Di Indonesia pada tahun 2006 diperkirakan 195.000 orang hidup dengan HIV/AIDS. Hasil pemantauan di 25 RS, 11.806 orang pernah mendapat pelayanan HIV, dari 8.084 ODHA yang seharusnya mendapat ARV baru 6.277 orang (77,6%) mendapat ARV dan hanya 520 orang (6,4%) yang mendapat ARV terus-menerus.² Ditjen. PP&PL Depkes RI, melaporkan jumlah kumulatif kasus AIDS di Indonesia hingga bulan Desember tahun 2008 berjumlah 16.110 orang dan kasus HIV berjumlah 6.015 orang.

Melalui program peningkatan jangkauan ART kepada ODHA, WHO menyarankan setiap Negara menyediakan ARV lini pertama yang terdiri dari dua NRTI dan satu NNRTI, dalam jumlah yang cukup. Obat lini kedua hanya digunakan bila ODHA tidak dapat mentoleransi atau gagal dalam pengobatan lini pertama dan hanya disediakan dalam jumlah terbatas di sarana rujukan dengan fasilitas dokter spesialis terlatih.² Berdasarkan Kepmenkes RI No.1190 tahun 2004 tentang Pemberian Obat Gratis disebutkan bahwa obat ARV disediakan gratis oleh pemerintah bagi penderita HIV/AIDS. Dengan adanya kebijakan ini diharapkan akan semakin banyak penderita HIV/AIDS mendapat pengobatan ARV, sehingga angka kesakitan dan kematian pada penderita HIV/AIDS dapat menurun.

RSPI Prof.Dr. Sulianti Saroso sebagai salah satu RS pusat rujukan untuk penyakit HIV/AIDS, telah melayani pasien HIV/AIDS sejak tahun 1995. Jumlah kumulatif ODHA hingga Desember 2009 adalah 2.935 orang, yang mendapat pengobatan ARV sebanyak 1.325 orang (45%). Dari yang mendapat ART, sebanyak 568 orang (42,9%) masih mendapat ART lini pertama, 253 orang (19%) mengalami substitusi obat dan sebanyak 18 orang (1,3%) mendapatkan ART lini kedua.³³

Pengobatan ODHA dengan ARV walaupun tidak menyembuhkan penyakit HIV umumnya dapat menekan replikasi virus HIV hingga minimal

dan dapat menurunkan risiko kematian dan kejadian infeksi oportunistik.^{3,4} Pada daerah yang terbatas sumber dayanya keputusan memulai pengobatan dengan ARV pada ODHA remaja dan dewasa dilakukan berdasarkan pertimbangan klinis dan imunologis yaitu dengan melihat jumlah sel CD4. Pada mulanya pedoman WHO (tahun 2002) untuk pengobatan ARV di daerah dengan sumber daya terbatas (pendapatan rendah dan sedang), merekomendasikan ARV mulai diberikan hanya pada stadium klinis 4 (lanjut) atau jumlah CD4 < 200 sel/mm³. Pedoman ini mengalami reevaluasi pada tahun 2003 dan tahun 2006 WHO merekomendasikan pengobatan ARV sudah mulai dipertimbangkan bila jumlah sel CD4 < 350 sel/mm³.^{4,12} Hingga pada *Rapid Advice ART for HIV Infection in Adult and Adolescence*, November 2009, WHO mengeluarkan rekomendasi kuat agar pengobatan ARV harus dimulai apabila jumlah CD4 di bawah 350, tanpa memandang ada gejala penyakit HIV atau tidak.

Indonesia seperti halnya di beberapa Negara dengan sumber daya terbatas (berpendapatan rendah dan sedang), hingga tahun 2009 masih menggunakan batas jumlah CD4 < 200 sel/mm³ untuk menghitung kebutuhan ARV. RSPI Prof.Dr.Sulianti Saroso sejak tahun 2005 sudah mulai menggunakan batas CD4 < 350 sel/mm³ untuk memulai ART pada pasien HIV/AIDS namun masih dalam jumlah terbatas.

Data dari sejumlah studi kohort menunjukkan perburukan penyakit terjadi lebih banyak pada orang yang memulai pengobatan ART dengan jumlah CD4 kurang dari 200 sel/mm³ daripada orang memulai ART dengan jumlah CD4 diatas jumlah ini.⁴ Hogg,R.S et al. tahun 2001 melaporkan pasien dengan jumlah sel CD4 < 50 sel/mm³ mempunyai risiko kematian 6,67 kali (CI 95% 3,61-12,34) dan pasien dengan CD4 50-199 sel/mm³ mempunyai risiko kematian 3,41 kali (CI 95% 1,93-6,03) dibandingkan pasien yang mempunyai CD4 \leq 200 sel/mm³.²⁹

Di Indonesia umumnya pasien datang berobat ke RS setelah terjadi penurunan imunologi yang sudah berat. Penelitian Suartini, tahun 2008 di

RSKO Jakarta diperoleh 70,8% pasien datang dengan jumlah $CD4 \leq 50$ sel/mm³ dan 29,2% mempunyai jumlah $CD4 > 50$ sel/mm³.⁷ Penelitian Mahdi, tahun 2005 mendapatkan 63,8% pasien AIDS yang mendapat ART di RS Kanker Dharmais mempunyai $CD4 \leq 50$ sel/mm³ dan 36,2% mempunyai $CD4 > 50$ sel/mm³.⁹

Pasien dengan penurunan imunologi yang berat, mempunyai risiko kematian semakin besar. Penelitian Amelia L, tahun 2007 melaporkan pasien AIDS di RSPU Fatmawati Jakarta yang mendapat terapi ARV dan mempunyai jumlah $CD4 \leq 50$ sel/mm³ memiliki risiko kematian 3,79 kali lebih besar dibandingkan yang mempunyai jumlah $CD4 > 50$ sel/mm³ (CI 95% 1,69-8,51 ; p=0,001).⁸ Suartini.S.R, tahun 2008, melaporkan risiko kematian pasien AIDS di RSKO Jakarta yang mempunyai $CD4 \leq 50$ sel/mm³ 2,885 kali lebih besar dibanding pasien yang mempunyai $CD4 > 50$ sel/mm³ (CI 95%.1,481-5,619).⁷

Kematian umumnya lebih banyak terjadi pada tahun pertama pengobatan ARV, dibandingkan tahun-tahun berikutnya. Penelitian kohort *Medecines San Frontieres* (MSF) terhadap lebih dari 6.000 pasien yang diobati dengan d4T+3TC+NVP, didapatkan kematian hampir 70% terjadi pada tiga bulan pertama setelah pemberian ARV. Resiko kematian yang besar ini terutama tampak pada pasien dengan TB *disseminata* (dan infeksi oportunistik berat lainnya) dan pada keadaan hitung sel $CD4 < 50$ sel/mm³ sebelum ART.⁴ Penelitian DART melaporkan bahwa 39 dari 62 kematian (63%) pada kohort lebih dari 1.000 orang dewasa yang di *follow up* hingga dua tahun, terjadi pada enam bulan pertama pengobatan.⁴

Saat ini di Indonesia masih sedikit tersedia informasi tentang pengaruh pengobatan ARV lini pertama pada penderita HIV/AIDS yang mempunyai jumlah $CD4$ sebelum pengobatan ARV berdasarkan pembagian $CD4 < 50$ sel/mm³, $CD 50-<200$ sel/mm³ dan $CD4 \geq 200$ sel/mm³, dalam satu tahun pertama pengobatan ARV. Oleh karena itu peneliti ingin meneliti ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS di RSPI Prof.Dr. Sulianti

Saroso dengan pengobatan ARV lini pertama berdasarkan jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV.

1.2. Perumusan masalah

Virus HIV menyerang sel T dengan penanda CD4. Penurunan limfosit T CD4 yang progresif mencerminkan adanya defisiensi imun. Tanpa diimbangi upaya intervensi dengan pengobatan ARV, maka dari waktu ke waktu jumlah CD4 akan semakin rendah dan membuka peluang infeksi sekunder dan muncul manifestasi klinis AIDS hingga sepsis.⁶ Progresivitas penyakit pada pasien HIV/AIDS dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain faktor usia, genetik, penyakit infeksi lain seperti tuberkulosis dan hepatitis, faktor gizi, status imunologi dan lain-lain.¹²

Ketahanan hidup dan tidak memburuknya kondisi klinis pasien merupakan indikator keberhasilan dari pengobatan ARV pada pasien HIV/AIDS. Waktu yang optimal untuk memulai pengobatan ARV adalah sebelum kondisi pasien menjadi buruk atau sebelum terjadi infeksi oportunistik. Monitoring imunologi dengan jumlah sel CD4 adalah cara ideal untuk mengetahuinya. Batas nilai CD4 yang menunjukkan peningkatan risiko progresivitas klinis penyakit adalah 200 sel/mm³. WHO merekomendasikan pengobatan ARV sudah diberi sebelum jumlah sel CD4 menurun hingga dibawah 200 sel/mm³.^{4,12} Di Indonesia sebagian besar pasien HIV/AIDS datang berobat setelah kondisi CD4 sudah sangat menurun hingga < 50 sel/mm³.

Nasronudin (2007) membagi spectrum klinis penyakit HIV menjadi 6 kategori berdasarkan gambaran klinis dan jumlah CD4: 1) infeksi permulaan (sindrom serokonversi akut); 2) infeksi HIV ringan (CD4 > 500 sel/mm³); 3) infeksi sedang (CD4 200-500 sel/mm³); 4) infeksi berat (CD4 50-200 sel/mm³); 5) infeksi sangat berat (CD4 < 50 sel/mm³); 6) infeksi terminal.⁶

Saat ini di Indonesia, umumnya informasi yang tersedia tentang pengaruh pengobatan ARV hanya berdasarkan strata jumlah CD4 ≤ 50

sel/mm³ dan > 50 sel/mm³. Informasi pengaruh pengobatan ARV lini pertama terhadap ketahanan hidup satu tahun berdasarkan strata jumlah CD4 < 50 sel/mm³, 50-< 200 sel/mm³ dan > 200 sel/mm³ masih belum tersedia. Untuk mengetahui pengaruh jangka pendek pengobatan ARV lini pertama pada pasien yang masuk dalam kategori infeksi sedang (CD4 200-500 sel/mm³), infeksi berat (CD4 50-200 sel/mm³), infeksi sangat berat (CD4 < 50 sel/mm³) ini, maka peneliti akan meneliti pengaruh pengobatan ARV lini pertama terhadap ketahanan hidup satu tahun berdasarkan jumlah sel CD4 sebelum ART pada pasien HIV/AIDS di Rumah Sakit Penyakit Infeksi Prof.Dr. Sulianti Saroso (RSPI-SS) tahun 2005-2010.

1.3. **Pertanyaan penelitian**

“Bagaimana pengaruh jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV terhadap ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan regimen ARV lini pertama di RSPI-SS? “

1.4. **Tujuan penelitian**

Tujuan Umum :

Mengetahui pengaruh jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV terhadap ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS dengan pengobatan regimen ARV lini pertama di RSPI-SS tahun 2005-2010.

Tujuan Khusus :

1. Mengetahui ketahanan hidup satu tahun dan hazard rate, pasien HIV/AIDS dengan pengobatan regimen ARV lini pertama, berdasarkan jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV <50 sel/mm³.
2. Mengetahui ketahanan hidup satu tahun dan hazard rate, pasien HIV/AIDS dengan pengobatan regimen ARV lini pertama, berdasarkan jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV 50-<200 sel/mm³.

3. Mengetahui ketahanan hidup satu tahun dan hazard rate, pasien HIV/AIDS dengan pengobatan regimen ARV lini pertama, berdasarkan jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV ≥ 200 sel/mm³.
4. Mengetahui ketahanan hidup satu tahun dan hazard Ratio, pasien HIV/AIDS dengan pengobatan regimen ARV lini pertama menurut jenis kelamin, umur, tingkat pendidikan, cara penularan, regimen ARV lini pertama, Infeksi TB, infeksi Hepatitis virus, dan *adherence*.
5. Mengetahui ketahanan hidup satu tahun dan hazard Ratio, pasien HIV/AIDS di RSPI-SS dengan pengobatan regimen ARV lini pertama berdasarkan jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV dan setelah variabel lain dikontrol.

1.5. Manfaat penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan akan memberikan manfaat bagi berbagai pihak antara lain :

1. Bagi Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi Program pengendalian penyakit HIV/AIDS terutama untuk mengetahui faktor prognostik/faktor risiko yang dapat meningkatkan/mempengaruhi ketahanan hidup pasien HIV/AIDS pada satu tahun pertama pengobatan ARV lini pertama.

2. Bagi peneliti lain

Data yang terdapat pada penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat baik sebagai bahan informasi maupun sebagai data awal untuk penelitian lebih lanjut yang lebih dalam.

3. Bagi penulis

Bagi peneliti, studi ini menambah wawasan dan pengalaman belajar melakukan penelitian klinis.

1.6. Ruang lingkup

Penelitian ini merupakan penelitian ketahanan hidup satu tahun berdasarkan jumlah CD4 pada pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan regimen ARV lini pertama di RSPI-SS pada tahun 2005 sampai dengan tahun 2010, dengan pendekatan penelitian observasional analitik, dan bersumber dari data sekunder rekam medis HIV-AIDS RSPI-SS. Penelitian dilakukan oleh peneliti pada bulan Januari –Februari 2010.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. HIV/AIDS

2.1.1. Pengertian dan Epidemiologi

Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) merupakan sindroma yang menurunkan daya tahan tubuh yang disebabkan oleh *Human Immunodeficiency Virus (HIV)*. *AIDS* dilaporkan pertama kali di Amerika Serikat pada tahun 1981. Kasus-kasus pertama ditemukan diantara para homoseks, sedangkan virusnya sendiri baru diidentifikasi oleh *Luc Montagnier* dari Perancis pada tahun 1983. Semenjak awal 1980-an tersebut kasus *AIDS* mulai meluas ke Eropa, Amerika Tengah dan Afrika.¹ Pada tahun 2009, *UNAIDS (United Nations Programme on HIV/AIDS)* dan *WHO* menyampaikan *update* tahunan epidemik *AIDS*, dimana pada akhir tahun 2008, 33,4 juta orang hidup dengan *HIV* di dunia. Terdapat 2,7 juta infeksi baru dan 2 juta orang meninggal karena *HIV*.³²

Di Indonesia kasus *HIV* telah dilaporkan Widjanarko dan kawan-kawan pada tahun 1987 dengan ditemukan kasus *HIV* positif sebesar 0,22% pada 8.311 calon tenaga kerja di Indonesia. Pada tahun 2006 diperkirakan 195.000 orang di Indonesia hidup dengan *HIV/AIDS*.² Ditjen.PP & PL Depkes RI, melaporkan jumlah kumulatif kasus *AIDS* di Indonesia hingga bulan Desember tahun 2008 berjumlah 16.110 orang dan kasus *HIV* berjumlah 6.015 orang.³⁵ Angka laporan lebih rendah dari angka estimasi tahun 2006 hal ini mungkin akibat masih rendahnya laporan kasus, karena kendala adanya stigma di masyarakat terhadap penderita *HIV/AIDS*, sehingga penderita tidak datang ke pelayanan kesehatan untuk berobat.

2.1.2. Patogenesis

Infeksi *HIV* terjadi melalui tiga jalur transmisi utama, yaitu transmisi melalui mukosa genital, transmisi langsung ke peredaran darah melalui jarum

suntik, dan transmisi vertikal dari ibu ke janin. Untuk bisa menginfeksi sel, HIV memerlukan reseptor. Reseptor utama untuk HIV adalah molekul CD4 pada permukaan sel pejamu, namun reseptor CD4 saja ternyata tidak cukup. Ada beberapa sel yang tidak mempunyai reseptor CD4, tapi dapat diinfeksi oleh HIV. Diperkirakan ada reseptor lain untuk HIV, yaitu Fc reseptor untuk virion yang diliputi antibodi, dan molekul CD26 yang diperkirakan merupakan koreseptor untuk terjadinya fusi sel dan masuknya virus ke dalam sel. Disamping itu telah ditemukan juga koreseptor kemokin yang mempunyai peranan sangat penting dalam proses masuknya HIV ke dalam sel yaitu CCR5 dan CXCR4.^{36,11}

Mekanisme utama infeksi HIV adalah melalui perlekatan selubung glikoprotein virus gp 120 pada molekul CD4. Molekul ini merupakan reseptor dengan afinitas paling tinggi terhadap protein selubung virus. Partikel HIV yang berikatan dengan molekul CD4 kemudian masuk ke dalam sel hospes melalui fusi antara membran virus dengan membran sel hospes dengan bantuan gp 41 yang terdapat pada permukaan membran virus. Molekul CD4 banyak terdapat pada sel limfosit T helper/ CD4+, namun sel-sel lain seperti makrofag, monosit, sel dendritik, sel langerhans, sel stem hematopoetik dan sel mikrogial dapat juga terinfeksi HIV melalui ingesti kombinasi virus-antibodi atau melalui molekul CD4 yang diekspresikan oleh sel tersebut.³⁷

Sekali virion HIV masuk ke dalam sel, maka enzim yang terdapat dalam nukleoprotein menjadi aktif dan memulai siklus reproduksi virus. Nukleoprotein inti virus menjadi rusak dan genom RNA virus akan ditranskripsi menjadi DNA untai ganda oleh enzim *reverse transcriptase* dan kemudian masuk ke nukleus. Enzim integrase akan mengkatalisa integrasi antara DNA virus dengan DNA genom dari sel hospes. Bentuk DNA integrasi dari HIV disebut provirus, yang mampu bertahan dalam bentuk inaktif selama beberapa bulan atau beberapa tahun tanpa memproduksi virion

baru. Itu sebabnya infeksi HIV pada seseorang dapat bersifat laten dan virus terhindar dari sistem imun hospes.³⁷

Partikel virus yang infeksius akan terbentuk pada saat sel limfosit T teraktivasi. Aktivasi sel T CD4+ yang telah terinfeksi HIV akan mengakibatkan aktivasi *provirus* juga. Aktivasi ini diawali dengan transkripsi gen struktural menjadi mRNA kemudian ditranslasikan menjadi protein virus. Karena protein virus dibentuk dalam sel hospes, maka membran plasma sel hospes akan disisipi oleh glikoprotein virus yaitu gp 41 dan gp 120. RNA virus dan protein *core* kemudian akan membentuk membran dan menggunakan membran plasma sel hospes yang telah dimodifikasi dengan glikoprotein virus, membentuk selubung virus dalam proses yang dikenal sebagai *budding*. Pada beberapa kasus aktivasi *provirus* HIV dan pembentukan partikel virus baru dapat menyebabkan lisisnya sel yang terinfeksi. Selama periode laten, HIV dapat berada dalam bentuk *provirus* yang berintegrasi dengan genom DNA hospes, tanpa mengadakan transkripsi.³⁷

2.1.3. Gambaran klinis pasien HIV/AIDS

Stadium klinis HIV/AIDS saat pertama datang sangat menentukan prognosis dari pengobatan ARV. Semakin berat stadium klinis HIV prognosis semakin buruk.

Pada dewasa stadium klinis adalah sebagai berikut :

Stadium Klinis I :

- Asimtomatik
- Limfadenopati generalisata

Skala fungsional 1 : asimptomatik , aktivitas normal

Stadium Klinis II :

- Berat badan berkurang < 10%
- Menifestasi mukokutaneus ringan (dermatitis seboroik, prurigo, infeksi jamur di kuku, ulserasi oral berulang, kheilitis angularis)

- Herpes zoster dalam 5 tahun terakhir
- Infeksi saluran nafas bagian atas yang berulang (seperti sinusitis bakterialis)

Dan/atau skala fungsional 2 : simptomatik, aktivitas normal

Stadium Klinis III :

- Berat badan berkurang > 10%
- Diare kronik tanpa penyebab yang jelas > 1 bulan
- Demam berkepanjangan tanpa sebab yang jelas, > 1 bulan
- Kandidiasis oral
- *Oral hairy leucoplakia* (OHL)
- TB paru
- Infeksi bacterial berat (mis: pneumonia piomiositis)

Dan/ atau skala fungsional 3 : < 50% dalam masa 1 bulan terakhir terbaring

Stadium Klinis IV :

- HIV *wasting syndrome*
- *Pneumocystis carinii* pneumonia
- Toksoplasmosis otak
- Diare karena kriptosporidiosis > 1 bulan
- Kriptokokosis ekstra paru
- Penyakit *cytomegalo* virus pada satu organ selain hati, limpa atau KGB (contoh: retinitis)
- Infeksi virus herpes simpleks, di mukokutaneus (>1 bulan) atau organ dalam
- Progressive multifocal leucoencephalopathy (PML)
- Mikosis endemic yang menyebar
- Kandidiasis esophagus, trakea, bronki
- Mikobakteriosis atipik, menyebar atau di paru
- Septicemia salmonella non tifoid

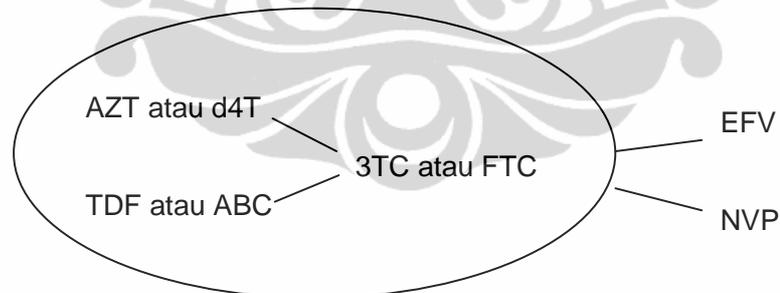
- TB ekstraparu
- Limfoma
- Sarcoma kaposi's
- Ensefalopati HIV

(Ditjen PP&PL-Depkes, 2007)²

2.1.4. Pengobatan pasien HIV/AIDS dengan Anti Retro Viral (ARV)

Pengobatan ARV dapat menekan replikasi virus HIV, sehingga virus HIV dalam bentuk bebas (*viral load*) berkurang sampai tidak terdeteksi lagi. Apabila pengobatan dihentikan, replikasi virus kembali terjadi dan biasanya akan terjadi resistensi terhadap regimen ARV terdahulu sehingga perlu diganti dengan obat kombinasi baru.⁴ Oleh karena itu pengobatan ARV harus dilakukan terus-menerus seumur hidup.

Pedoman WHO tahun 2006 merekomendasikan rejimen lini pertama ARV terdiri atas dua NRTI (*Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*) ditambah salah satu NNRTI (*Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*).⁴



Gambar 2.1 ARV lini pertama untuk dewasa dan adolesen

Sumber : WHO 2006 rev , *ARV Therapy for HIV infection in adults and adolescents : Recommendation for Public Health Approach*

AZT : Zidovudine (*Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*)

d4T : Stavudine (NRTI)

ABC : Abacavir (NRTI)

3TC : Lamivudine (NRTI)

FTC : Emtricitabine (NRTI)

TDF : Tenofovir (*Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors*)

EFV : Efavirenz (*Non- Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*)

NVP : Nevirapine (NNRTI)

Di Indonesia kombinasi rejimen ARV lini pertama yang tersedia yang dipakai secara luas adalah AZT+3TC+NVP, AZT+3TC+EFV, d4T+3TC+NVP dan d4T+3TC+EFV.

Menurut pedoman nasional terapi ARV, Ditjen PP-PL Depkes, tahun 2007, ODHA dewasa seharusnya segera mendapat ARV bila infeksi HIV telah ditegakkan secara laboratoris serta disertai salah satu kondisi di bawah ini² :

1. Secara klinis sebagai penyakit tahap lanjut :
 - a. Infeksi HIV stadium IV, tanpa memandang jumlah CD4
 - b. Infeksi HIV stadium III, jumlah CD4 < 350 sel/mm³
2. Infeksi HIV stadium I atau II, jumlah CD4 < 200 sel/mm³

Pada pedoman pengobatan ARV pada dewasa dan remaja yang terinfeksi HIV tahun 2006, WHO merekomendasikan untuk memulai ART sebelum jumlah CD4 turun di bawah 200 sel/mm³, namun jumlah CD4 dibawah 350 sel/mm³ (antara 200-350 sel/mm³) yang paling tepatnya untuk memulai ART masih belum diketahui.⁴

Rapid Advice ART for HIV Infection in Adult and Adolescence, WHO, November 2009, mengeluarkan rekomendasi untuk memulai ART sebagai berikut³¹ :

1. ART mulai diberikan pada seluruh pasien HIV yang mempunyai jumlah CD4 <350 sel/mm³ tanpa memandang ada atau tidak gejala klinis.
2. Pemeriksaan CD4 dibutuhkan untuk mengidentifikasi jika pasien HIV dengan stadium klinis 1 atau 2 harus memulai ART
3. Memulai ART pada seluruh pasien HIV dengan stadium klinis 3 atau 4 tanpa memandang jumlah CD4.

Penelitian Amelia tahun 2007, tidak mendapatkan perbedaan yang bermakna terhadap ketahanan hidup pasien AIDS yang mendapat rejimen ARV kombinasi AZT+3TC+NVP/EFV dibandingkan dengan yang mendapat rejimen ARV kombinasi d4T+3TC+NVP/EFV, HR 1,14 p=0,659 CI 95% 0,62-2,11.⁸

2.1.5. Efek samping dan toksisitas ARV

Obat NVP dapat menimbulkan ruam kulit maupun hepatotoksitas masing-masing dengan insiden yang tinggi, yang dapat berat dan fatal. Hal ini membuat NVP kurang sesuai untuk terapi ODHA yang telah mendapat pengobatan lain yang juga hepatotoksik atau ruam kulit atau keduanya, seperti halnya rifampisin. Insiden hepatotoksik dari penelitian Wit FW et al dilaporkan sebesar 12,5% sesudah median lama terapi 8,7 bulan.⁵

Toksisitas terbanyak EFV adalah berhubungan dengan sistem susunan saraf pusat, teratogenitas dan ruam kulit (biasanya ringan dan tidak perlu menghentikan pengobatan). Pada umumnya gejala SSP mereda setelah 10-14 hari, meskipun tidak semuanya demikian. EFV tidak boleh diberikan pada wanita hamil dan psikiatrik berat. EFV dapat dipakai sebagai NNRTI pilihan untuk pasien dengan koinfeksi TB-HIV, sedangkan NVP merupakan pilihan terbaik bagi perempuan usia subur atau hamil.²

Zidovudine (ZDV) dapat menimbulkan komplikasi metabolic, tetapi dengan derajat yang lebih rendah daripada d4T. efek samping awal (sakit kepala, mual) lebih sering dijumpai pada pemberian ZDV. Obat tersebut dapat menimbulkan anemia berat dan neutropenia, sehingga memerlukan pemantauan Hb sebelum dan selama pengobatan. Bila tidak terdapat pemantauan laboratorium Hb, maka pilihan jatuh pada d4T (stavudine).²

Lamivudin (3TC) adalah NRTI yang kuat dengan riwayat efikasi yang baik, serta aman dan dapat diterima.²

Toksisitas obat ARV yang berat (tingkat 3) memerlukan pengantian obat (substitusi) tanpa perlu menghentikan ARV. Pada toksisitas obat yang

berat sekali sehingga mengancam jiwa (tingkat 4), seluruh obat ARV harus segera dihentikan, setelah keadaan pasien stabil diberikan obat ARV lagi dengan modifikasi regimen. Laporan dari Khayelisha, Afrika selatan, dari 1700 pasien yang mendapat ARV, satu jenis obat disubstitusi kira-kira 10% karena toksisitas. Rate ini hampir sama pada d4T (8,5%), AZT (8,7%), dan NVP (8,9%).⁴

2.1.6. Mortalitas pasien HIV/AIDS pada pengobatan ARV

ART terbukti secara signifikan menurunkan kematian, namun kematian terjadi lebih tinggi pada enam bulan pertama pengobatan daripada setelahnya, terutama pada pasien dengan stadium klinis empat, immunosupresi berat dan jumlah CD4 sangat rendah. *The HIV CAUSAL collaboration* yaitu kolaborasi 12 penelitian kohort di Eropa dan US mendapatkan hazard rasio mortalitas 0,48 (95% CI 0,41-0,57) pada pasien HIV naive yang mendapat ART dibandingkan dengan yang tidak mendapat ART. *The ART-LINC collaboration* (kolaborasi 18 program pengobatan di Afrika, Asia dan Amerika Selatan) mencatat rate kematian 4% pada 2725 pasien dengan enam bulan follow up aktif sesudah memulai pengobatan, tetapi kematian menurun menjadi 2% setelah enam bulan pengobatan. Penelitian DART melaporkan bahwa 39 dari 62 kematian (63%) pada kohort lebih dari 1.000 orang dewasa yang di follow up hingga dua tahun, terjadi pada enam bulan pertama pengobatan.⁴

Penelitian kohort *Medecines Sans Frontieres* (MSF) terhadap lebih dari 6.000 pasien yang diobati dengan d4T+3TC+NVP, didapatkan kematian hampir 70% terjadi pada tiga bulan pertama setelah pemberian ARV. Resiko kematian yang besar ini terutama tampaknya pada pasien dengan TB *disseminata* (dan infeksi oportunistik berat lainnya) dan pada keadaan hitung sel CD4 < 50 sel/mm³ sebelum ART.⁴

2.2. Faktor-faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup pasien HIV/AIDS

2.2.1. Jumlah CD4

Sel *Clusters of differentiation 4* (CD4) adalah tipe dari sel darah putih atau limfosit yang merupakan bagian penting dari sistem kekebalan tubuh manusia. Sel ini disebut juga sel T-4, sel helper atau sel CD4. Virus HIV menyerang sel T dengan penanda CD4. Virus HIV menjadi bagian dari sel CD4 dan pada saat sel CD4 menggandakan diri melawan infeksi mereka juga membuat banyak tiruan HIV.^{6,36}

Nilai normal CD4 untuk kebanyakan laboratorium adalah rata-rata 800-1050 sel/mm³ dengan kisaran standard deviasi 500-1400. Setelah sekian lama seseorang terinfeksi HIV jumlah CD4 nya akan semakin menurun. Pada pasien HIV yang tidak diobati penurunan jumlah limfosit T CD4 sekitar 4% per tahun. Keberhasilan pemberian ART, menyebabkan jumlah limfosit T CD4 meningkat >50 sel/ μ L dalam minggu-minggu setelah penekanan virus, dan kemudian peningkatan 50-100 sel/ μ L per tahun hingga suatu ambang batas tercapai.¹² Pemeriksaan CD4 dan *viral load* merupakan pemeriksaan utama untuk kepentingan klinis dan sebaiknya diulang setiap 3-6 bulan pada orang dengan HIV/AIDS yang belum mendapat terapi dan setiap 2-4 bulan pada orang dengan HIV/AIDS yang mendapat ARV.⁴

Penurunan limfosit T CD4 yang progresif mencerminkan adanya defisiensi imun. Pada infeksi akut penurunan berlangsung dramatis hingga kurang dari 1000 sel/mm³, kemudian naik lagi pada masa serokonversi, dan dalam fase kronis turun terus dengan laju penurunan 70 sel/mm³ setiap tahunnya.⁷

Spectrum klinis penyakit HIV dapat dibagi menjadi 6 kategori berdasarkan gambaran klinis dan jumlah CD4: 1) infeksi permulaan (sindrom serokonversi akut); 2) infeksi HIV ringan (CD4 > 500 sel/mm³); 3) infeksi sedang (CD4 200-500 sel/mm³); 4) infeksi berat (CD4 50-200 sel/mm³); 5) infeksi sangat berat (CD4 < 50 sel/mm³); 6) infeksi terminal.⁶

Amelia.L, (2007) pada penelitiannya terhadap pasien HIV/AIDS yang mendapat ARV di RSUP Fatmawati, melaporkan bahwa terdapat perbedaan bermakna probabilitas ketahanan hidup pada pasien AIDS dengan jumlah $CD4 \leq 50$ sel/mm³ dibandingkan dengan $CD4 > 50$ sel/mm³, HR 3,79 ; 95%CI 1,69-8,51 ; p-value = 0,001.⁸ Penelitian *HIV-CAUSAL collaboration* (2009), melaporkan hazard ratio mortalitas pasien HIV berdasarkan jumlah CD4 sebelum ART yaitu 0,29 (0,22-0,37) untuk $CD4 < 100$ sel/mm³, 0,33 (0,25-0,44) untuk $CD4 100 - < 200$ sel/mm³, 0,38 (0,28-0,52) untuk $CD4 200- < 350$ sel/mm³, 0,55 (0,41-0,74) untuk $CD4 350- < 500$ sel/mm³ dan 0,77 (0,58-1,01) untuk $CD4 \geq 500$ sel/mm³.⁴

Hogg.R.S et al. tahun 2001 melaporkan pasien dengan jumlah sel $CD4 < 50$ sel/mm³ mempunyai risiko kematian 6,67 kali (CI 95% 3.61-12,34) dan pasien dengan $CD4 50-199$ sel/mm³ mempunyai risiko kematian 3,41 kali (CI 95% 1,93-6,03) dibanding dengan pasien dengan $CD4 \leq 200$ sel/mm³.²⁹

Rajasekaran S et al (2009), mendapatkan probabilitas survival kumulatif pada pasien dewasa naïve pada 12 bulan berdasarkan kategori CD4 pada baseline berturut-turut sebagai berikut: $CD4 < 100$ sel adalah 85% ; $CD4 100-199$ sel adalah 96% dan $CD4 \geq 200$ sel adalah 92% (p<0,001). 71% dari kematian terjadi dalam enam bulan pertama ART diberi.³⁰

2.2.2. Plasma HIV-1 RNA (*viral load*)

Viral load menunjukkan tingginya replikasi virus HIV. Replikasi HIV yang terus menerus mengakibatkan kerusakan sistem kekebalan tubuh semakin berat, sehingga semakin rentan terhadap infeksi oportunistik, keganasan, penyakit saraf, kehilangan berat badan secara nyata dan berakhir dengan kematian.⁶ Dari penelitian kohort multicentre didapatkan korelasi yang kuat antara plasma HIV-1 RNA (*viral load*) dengan jumlah CD4, dimana keduanya amat penting sebagai indikator prognostik progresivitas penyakit HIV dan risiko kematian. Terapi ARV dapat menurunkan jumlah

HIV (*viral load*) di darah, lebih dari sekitar 80% pasien dapat mencapai keadaan tidak terdeteksi.¹⁷

2.2.3. Jenis kelamin

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa terdapat perbedaan berhubungan dengan latar belakang budaya, perbedaan perilaku terutama dalam mencari kesehatan antara laki-laki dan perempuan bahkan setelah memakai ART.

Highleyman melaporkan hasil meta-analisis efikasi *outcome* ARV oleh Struble Kimberly dan rekan pada 16th *conference on retroviruses and opportunistic infection* 2009 di Montreal, yang memperoleh tidak ada perbedaan gender yang signifikan secara klinis maupun statistik, terhadap efikasi *outcome* pada minggu ke 48, tanpa memandang riwayat pengobatan dan kelas obat.³⁸

Amelia, (2007) pada penelitiannya terhadap pasien HIV/AIDS yang mendapat ARV di RSUP Fatmawati melaporkan tidak terdapat perbedaan bermakna probabilitas ketahanan hidup pada pasien dengan jenis kelamin laki-laki dibandingkan dengan perempuan, HR 1,76 ; 95% CI 0,54-5,68 ; *p-value* = 0,317.⁸

2.2.4. Cara Penularan

Infeksi HIV dapat ditularkan melalui tiga cara yaitu secara vertikal dari ibu ke anaknya, kemudian secara transeksual (melalui hubungan seksual) dan secara horizontal yaitu melalui kontak antar darah dan produk darah yang terinfeksi.⁶ Dari laporan HIV-AIDS Depkes RI, presentasi kumulatif faktor risiko penularan HIV hingga akhir tahun 2008 adalah 42,3% karena *injection Drug User* (IDU), 48% pada heteroseksual, 3,8% homoseksual, 2,2% perinatal dan 3,8% oleh sebab yang tidak diketahui. Trend penularan oleh IDU mengalami penurunan dibandingkan pada era 2001-2005 dimana 53,3% penularan disebabkan oleh IDU.³⁵

Walaupun penggunaan terapi antiretroviral (ART) yang lama telah menunjukkan manfaat yang dramatis terhadap ketahanan hidup pada Oda secara umum, masih ada keraguan tentang apakah manfaat ini sudah terlihat pada seluruh kelompok pasien, terutama pasien IDU. Penelitian Overbeck JV et al. tahun 1994, mendapatkan mortalitas pada lelaki homoseksual lebih rendah 13% daripada lelaki IDU ($p=0.057$), pada wanita heteroseksual 22% lebih rendah ($p=0,098$) daripada wanita IDU.²⁸ Penelitian Mahdi 2005, ketahanan hidup pada pasien penularan IDU lebih pendek daripada non IDU.⁹ Michael Carter melaporkan, orang dengan HIV yang berasal dari kelompok risiko heteroseksual, atau homoseksual memiliki kemungkinan ketahanan hidup yang lebih lama dari lima tahun setelah memakai ARV dibandingkan mereka yang tertular HIV melalui penggunaan narkoba suntik (97% vs 97% vs 83%).³² Penelitian Wood E et al. tahun 2008, mendapatkan hazard ratio mortalitas, antara pasien HIV dengan HAART yang tertular melalui IDU dan yang bukan IDU hampir sama ($HR = 1,09$ CI 95% 0,92 -1,29).²⁵

2.2.5. Usia

Sistem ketahanan tubuh berkembang dengan perkembangan usia. Umur dewasa muda memiliki ketahanan tubuh yang relatif lebih baik dibandingkan orang berusia lanjut. Studi di San Francisco terhadap 505 kasus AIDS, ketahanan hidup secara signifikan lebih pendek diantara pasien yang berumur lebih dari 40 tahun. Dan hubungan antara usia lebih tua dengan lebih pendek ketahanan hidup juga diperoleh pada studi pasien hemofili dengan AIDS di US. Orang-orang yang berusia 13 hingga 29 tahun mempunyai ketahanan hidup lebih panjang dan orang-orang yang mempunyai usia diatas 60 tahun mempunyai ketahanan hidup lebih pendek.

Amelia, (2007) pada penelitiannya terhadap pasien HIV/AIDS yang mendapat ARV di RSUP Fatmawati melaporkan tidak terdapat perbedaan bermakna probabilitas ketahanan hidup pada pasien AIDS dengan usia ≤ 27

tahun dibandingkan dengan usia > 27 tahun, HR 1,39 ; 95% CI 0,77-2,52 ; p-value = 0,247.⁸

Penelitian Komisi Penanggulangan HIV/AIDS Jakarta pada tahun 2007, melaporkan 54,05% penderita HIV/AIDS adalah berusia 20-30 tahun, disusul usia 30-39 tahun dan usia 40-49 tahun.

2.2.6. Penyakit Penyerta Hepatitis Virus

Penyakit hepatitis virus B dan Hepatitis virus C sering menyertai pasien dengan HIV/AIDS karena adanya kesamaan cara penularan yaitu melalui darah baik secara vertical maupun horizontal. Namun umumnya penularan hepatitis virus pada pasien HIV adalah karena penggunaan jarum suntik yang terkontaminasi pada IDU. HIV menyebabkan tingginya progresivitas menjadi penyakit hati lanjut pada pasien dengan infeksi virus Hepatitis B (HBV).⁴

Pada studi kohort di Swiss adanya infeksi hepatitis C (HCV) berhubungan tidak langsung dengan peningkatan risiko berkembangnya penyakit menjadi AIDS dan kematian. Namun dari analisis kohort *EuroSIDA* mendapatkan tidak ada perbedaan dalam waktu yang dibutuhkan untuk menurunkan *viral load* hingga kurang dari 400 kopi atau untuk menurunkan jumlah sel CD4 hingga 50% diantara pasien HIV yang positif HCV dan yang negative HCV pada awal pengobatan ARV. Namun risiko kematian yang berhubungan dengan penyakit hati dengan jelas meningkat pada pasien dengan seropositif HCV.⁴

2.2.7. Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) sering ditemukan sebelum seseorang diketahui terkena HIV dan merupakan infeksi oportunistik (IO) tersering pada orang yang telah terinfeksi HIV. Di dunia TB merupakan penyakit infeksi yang menjadi salah satu penyebab utama kematian. Lebih kurang 3 juta kematian terjadi pertahun. TB merupakan penyebab kematian diantara 30% populasi

AIDS.⁷ Infeksi HIV mengakibatkan kerusakan luas pada system imunitas seluler, sehingga memudahkan terjadi koinfeksi termasuk TB yang mendorong garadasi penyakit menjadi lebih berat hingga kematian.⁷

Nicholson O et al. tahun 2000, mendapatkan *adjusted survival* terhadap CD4 pada bulan ke 30, pasien dengan HIV tanpa TB mendekati 50% dibandingkan pasien HIV dengan TB adalah 15%.²⁴ Amelia (2007) mendapatkan tidak ada perbedaan probabilitas kesintasan yang bermakna pada pasien AIDS dengan TB terhadap tanpa TB (HR=0,98 ; p=0,939, 95%CI 0,58-1,78)⁸

2.2.8. Adherence (Kepatuhan)

Adherence (kepatuhan) adalah faktor yang menentukan efektivitas suatu pengobatan. *Adherence* menggambarkan penggunaan obat antiretroviral (ARV) sesuai dengan petunjuk pada resep obat, yang mencakup dosis, waktu dan cara pemberian. *Adherence* yang buruk akan membuat dampak ganda dalam arti mengeluarkan banyak dana dan memperburuk kualitas hidup pasien.¹⁵

Hasil penelitian menunjukkan bahwa untuk mendapatkan keberhasilan pengobatan ARV diperlukan tingkat *adherence* minimal 95% yang berarti hanya lupa atau telat minum tiga dosis perbulan dengan jadwal dua kali sehari, hanya 81% menunjukkan *viral load* yang tidak terdeteksi. (Liu H et al, 2006) Penggunaan NNRTI dengan *adherence* 2%-60% dapat menyebabkan mutasi virus menjadi resisten.⁴² Penelitian Wood, E et al. menunjukkan pasien dengan ART yang mempunyai CD4 \geq 200 sel/mm³ dan baseline HIV RNA \geq 100.000 kopi/ml secara statistic berhubungan dengan peningkatan kematian diantara pasien yang tidak adherence (log-rank $P=0.032$), tetapi tidak pada pasien yang adherence (log-rank $P=0.690$).²⁵

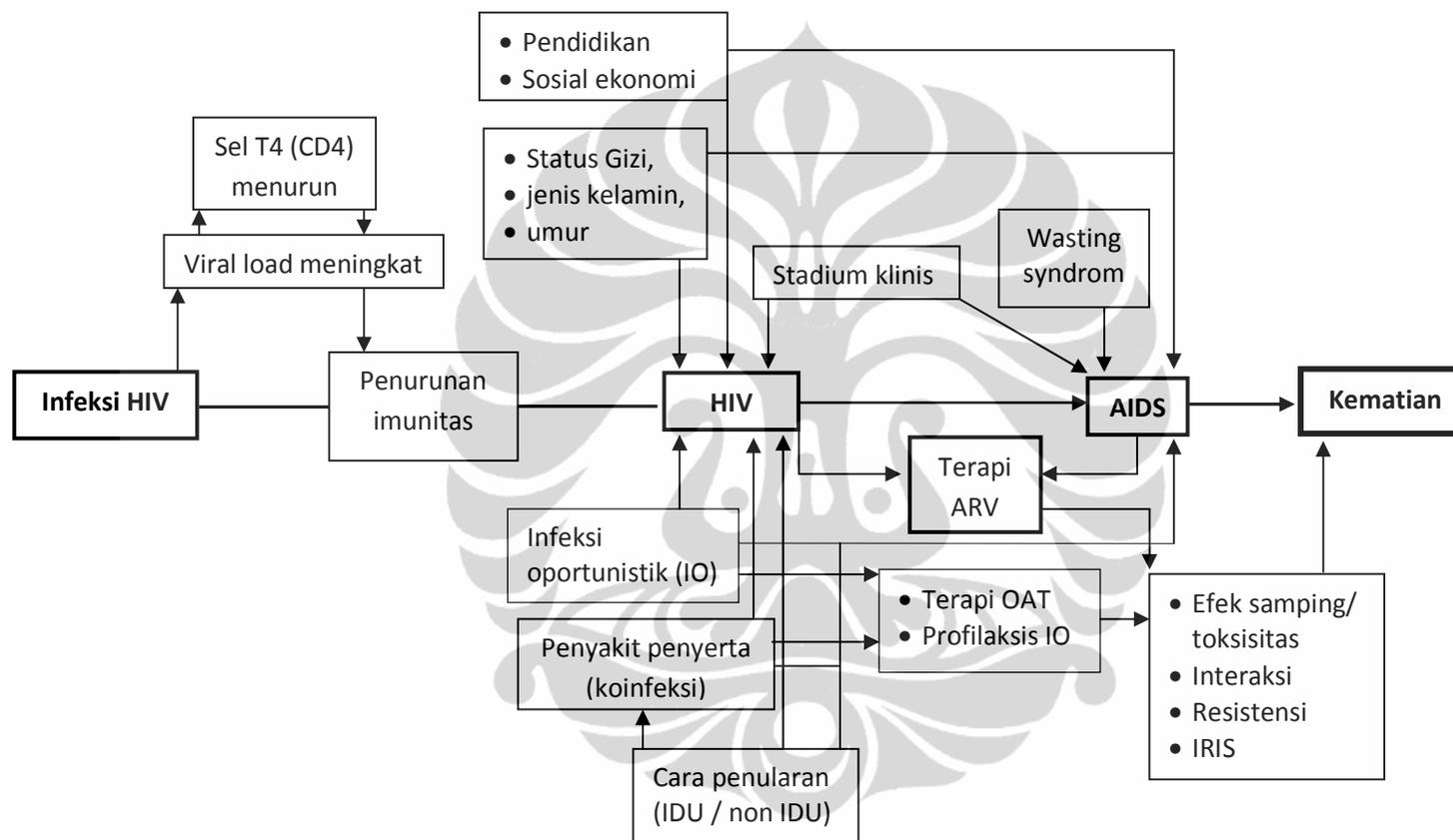
2.2.9. Status Gizi

Orang dengan HIV/AIDS bila mempunyai status gizi yang baik maka daya tahan tubuh lebih baik dan dapat memperlambat progresivitas menjadi

AIDS. Kebutuhan gizi orang dengan HIV/AIDS meningkat karena peningkatan proses metabolisme sehubungan dengan penyakitnya. Kebutuhan gizi tersebut harus dipenuhi untuk mencegah penurunan berat badan yang drastis. Tang AM, Forrester J, et al, kehilangan berat badan $\geq 10\%$ dari nilai baseline atau kunjungan sebelumnya secara signifikan berhubungan dengan empat hingga enam kali lipat peningkatan kematian dibandingkan dengan berat badan yang terjaga.²⁶



2.3.Kerangka Teori



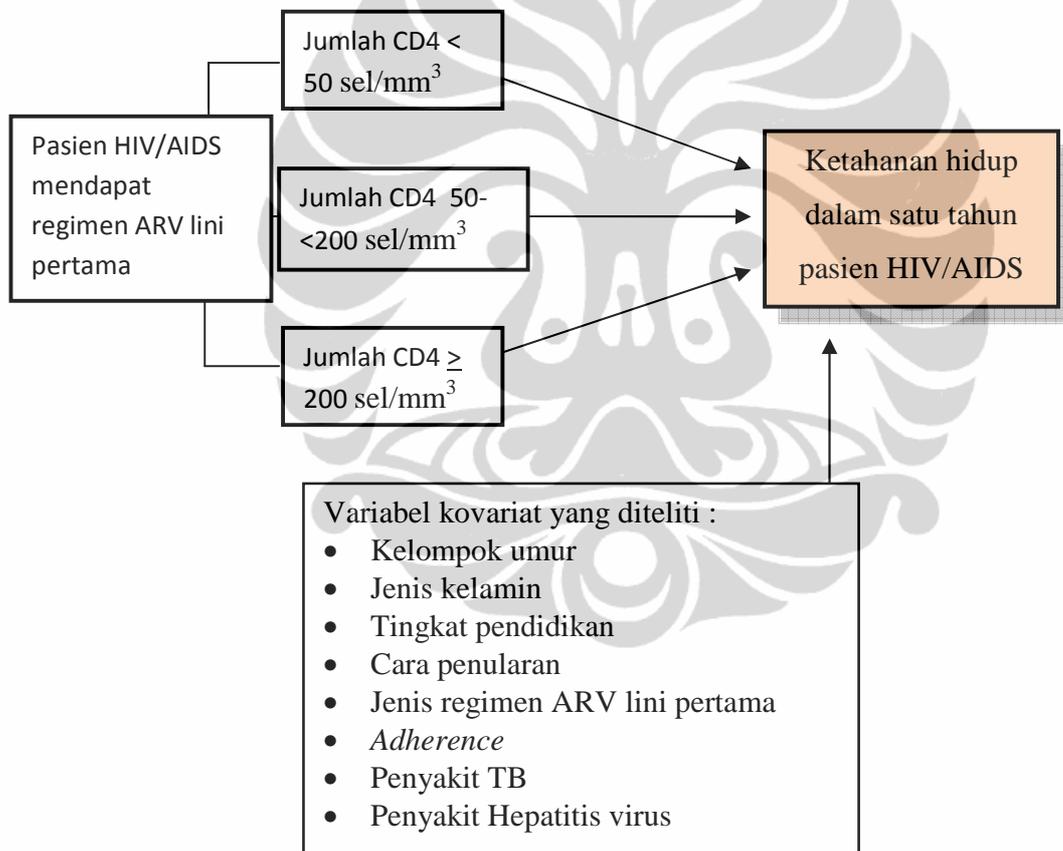
Gambar 2.2 Kerangka teori ketahanan hidup pada pasien HIV/AIDS dengan pengobatan ARV (dimodifikasi dari berbagai sumber).

BAB 3

KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS DAN DEFINISI OPERASIONAL

1.1. Kerangka konsep

Kerangka konsep pada penelitian ini merupakan kerangka dari variable-variabel kerangka teori, yang dapat diteliti dan menerangkan hubungan variable-variabel yang relevan dengan ketahanan hidup pada pasien HIV/AIDS yang mendapat terapi regimen ARV lini pertama.



Gambar 3.1 Skema Kerangka Konsep

Karena keterbatasan dalam penelitian, tidak semua variable pada kerangka teori dapat diteliti karena ketersediaan data laboratorium atau data

klinis sulit diperoleh. Variabel independen utama pada penelitian ini adalah jumlah sel CD4 sebelum pengobatan regimen ARV lini pertama, yang dikelompokkan dalam tiga kategori yaitu : jumlah CD4 < 50 sel/mm³, jumlah CD4 50-<200 sel/mm³ dan jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³. Variabel kovariat yang diteliti adalah penyakit Hepatitis virus, Tuberkulosis, umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, cara penularan, jenis regimen ARV lini pertama, dan *adherence*. Variabel status gizi atau penurunan berat badan selama pengobatan tidak dapat diteliti, karena tidak terdapatnya data tinggi badan pasien untuk mengukur IMT (status gizi), sedangkan bila meneliti penurunan BB, tidak dapat pula dilakukan karena BB tidak selalu ditimbang pada saat pasien kontrol berobat. Demikian pula untuk variabel jumlah *viral load*, data tidak selalu tersedia. Variabel dependen adalah waktu sampai terjadinya *event*, dalam penelitian ini adalah kematian. Pasien yang *loss to follow up*, *drop out* dan dirujuk dimasukkan sebagai sensor.

1.2. Hipotesis

Terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV lini pertama dengan ketahanan hidup satu tahun pada pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV di RSPI-SS pada tahun 2005-2010.

1.3. Variable dan definisi operasional

Tabel 3.1 Definisi operasional dari variabel independen dan variabel dependen

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara Pengukuran	Hasil Ukur	Skala
Variabel Bebas / Independen Utama					
1	Jumlah CD4	Jumlah CD4 adalah banyak sel CD4 hasil pemeriksaan laboratorium sebelum pengobatan ARV lini pertama pada pasien HIV/AIDS.	Observasi catatan rekam medis dan buku monitoring ARV	3 kategori 0= jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm ³ 1= jumlah CD4 50-<200	Ratio

				sel/mm ³ 2= jumlah CD4 < 50 sel/mm ³	
--	--	--	--	---	--

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara Pengukuran	Hasil Ukur	Skala
Variabel kovariat					
1	Regimen ARV lini pertama	Regimen ARV lini pertama adalah kombinasi dua obat antiretroviral golongan NRTI : AZT/d4T + 3TC dengan obat antiretroviral golongan NNRTI yaitu EFV atau NVP .	Observasi catatan rekam medis dan buku monitoring ARV	4 kategori AZT+ 3TC+ EFV = 0 ; d4T+ 3TC+ EFV = 1; AZT+ 3TC+ NVP = 2; d4T+ 3TC+ NVP = 3	Nominal
2	Jenis Kelamin	Jenis kelamin adalah ciri-ciri fisik yang dimiliki pasien sejak lahir berdasarkan catatan jenis kelamin dari rekam medis	Observasi catatan rekam medis dan buku monitoring ARV	2 kategori 0 = perempuan 1 = laki-laki	Nominal
3	Umur	Umur adalah jumlah tahun yang dilewati dihitung berdasarkan tahun kelahirannya sampai tanggal mendapat terapi ARV pertama kali.	Observasi catatan rekam medis dan buku monitoring ARV.	Median / mean umur pasien. Hasil ukur dibuat 2 kategori : 0 = ≤ median /mean ; 1 = > median /mean.	Numerik Ratio
4.	Tuberkulosis (TB)	TB adalah penyakit akibat infeksi mikobakterium tuberkulosis yang diderita orang dengan HIV pada saat akan mendapat terapi ARV.	Observasi catatan rekam medis dan buku monitoring ARV	2 kategori 0= Tidak ada 1= Ada	Nominal

5.	Hepatitis virus	Hepatitis virus adalah penyakit karena infeksi virus hepatitis B atau C yang diderita pasien HIV/AIDS sebelum mendapat terapi ARV.	Observasi catatan rekam medis dan buku monitoring ARV	2 kategori 0 = tidak ada 1 = ada	Nominal
6.	Cara penularan	Cara penularan adalah faktor risiko yang menyebabkan seseorang tertular / terinfeksi penyakit HIV/AIDS	Observasi catatan dalam rekam medis dan buku monitoring ARV	2 kategori 0 = non IDU 1 = IDU	Nominal
7.	Tingkat pendidikan	Tingkat pendidikan adalah jenjang pendidikan formal yang telah diselesaikan, berdasarkan ijazah terakhir yang dimiliki.	Observasi catatan dalam rekam medis dan buku monitoring ARV	4 kategori 0=PT/ sederajat 1=SMA/ sederajat 2=SMP/ sederajat 3 = ≤ SD/ Sederajat	Ordinal
8.	<i>Adherence</i>	<i>Adherence</i> adalah kepatuhan pasien untuk minum obat ARV. Dinyatakan <i>adherence</i> bila tiap bulan <i>adherence</i> $\geq 95\%$ (≤ 3 dosis obat tidak diminum dalam 30 hari). Kode dalam catatan rekam medis adalah angka 1. Dinyatakan tidak <i>adherence</i> : bila pernah tidak minum obat lebih dari 3 dosis dalam satu bulan. Kode pada rekam medis adalah angka 2, 3 atau A (absen).	Observasi catatan dalam rekam medis dan buku monitoring ARV	2 kategori 0 = <i>adherence</i> 1 = tidak <i>adherence</i>	Ordinal

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara Pengukuran	Hasil Ukur	Skala
Variabel terikat / Dependen					
1.	<i>Failure / Event</i> : kematian	Kematian adalah keadaan mati secara klinis pada pasien HIV/AIDS yang ditentukan oleh dokter. Dinyatakan <i>event</i> , bila ditemukan kematian setelah pengobatan ARV. Dinyatakan <i>Sensor</i> , bila sampai akhir pengamatan pasien tidak mati atau hilang dari pengamatan (tidak diketahui statusnya), <i>drop out</i> atau dirujuk.	Observasi catatan dari rekam medik dan buku monitoring terapi ARV dan buku monitoring ARV	2 Kategori 0 : <i>Sensor</i> 1 : <i>Event</i>	Nominal
2.	Ketahanan hidup/Survival time terhadap kematian	Waktu yang dihitung sejak pasien HIV/AIDS mendapat terapi ARV sampai ditemukan kematian. Pada <i>event</i> , waktu ditentukan berdasarkan tanggal diagnosa dokter dan pada <i>sensor</i> waktu ditentukan sampai akhir pengamatan atau tanggal kontrol/berobat terakhir.	Observasi catatan dari rekam medik dan buku monitoring terapi ARV dan buku monitoring ARV	Jumlah bulan/hari (366 hari)	Numerik

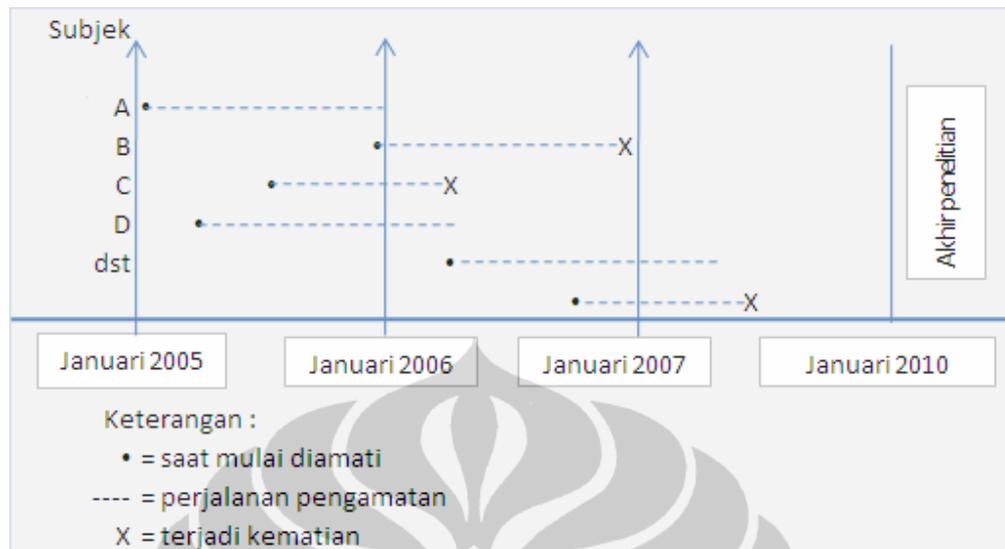
BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Desain penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan desain kohort retrospektif dan dilakukan analisis survival untuk kematian (*event*). Studi kohort merupakan penelitian epidemiologik analitik non eksperimental yang mengkaji hubungan antara faktor risiko dengan efek atau penyakit. Model pendekatan yang digunakan adalah secara longitudinal atau *time periode approach*, kausa atau faktor risiko ditentukan terlebih dahulu, kemudian subjek diikuti sampai periode waktu tertentu untuk melihat efek atau penyakit yang diteliti.¹⁸ Pada penelitian ini faktor risiko/kausanya adalah jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV pada pasien HIV/AIDS, sedangkan efek / *event* adalah kematian.

Penelitian ini merupakan penelitian dengan populasi kohort dinamik (*dynamic cohort*) yaitu subyek *di-follow-up* tidak secara bersamaan pada awal studi (*fixed cohort*), tetapi mulai diamati saat orang HIV/AIDS mulai mendapat terapi ARV, hingga sampai dengan rentang waktu pengamatan yaitu 12 bulan atau sampai ditemukan *event*, atau hilang dari pengamatan. Gambaran jalannya penelitian dapat dilihat pada skema dibawah ini



Gambar 4.1 Skema kronologis penelitian ketahanan hidup satu tahun pada pasien HIV/AIDS yang mendapat terapi ARV lini pertama di RSPI-SS, tahun 2005-2010

Pemilihan desain kohort retrospektif pada penelitian ini dengan berdasarkan pertimbangan sebagai berikut¹⁸ :

- Studi kohort merupakan desain yang terbaik dalam menentukan insiden dan perjalanan penyakit atau efek yang diteliti.
- Studi kohort paling baik dalam menerangkan hubungan dinamika antara faktor risiko dengan efek secara temporal.
- Penelitian ini dilakukan retrospektif karena faktor risiko dan efek telah terjadi pada masa lalu.

4.2. Populasi dan sampel

4.2.1. Populasi target

Populasi target adalah semua pasien HIV/AIDS di RSPI-SS.

4.2.2. Populasi penelitian

Populasi penelitian adalah semua pasien HIV/AIDS yang mendapat terapi regimen ARV lini pertama di RSPI-SS yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

Kriteria inklusi meliputi :

- Pasien HIV/AIDS *naive* ARV.
- Mendapat terapi regimen ARV lini pertama AZT/d4T + 3TC + NVP/EFV dan mulai terapi periode Januari 2005 – Januari 2009.
- Usia ≥ 15 tahun.

Kriteria eksklusi meliputi :

- Rekam medis tidak lengkap untuk variabel yang diteliti.

4.2.3. Sampel penelitian

Sampel penelitian adalah pasien HIV/AIDS yang mendapat terapi regimen ARV lini pertama di RSPI-SS dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, yang terpilih secara acak sederhana dengan besar sampel minimal sesuai dengan hasil perhitungan sampel di bawah ini.

4.2.3. Besar Sampel

Besar sampel minimal dapat diperoleh dengan perhitungan besar sampel untuk pengujian hipotesis untuk beda dua rate analisis ketahanan hidup yang mengacu pada rumus sebagai berikut :

Uji hipotesis beda 2 (dua) rate Gross dan Clark 1975^{10,39}.

$$n = \frac{[z_{1-\alpha/2}\sqrt{2f(\bar{\lambda})} + z_{1-\beta}\sqrt{f(\lambda_1) + f(\lambda_0)}]^2}{[\lambda_1 - \lambda_0]^2} \quad (4.1)$$

$$S(t) = e^{-\lambda T} \quad (4.2)$$

$$\lambda = -\ln S(t) / T \quad (4.3)$$

$$f(\lambda) = \frac{\lambda^3 T}{(\lambda T - 1 + e^{-\lambda T})} \quad (4.4)$$

λ = rate kematian

λ_0 = rate kematian pada kelompok kategori jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³. Diperoleh dari penelitian Hogg S Robert. et al, tahun 2001²⁹, kumulatif mortality rate pada 12 bulan adalah 0.8%, dan pada penelitian Rajasekaran S et al, 2009³⁰ diperoleh 8%.

λ_1 = rate kematian pada kelompok kategori jumlah CD4 50-200 sel/mm³

λ_2 = rate kematian pada kelompok kategori jumlah CD4 < 50 sel/mm³.

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ untuk $\alpha = 0,05 \rightarrow$ hipotesis dua arah

$Z_{1-\beta} = 0,84$ untuk $\beta = 0,2$ (kekuatan studi = 0,8)

T = masa pengamatan (1 tahun)

$\bar{\lambda} = (\lambda_1 \text{ atau } \lambda_2 + \lambda_0) : 2$

Penghitungan besar sampel minimal dilakukan dua tahap. Tahap pertama dilakukan penghitungan besar sampel minimal pada kelompok kategori jumlah CD4 50-200 sel/mm³ terhadap kelompok kategori referen (jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³). Tahap kedua dilakukan penghitungan pada kelompok kategori jumlah CD4 < 50 sel/mm³ terhadap kelompok kategori referen (jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³). Kemudian dipilih n terbesar, sehingga diperoleh besar sampel minimal adalah 53 orang perkelompok kategori, dan total sampel minimal adalah 159 orang, seperti tampak pada tabel dibawah ini.

Tabel 4.1 Perhitungan besar sampel minimal

Variabel	P1	λ_1	P0	λ_0	f(λ_1)	f(0 λ_1)	f(λ_1)	n
Besarnya sampel minimal kelompok 1 terhadap kelompok referensi								
CD4 > 50 sel/mm ³	0,7***	0,37	0,08*	0,083	0,176	0,019	0,078	53
CD4 > 50 sel/mm ³	0,7***	0,37	-	0,008**	0,001	0,154	0,006	36
Variabel	P2	λ_2	P0	λ_0	f(λ_2)	f(0 λ_2)	f(λ_2)	n
Besarnya sampel minimal kelompok 2 terhadap kelompok referensi								
CD4 < 50 sel/mm ³	0,9***	0,708	-	0,008**	0,533	0,001	0,145	10
CD4 < 50 sel/mm ³	0,9***	0,708	0,08*	0,083	0,568	0,019	0,198	12

Sumber :

* Rajasekaran S. et al, 2009

** Hogg S Robert. et al, 2001

*** Amelia L, 2007

4.3. Tata cara pengumpulan data

Pengumpulan data dilakukan dengan cara melakukan penelusuran / observasi rekam medik dan buku monitoring terapi ARV sebagaimana dibawah ini.

Prosedur pengambilan sample :

1. Pasien HIV/AIDS yang mendapat terapi ARV lini pertama dikumpulkan kemudian dipilih sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Ini dilakukan dengan menelusuri rekam medik dan buku monitoring terapi ARV di RSPI-SS periode Januari 2005 – Januari 2009.
2. Subjek yang terpilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi dicatat pada formulir penelitian.
3. Selanjutnya dipilih secara acak sederhana sejumlah 53 sampel pada tiap kelompok penelitian.
4. Kemudian dilakukan pemeriksaan data sesuai dengan pada cara pengolahan data.

4.4. Instrumen Pengumpulan Data

- Formulir pengumpulan data penelitian
- Rekam medis
- Buku monitoring ARV

4.4. Lokasi dan Waktu Penelitian

Lokasi penelitian dilaksanakan di Rumah Sakit Prof.Dr.Sulianti Saroso. Waktu penelitian dilakukan pada bulan Februari 2010 dengan periode pengambilan sampel Januari 2005- Januari 2010 yaitu setelah pasien didiagnosa HIV/AIDS dan mendapat terapi AZT/ d4T +3TC + NVP/EFV, kemudian diamati selama maksimal 12 bulan.

4.5. Teknik dan Analisis Data

4.5.1. Cara Pengolahan Data

1. Editing Data

Data yang dikumpulkan dilakukan editing untuk pengecekan kelengkapan, kesinambungan dan keseragaman sehingga validitas data dapat terjamin.

2. Pemasukan Data

Memasukan data pada program komputer untuk proses analisis data.

3. Koding Data

Membuat atau memberikan kode pada tempat khusus dalam data komputer. Pengkodean data dengan skala ukur kategori maupun kontinyu.

4. Pembersihan Data

Data yang telah dimasukan dalam perangkat lunak (*software*) kemudian dilakukan pembersihan. Data di cek kembali agar tidak terdapat data yang salah dan tidak perlu.

4.5.2. Analisis Data

Data hasil penelitian akan dianalisis dengan analisis ketahanan hidup / survival analysis. Secara umum analisis ketahanan hidup adalah kumpulan

prosedur statistik untuk analisis data dimana variabel *outcome*-nya adalah waktu sampai terjadinya *event* (*time to event*) yaitu waktu (bulan) sejak mulai mendapat terapi AZT/d4T + 3TC + NVP/EFV sampai terjadinya kematian (*event*). Jika informasi pasti tentang waktu terjadinya *event* tidak diketahui (*lost to follow up*) atau sampai dengan akhir penelitian *event* tidak terjadi maka disebut *sensor*. Dalam analisis ketahanan hidup, kontribusi waktu yang diberikannya adalah sampai pada observasi terakhir atau tanggal kontrol / berobat terakhir.

Penelitian ini menggunakan metode *Kaplan Meier* untuk mengestimasi kurva survival oleh karena metode ini lebih baik dalam mengestimasi fungsi kurva dibandingkan dengan metode *Actuarial* (*life table*). Dengan *Kaplan Meier* setiap individu dalam studi diketahui dengan pasti waktu *follow up*-nya sehingga dapat digunakan untuk estimasi fungsi survival, sementara pada *life table* estimasi survival diperoleh dengan membagi waktu survival kedalam *discrete periodes*. Metode *Kaplan Meier* dapat menghindari asumsi bahwa individu yang *lost to follow up* waktu sensornya dinyatakan setengah dari waktu interval.^{22,19}

Analisis multivariat dengan *cox regression / cox proportional hazard model* dilakukan untuk mengetahui adanya hubungan diantara variabel. Analisis ini dapat mengestimasi *hazard ratio* (HR), menguji hipotesa dari *hazard ratio*, dengan melihat *confidence intervals*. Apabila asumsi proporsional hazard tidak terpenuhi maka dilakukan analisis multivariat regresi Cox dengan *Stratified Cox* atau *Extended Cox*.^{22,19}

Analisis data hasil penelitian dilakukan dengan menggunakan program STATA versi 7.0.

Untuk menjawab pertanyaan penelitian dilakukan tahapan analisis berikut :

1. Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk memperoleh gambaran distribusi frekuensi karakteristik subjek penelitian pada ketiga populasi studi. Hasil disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi berupa angka mutlak dan proporsi setiap kategori dari masing-masing variabel dalam penelitian ini. Selain itu dibuat table dan grafik ketahanan hidup terhadap ketahanan hidup secara keseluruhan.

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui probabilitas dan grafik ketahanan hidup keseluruhan serta perbedaan probabilitas ketahanan hidup masing-masing variabel independen terhadap variable dependen. Metode yang digunakan adalah *Kaplan-Meier (product limit)*. Untuk melihat bahwa kurva secara statistik sama atau berbeda (signifikans) dilakukan uji *Log rank test (Mantel Cox)*.^{22,19} Pada analisis bivariat juga dihitung *incidence density /hazard rate* masing-masing variable independen.

3. Analisis Multivariat

Analisis multivariat dilakukan untuk mendapatkan model terbaik yang dapat memprediksi hubungan variable independen utama (jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV) setelah kovariat penting dikontrol, terhadap ketahanan hidup pada pasien HIV/AIDS yang mendapat ARV lini pertama. Prosedur analisis yang digunakan adalah *cox regression (Cox Proportional Hazard Model)*.¹⁹

Langkah-langkah yang dilakukan untuk memperoleh model¹⁹ sebagai berikut:

- a. Kandidat variable yang terpilih dari analisis bivariat, dilakukan uji asumsi *proporsional hazard* masing-masing variabel independen dengan metode

Global Test. Syarat proporsionalitas terpenuhi jika pada *global test* diperoleh nilai *p-value* yang besar / tidak bermakna ($p > 0,05$) maka dikatakan asumsi proporsional hazard telah terpenuhi. Apabila dari cara tersebut asumsi proporsional hazard tidak dapat dipenuhi maka selanjutnya prosedur analisis harus menggunakan *Stratified Cox* atau *Extended Cox*.

- b. Analisis bivariat juga dilakukan untuk seleksi kandidat variabel yang akan ikut dalam analisis multivariat, dengan cara melihat nilai *p value* masing-masing variabel independen dari analisis *cox regression* (*Cox Proportional Hazard Model*). Kandidat variabel yang akan masuk ke dalam model yaitu semua variabel yang dari hasil analisis bivariat mempunyai nilai $p < 0,25$ atau bila variabel diketahui mempunyai pengaruh secara klinis berdasarkan literatur, atau *commense sense* (masuk akal) walaupun hasil uji bivariat (statistik) diperoleh nilai $p \geq 0.25$.
- c. Selain itu dilakukan pemeriksaan efek konfounding dari masing-masing kovariat dan variabel independen utama terhadap variabel dependen. Pengujian konfounding dilakukan dengan melihat perubahan HR sebelum dan sesudah variabel konfounding dimasukkan ke dalam model multivariate. Bila perubahan HR $> 10\%$ maka, variabel tersebut adalah konfounding, dan harus dimasukkan dalam model multivariat, karena mempunyai pengaruh yang besar merancukan hubungan antara variabel dependen dengan variabel independen.
- d. Mengetahui interaksi dilakukan dengan membuat variabel baru antara kandidat variabel kovariat yang signifikan secara statistik atau secara klinis dengan variabel utama, dan dimasukkan ke dalam model. Pengujian dilakukan dengan *test likelihood ratio* yang membandingkan *log-likelihood statistic* untuk model dengan interaksi (*full model*) terhadap model tanpa interaksi (*reduce model*), $-2\ln L_R$ dikurangi $-2\ln L_F$. Hasil interaksi variabel-variabel tersebut dilihat *p-value* nya. Apabila *p-value*

$<0,05$ maka variabel tersebut perlu diikutsertakan ke dalam model multivariat.

- e. Selanjutnya semua variabel yang menjadi kandidat variabel dianalisis secara bersama-sama ke dalam model lengkap (*full model*). Dengan prosedur *backward elimination*, variabel-variabel yang tidak menambah informasi untuk memprediksi ketahanan hidup terhadap kejadian kegagalan terapi (bila $p>0,05$) dikeluarkan satu-persatu dari model dimulai dari *p-value* terbesar dan dilakukan berulang-ulang. Sehingga akhirnya diperoleh model yang seluruh variabel independennya menambah informasi untuk memprediksi ketahanan hidup pada orang dengan HIV/AIDS yang mendapat terapi ARV lini pertama.

4.6. Etika Penelitian

Pada penelitian ini tidak dilakukan intervensi apapun pada subjek penelitian. Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini berasal dari rekam medis pasien dan buku monitoring ARV yang disimpan di RS. Untuk memenuhi prinsip etika penelitian, kerahasiaan subjek akan tetap dijaga dengan tidak mencantumkan nama dan identitas pasien (*anonymous*).

BAB 5

HASIL PENELITIAN

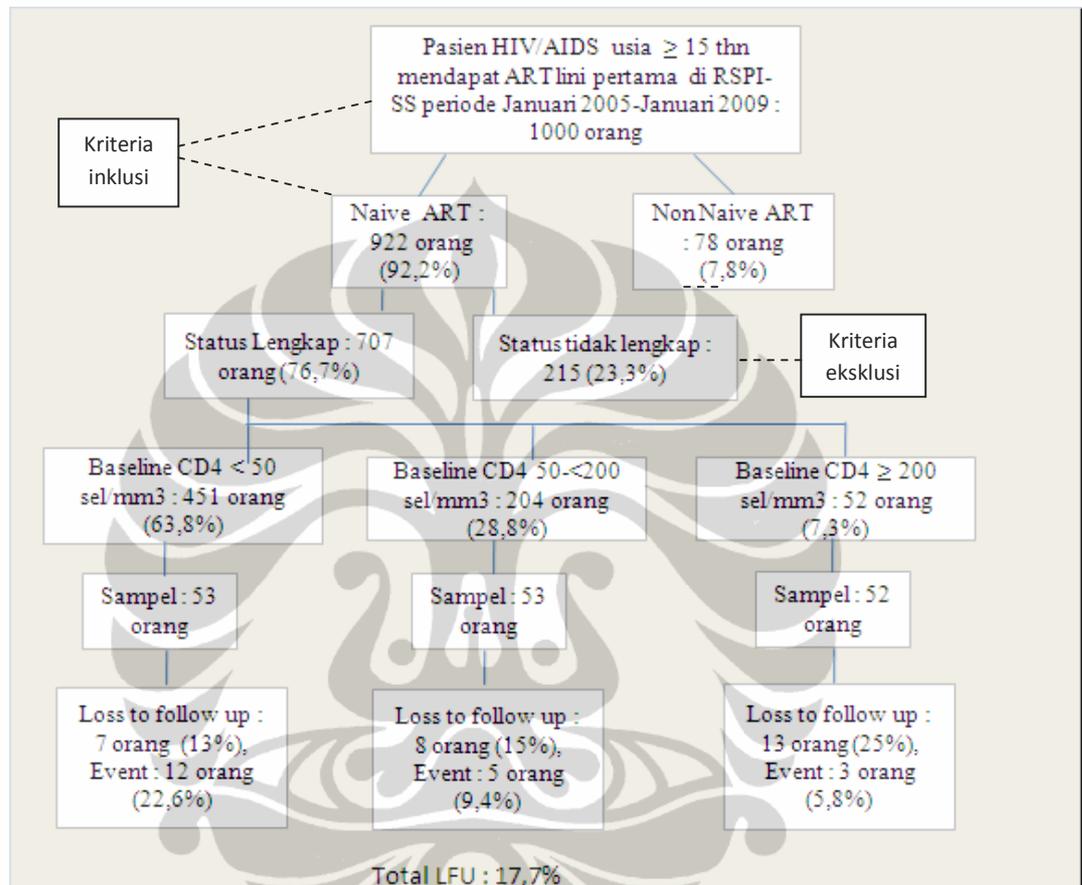
1.1. Pelaksanaan Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Januari-Februari 2010, dengan menelusuri rekam medik pasien HIV/AIDS dan buku monitoring ARV pada periode Januari 2005 hingga 31 Januari 2010 di RSPI Prof.Dr.Sulianti Saroso. Jumlah kumulatif pasien yang berusia ≥ 15 tahun dan mendapat pengobatan ARV lini pertama dari Januari 2005 hingga Januari 2009 adalah sebanyak 1000 orang. Sejumlah 922 orang merupakan pasien yang baru pertama kali mendapat ARV (naïve).

Sebanyak 707 orang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, yang terdiri dari 451 orang (63,8%) jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV < 50 sel/mm³, 204 orang (28,8%) jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV 50- < 200 sel/mm³ dan 52 orang (7,3%) jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV ≥ 200 sel/mm³. Dari populasi ini dipilih sampel secara acak sejumlah 53 orang pada masing-masing kelompok, kecuali untuk kelompok dengan jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV ≥ 200 sel/mm³ semua pasien (52 orang) diambil sebagai subjek penelitian.

Pada kelompok dengan jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV < 50 sel/mm³, ditemukan *event* (kematian) pada satu tahun pertama pengobatan ARV sebanyak 12 orang (22,6%) dan *loss to follow up* (hilang dari pengamatan) sebanyak 8 orang (15%). Kelompok dengan jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV 50- < 200 sel/mm³, terjadi kematian pada tahun pertama pengobatan ARV adalah sebanyak 5 orang (9,4%), dan hilang dari pengamatan 8 orang (15%). Sedangkan kelompok dengan jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV ≥ 200 sel/mm³, ditemukan kematian pada tahun pertama pengobatan ARV sebanyak 3 orang (5,8%), hilang dari pengamatan 12 orang (23%). Total pasien yang hilang dari pengamatan adalah 17,7%. Kematian diketahui bila pasien meninggal dalam perawatan di RSPI-SS atau

bila pasien tidak datang sesuai rencana kunjungan, maka pihak RSPI-SS akan menghubungi keluarga untuk menanyakan penyebab tidak datangnya pasien.



Gambar 5.1 Skema Penelitian

1.2. Analisis Deskriptif

Hasil penelitian menurut karakteristik pasien HIV/AIDS dapat dijelaskan sebagaimana tampak pada table dibawah ini:

Table 5.1 Distribusi pasien HIV/AIDS yang mendapat ART lini pertama berdasarkan jumlah CD4 di RSPI-SS Jakarta pada tahun 2005-2010.

No	Variabel independen	Σ Sampel (N = 158)	Persentase (%)	Median, Mean, Modus	Standar deviasi	Min, Max
1	Jumlah CD4 sebelum ART	158	100	88 ; 123.9; 2	111.33	0 ; 435
A	≥ 200 sel/mm ³	52	32.9			
B	50-<200 sel/mm ³	53	33.5			
C	< 50 sel/mm ³	53	33.5			
2	Jenis kelamin	158	100			
A	Perempuan	41	25.9			
B	Laki-laki	117	74.1			
3	Umur	158	100	29 ; 31.2; 29	7.24	20 ; 63
A	< 29 tahun	65	41.1			
B	≥ 29 tahun	93	58.9			
4	Pendidikan	158	100			
A	PT/ sederajat	23	14.6			
B	SMA/ sederajat	111	70.3			
C	SMP/ sederajat	15	9.4			
D	\leq SD/ sederajat	9	5.7			
5	Cara Penularan	158	100			
A	Melalui bukan IDU	56	35.4			
B	Melalui IDU	102	64.6			
6	Penyakit Tuberkulosis	158	100			
A	Tidak ada	87	55.1			
B	Ada	71	44.9			
7	Penyakit Hepatitis Virus	158	100			
A	Tidak ada	148	93.7			
B	Ada	10	6.3			
8	Adherence	158	100			
A	Adherence	135	85.4			
B	Tidak adherence	23	14.6			
9	Jenis Rejimen ART	158	100			
A	AZT+3TC+EFV	15	9.5			
B	d4T+3TC+EFV	6	3.8			
C	AZT+3TC+NVP	131	82.9			
D	d4T+3TC+NVP	6	3.8			

Distribusi jumlah CD4 yang diperiksa sebelum pengobatan ARV mempunyai rentang antara 0 (nol) hingga 435 sel/mm³. Jumlah rata-rata CD4 adalah 123.9 sel/mm³, median 88 sel/mm³ dan modus jumlah CD4 subjek penelitian adalah 2 sel/mm³. Distribusi subjek pada kelompok dengan jumlah CD4 \geq 200 sel/mm³ sebanyak 52 orang (32,9%), pada kelompok jumlah CD4 50-<200 sel/mm³ sebanyak 53 orang (33.5%) dan pada kelompok jumlah CD4 < 50 sel/mm³ adalah sebanyak 53 orang (33.5%).

Penderita HIV/AIDS yang menjadi subjek penelitian ini yang terbanyak adalah laki-laki yaitu 74.1%,(117 orang) sedangkan perempuan adalah 25.9% (41 orang). Dengan usia termuda adalah 20 tahun sedangkan yang tertua berusia 63 tahun. Usia rata-rata subjek penelitian adalah 31 tahun, modus usia adalah 29 tahun. Berdasarkan median usia subjek penelitian dibagi atas dua kategori dan diperoleh persentase terbanyak adalah usia \geq 29 tahun yaitu 58.9% (93 orang), sedang usia < 29 tahun yaitu 41.1% (65 orang).

Tingkat pendidikan terbanyak subjek penelitian adalah SMA/ sederajat yaitu 111 orang (70.3%), kedua terbanyak adalah PT/ sederajat yaitu 23 orang (14.6%), ketiga terbanyak yaitu SMP/ sederajat sebanyak 15 orang (9.4%) dan tersedikit adalah setingkat SD atau lebih rendah yaitu sebanyak 9 orang (5.7%).

Penularan HIV dapat terjadi melalui penggunaan alat suntik tidak steril, pada penelitian ini cara penularan terbanyak terjadi akibat penggunaan obat narkotika suntikan (IDU) yaitu 64.6% (102 orang), sedangkan yang ditularkan dengan cara selain IDU adalah sebanyak 35.4% (56 orang).

Penderita HIV/AIDS yang sudah menderita penyakit TB sebelum mendapat ART lebih banyak daripada yang tidak menderita TB yaitu 55,1 % (87 orang) dibanding 44,9% (71 orang).

Penggunaan bersama jarum suntik oleh pengguna obat narkotika selain berisiko menularkan HIV juga dapat menularkan virus hepatitis B atau C. Pada penelitian ini ditemukan 6.3% (10 orang) yang positif tertular hepatitis virus, sedangkan yang tidak tertular sebanyak 93.7% (148 orang).

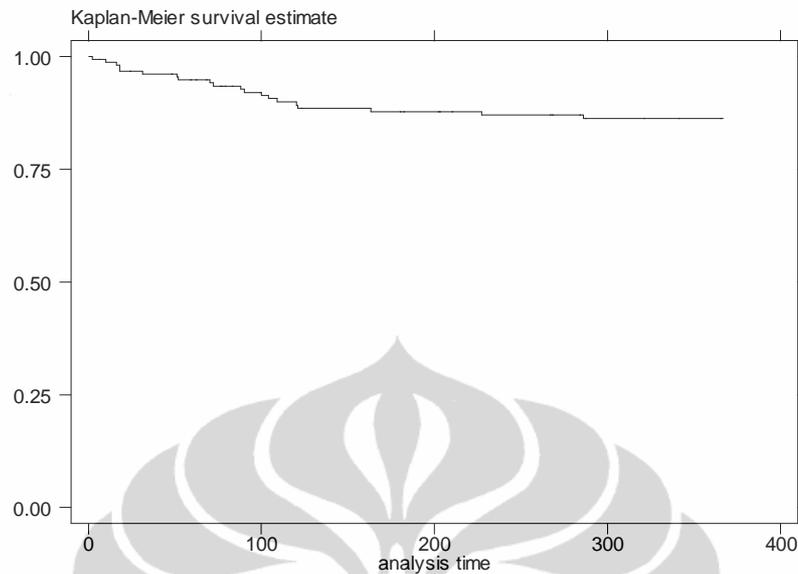
Keberhasilan pengobatan dengan ARV dipengaruhi oleh kepatuhan dalam minum obat (*adherence*), pada penelitian ini *adherence* subjek cukup baik yaitu 85.4% (135 orang) *adherence*, sedangkan yang tidak *adherence* sebanyak 14.6% (23 orang).

Distribusi penggunaan rejimen ARV yang banyak dipergunakan pada subjek penelitian adalah kombinasi AZT+3TC+NVP yaitu 82.9% (131 orang), selanjutnya rejimen AZT+3TC+EFV yaitu 9.5% (15 orang), dan yang lebih jarang digunakan adalah rejimen d4T+3TC+EFV dan d4T+3TC+NVP yaitu masing-masing 3.8% (6 orang).

Tabel 5.2. Distribusi Ketahanan Hidup pasien HIV/AIDS yang mendapat ARV lini pertama di RSPI-SS Jakarta pada tahun 2005-2010

Variabel dependen	Σ Sampel (N = 158)	Persentase (%)	standar deviasi	Median, Mean (hari)	Min, Max (hari)
Status kelangsungan hidup (time at risk)			127.2	365 ; 289	0 ; 366
Hidup/hilang	138	87,3			
Mati	20	12,7			

Tiap subjek penelitian mempunyai kontribusi terhadap waktu ketahanan hidup. Rentang waktu pengamatan terhadap ketahanan hidup subjek penelitian adalah antara nol hingga 366 hari. Rata-rata ketahanan hidup subjek adalah 289 hari dan median ketahanan hidup 365 hari. Dari 158 orang subjek, 20 orang (12,7%) meninggal pada tahun pertama pengobatan ARV, 138 orang (87,3%) tetap hidup atau hilang (sensor).



Gambar 5.2. Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat ART lini pertama di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.

Dari gambar 5.2 dan table 5.3, tampak probabilitas ketahanan hidup satu tahun pada keseluruhan pasien HIV/AIDS yang mendapat ART lini pertama di RSPI-SS Jakarta pada tahun 2005-2010 cukup tinggi. Pada hari ke 366 probabilitas ketahanan hidup adalah 86,26% dengan 95% interval kepercayaan 0,79-0,91, yang dapat berarti dari 100 pasien HIV/AIDS, 87 orang masih bertahan hidup hingga hari ke 366. Kematian terbanyak terjadi dalam 123 hari pertama (4,1 bulan), yaitu sebanyak 17 orang (85%) dari 20 orang yang meninggal hingga akhir pengamatan (hari ke 366). 90% (18 dari 20 kematian) kematian terjadi dalam enam bulan pertama pengobatan ARV. Setelah enam bulan probabilitas ketahanan hidup pada pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan lini pertama di RSPI-SS tidak tampak banyak berubah.

Tabel 5.3. Ketahanan Hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat ARV lini pertama di RSPI-SS Jakarta pada tahun 2005-2010

Lama KH (hari)	Jumlah Populasi Berisiko	Jumlah Mati	Jumlah Censor	Kumulatif Probabilitas KH	Std Error	95% CI	
0	158	0	3	1	-	-	-
2	155	1	0	0.99	0.01	1.00	1.00
6	154	0	1	0.99	0.01	0.96	1.00
10	153	1	0	0.99	0.01	0.95	1.00
16	152	1	0	0.98	0.01	0.94	0.99
18	151	2	0	0.97	0.01	0.92	0.99
24	149	0	1	0.97	0.01	0.92	0.99
31	148	1	0	0.96	0.02	0.92	0.98
48	147	0	1	0.96	0.02	0.92	0.98
51	146	1	0	0.95	0.02	0.91	0.98
52	145	1	0	0.95	0.02	0.90	0.97
59	144	0	1	0.95	0.02	0.90	0.97
62	143	0	1	0.95	0.02	0.90	0.97
68	142	0	1	0.95	0.02	0.90	0.97
70	141	1	1	0.94	0.02	0.89	0.97
72	139	1	0	0.93	0.02	0.88	0.96
76	138	0	1	0.93	0.02	0.88	0.96
77	137	0	1	0.93	0.02	0.88	0.96
79	136	0	1	0.93	0.02	0.88	0.96
83	135	0	1	0.93	0.02	0.88	0.96
88	134	1	0	0.93	0.02	0.87	0.96
90	133	1	0	0.92	0.02	0.86	0.95
99	132	0	1	0.92	0.02	0.86	0.95
100	131	1	0	0.91	0.02	0.86	0.95
104	130	1	0	0.91	0.02	0.85	0.94
105	129	0	1	0.91	0.02	0.85	0.94
109	128	1	0	0.90	0.02	0.84	0.94
120	127	1	0	0.89	0.03	0.83	0.93
121	126	1	0	0.89	0.03	0.82	0.93
123	125	0	1	0.89	0.03	0.82	0.93
163	124	1	0	0.88	0.03	0.81	0.92
180	123	0	1	0.88	0.03	0.81	0.92
182	122	0	1	0.88	0.03	0.81	0.92
202	121	0	1	0.88	0.03	0.81	0.92

203	120	0	1	0.88	0.03	0.81	0.92
210	119	0	1	0.88	0.03	0.81	0.92
227	118	1	0	0.87	0.03	0.80	0.92
267	117	0	1	0.87	0.03	0.80	0.92
268	116	0	1	0.87	0.03	0.80	0.92
284	115	0	1	0.87	0.03	0.80	0.92
286	114	1	0	0.86	0.03	0.80	0.91
287	113	0	1	0.86	0.03	0.80	0.91
321	112	0	1	0.86	0.03	0.80	0.91
341	111	0	1	0.86	0.03	0.80	0.91
365	110	0	65	0.86	0.03	0.80	0.91
366	45	0	45	0.86	0.03	0.80	0.91

KH : Ketahanan Hidup

CI : *Confident Interval*

1.3. Analisis Bivariat

Penelitian ini melakukan uji bivariat dengan *log rank test (mantel cox)* terhadap variabel independen utama dan kovariat untuk melihat signifikansi secara statistik terhadap ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS di RSPI-SS Jakarta, dan diperoleh sebagaimana pada table 5.4.

Tabel 5.4. Uji Bivariat variabel independen terhadap ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS naïve yang mendapat ART lini pertama di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010

Variabel Independen	Σ Pasien	Σ Event	%	Σ Censor	%	Insiden (Hazard) rate**	Uji Log Rank			Probabilitas KH	95% CI	
							LRT	Df	p-value			
Jumlah CD4 sebelum ART	158	20	12.7	138	87.3							
≥ 200 sel/mm ³	52	3	5.8	49	94.2	0.0002	7.39	2	0.0249*	0.934	0.808	0.978
50-<200 sel/mm ³	53	5	9.4	48	90.6	0.0003				0.899	0.775	0.957
< 50 sel/mm ³	53	12	22.6	41	77.4	0.0008				0.763	0.619	0.858
Umur	158	20	12.7	138	87.3							
< 29 tahun	65	6	9.2	59	90.8	0.0003	1.11	1	0.293	0.901	0.793	0.955
≥ 29 tahun	93	14	15.1	79	84.9	0.0005				0.837	0.739	0.900
Jenis kelamin	158	20	12.7	138	87.3							
Perempuan	41	4	9.8	37	90.2	0.0003	0.23	1	0.632	0.890	0.731	0.958
Laki-laki	117	16	13.7	101	86.3	0.0005				0.854	0.772	0.908
Pendidikan	158	20	12.7	138	87.3							
PT/ sederajat	23	4	17.4	19	82.6	0.0006	3.37	3	0.338	0.819	0.586	0.928
SMA/ sederajat	111	14	12.6	97	87.4	0.0004				0.862	0.778	0.916
SMP/ sederajat	15	0	0.0	15	100.0	0.0000				1.000	-	-
≤ SD/ sederajat	9	2	22.2	7	77.8	0.0010				0.778	0.365	0.939
Cara Penularan	158	20	12.7	138	87.3							
Melalui bukan IDU	56	2	3.6	54	96.4	0.0001	6.33	1	0.012*	0.961	0.853	0.990
Melalui IDU	102	18	17.6	84	82.4	0.0006				0.809	0.714	0.876
Jenis Rejimen ART	158	20	12.7	138	87.3							
AZT+3TC+EFV	15	1	6.7	14	93.3	0.0002	1.67	3	0.643	0.933	0.613	0.990

d4T+3TC+EFV	6	1	16.7	5	83.3	0.0005				0.990	0.273	0.975
AZT+3TC+NVP	131	18	13.7	113	86.3	0.0005				0.850	0.772	0.903
d4T+3TC+NVP	6	0	0.0	6	100.0	0.0000				1.000	-	-
Penyakit Tuberkulosis	158	20	12.7	138	87.3							
Tidak ada	87	5	5.7	82	94.3	0.0002	8.96	1	0.003*	0.937	0.854	0.973
Ada	71	15	21.1	56	78.9	0.0008				0.773	0.651	0.857
Penyakit Hepatitis Virus	158	20	12.7	138	87.3							
Tidak ada	148	18	12.2	130	87.8	0.0004	0.49	1	0.486	0.867	0.867	0.914
Ada	10	2	20.0	8	80.0	0.0007				0.800	0.409	0.946
Adherence	158	20	12.7	138	87.3							
Adherence	135	18	13.3	117	86.7	0.0004	0.15	1	0.695	0.859	0.785	0.909
Tidak adherence	23	2	8.7	21	91.3	0.0004				0.896	0.643	0.973

LRT : *Log Rank Test*

Df : *degree of freedom*

KH : *Ketahanan Hidup*

CI : *Confident Interval*

* *p-value* < 0,05

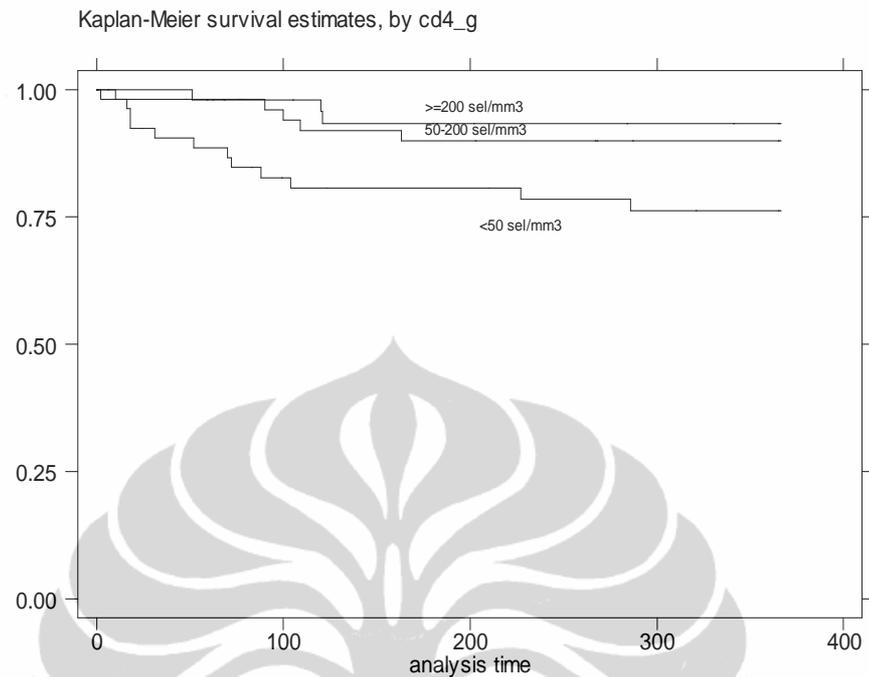
** *Hazard rate* / orang hari

Tampak hasil uji *log rank* variabel independen utama (jumlah CD4 sebelum pengobatan ART) secara statistik bermakna ($p < 0,05$) mempengaruhi ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS di RSPI-SS Jakarta. Insiden rate kematian pada kelompok jumlah CD4 < 50 sel/mm³ empat kali lebih tinggi dari pada kelompok *reference* (jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³), dan probabilitas ketahanan hidup satu tahun lebih rendah yaitu 76% (interval kepercayaan 95% 0,619-0,858) dibanding kelompok *reference* yaitu 93% (interval kepercayaan 95% 0,808-0,978). Kelompok dengan jumlah CD4 50- < 200 sel/mm³ mempunyai insiden rate kematian 0,5 kali lebih tinggi dari kelompok *reference* dan probabilitas ketahanan hidup satu tahun 89,9% (interval kepercayaan 95% 0,775-0,957).

Kovariat yang secara bermakna dapat membedakan atau mempengaruhi probabilitas ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS di RSPI-SS Jakarta, adalah cara penularan dan adanya penyakit tuberculosi dengan uji *log rank* diperoleh p-value 0,012 dan 0,003. Kejadian kematian tampak lebih banyak terjadi pada kelompok yang cara penularannya melalui IDU dengan insiden rate 6/10.000 orang hari dibanding dengan kelompok *reference* (tidak melalui IDU) insiden rate-nya 1/10.000 orang hari. Pada kelompok yang mengalami penyakit tuberculosi sebelum mendapat ART mempunyai insiden rate kematian 8/10.000 orang hari, insiden ini lebih tinggi empat kali lipat daripada kelompok tanpa penyakit tuberculosi yang mana insiden rate-nya 2/10.000 orang hari.

5.3.1. Hubungan Jumlah CD4 Sebelum Pengobatan ARV dengan Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS

Dari hasil analisis bivariat diperoleh probabilitas ketahanan hidup *crude* seperti tampak pada gambar 5.3 dan table 5.5.



Gambar 5.3 Probabilitas (*crude*) ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.

Tampak probabilitas ketahanan hidup *crude* pasien HIV/AIDS yang mendapat ART lini pertama di RSPI-SS Jakarta, pada kelompok jumlah CD4 <50 sel/mm³ jauh lebih rendah (76%) daripada kelompok jumlah CD4 50-<200 sel/mm³ (89,9%) dan kelompok jumlah CD4 \geq 200 sel/mm³ (93%). Sedangkan probabilitas ketahanan hidup satu tahun kelompok jumlah CD4 50-<200 sel/mm³ dan kelompok jumlah CD4 \geq 200 sel/mm³ tampak tidak jauh berbeda, 89,9% dan 93%. Pada kelompok jumlah CD4 50-<200 sel/mm³, tampak setelah sekitar 4 bulan kurva probabilitas ketahanan hidup melandai, sedangkan pada kelompok CD4 < 50 sel/mm³ kurva terus menurun.

Tabel 5.5 Probabilitas (*crude*) ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan jumlah CD4 sebelum mendapat ART di RSPI-SS tahun 2005-2010

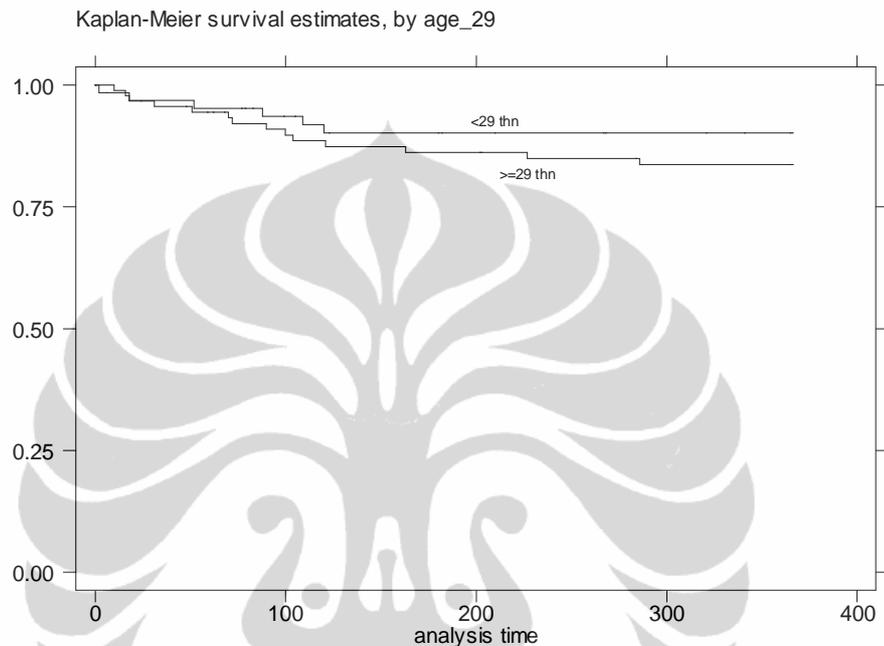
Probabilitas Ketahanan Hidup (Crude)					
Lama KH (hari)	Kumulatif Probabilitas KH	Lama KH (hari)	Kumulatif Probabilitas KH	Lama KH (hari)	Kumulatif Probabilitas KH
>=200 sel/mm ³		50-200 sel/mm ³		<50 sel/mm ³	
6	1	2	0.98	10	0.98
51	0.98	48	0.98	16	0.96
59	0.98	76	0.98	18	0.92
62	0.98	77	0.98	24	0.92
68	0.98	79	0.96	31	0.91
105	0.98	90	0.96	52	0.89
120	0.96	100	0.94	70	0.87
121	0.93	109	0.95	72	0.85
180	0.93	163	0.90	83	0.85
182	0.93	203	0.90	88	0.83
202	0.93	267	0.90	99	0.83
284	0.93	268	0.90	104	0.81
341	0.93	287	0.90	123	0.81
365	0.93	365	0.90	210	0.78
366	0.93	366	0.90	227	0.76
				286	0.76
				365	0.76
				366	0.76

KH : Ketahanan Hidup

5.3.2. Hubungan Umur dengan Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS

Dari hasil analisis bivariat diperoleh probabilitas ketahanan hidup satu tahun pada kelompok pasien yang berumur < 29 tahun adalah 90% (interval kepercayaan 95% 0,79-0,96), sedangkan pada kelompok dengan usia \geq 29 tahun mempunyai probabilitas 83,7% (interval kepercayaan 95% 0,739-0,9). Umur tidak bermakna secara statistik mempengaruhi ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama di

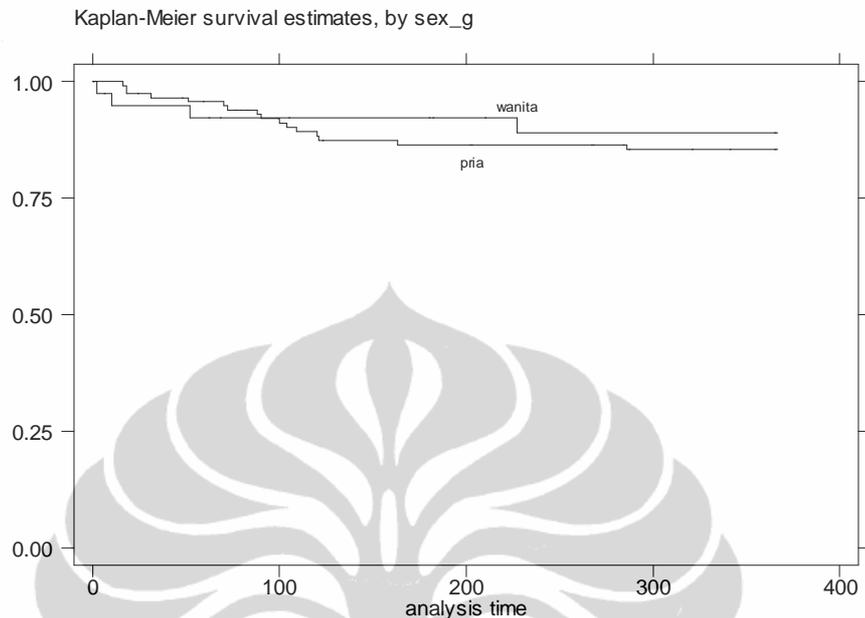
RSPI-SS Jakarta, uji *log rank* $p=0,293$. Kurva estimasi ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS berdasarkan umur dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 5.4 Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan umur di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.

5.3.3. Hubungan Jenis Kelamin dengan Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS

Dari hasil analisis bivariat diperoleh probabilitas ketahanan hidup satu tahun pada kelompok pasien perempuan adalah 88,9% (interval kepercayaan 95% 0,73-0,96), dan lebih baik daripada kelompok laki-laki yang mempunyai probabilitas 85,4% (interval kepercayaan 95% 0,77-0,91). Jenis kelamin tidak bermakna secara statistik mempengaruhi ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama di RSPI-SS Jakarta, hasil uji *log rank* $p=0,632$. Kurva estimasi ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat pada gambar dibawah ini.

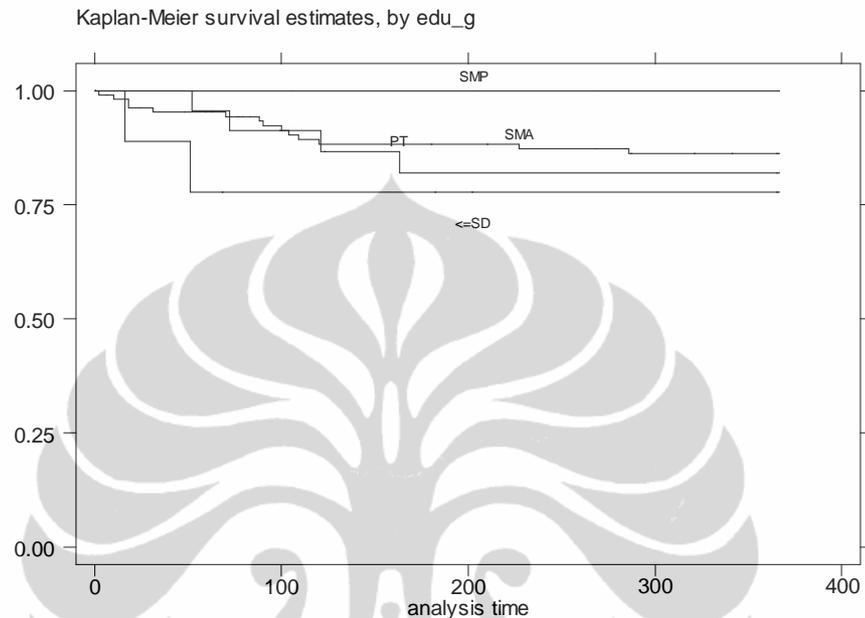


Gambar 5.5 Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan jenis kelamin di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.

5.3.4. Hubungan Tingkat Pendidikan dengan Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS

Dari hasil analisis bivariat diperoleh probabilitas ketahanan hidup satu tahun pada kelompok pasien dengan tingkat pendidikan perguruan tinggi dan sederajat adalah 81,9% (interval kepercayaan 95% 0,59-0,93), pada kelompok pasien dengan tingkat pendidikan SMA dan sederajat adalah 86% (interval kepercayaan 95% 0,78-0,92), probabilitas kelompok pasien dengan pendidikan SMP dan sederajat adalah 100% dan probabilitas pada kelompok pasien dengan tingkat pendidikan SD atau sederajat dan yang lebih rendah adalah 77,8% (interval kepercayaan 95% 0,36-0,94). Tingkat pendidikan tidak bermakna secara statistik mempengaruhi ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama di RSPI-SS Jakarta (uji *log rank* $p=0,338$). Kurva estimasi ketahanan hidup satu tahun

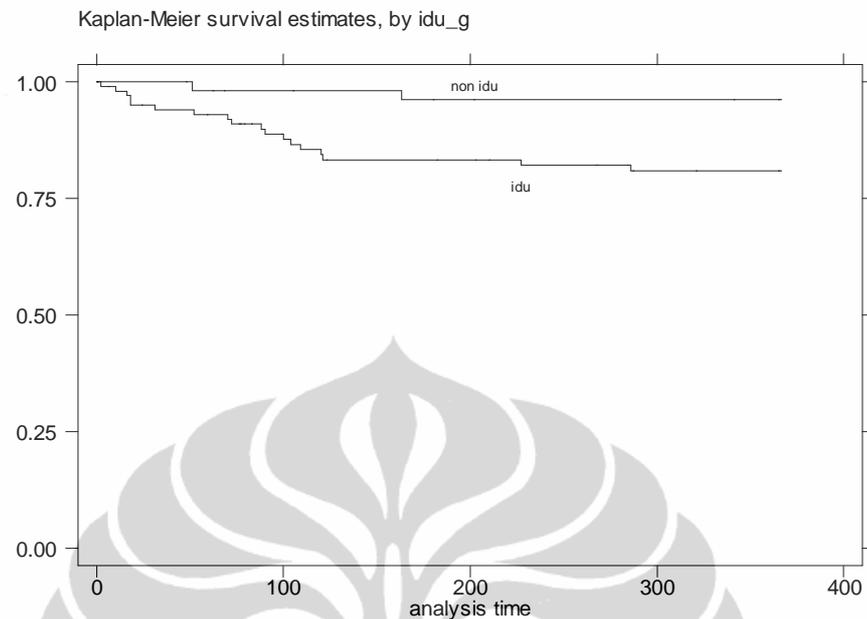
pasien HIV/AIDS berdasarkan tingkat pendidikan dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 5.6 Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan tingkat pendidikan di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.

5.3.5. Hubungan Cara Penularan dengan Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS

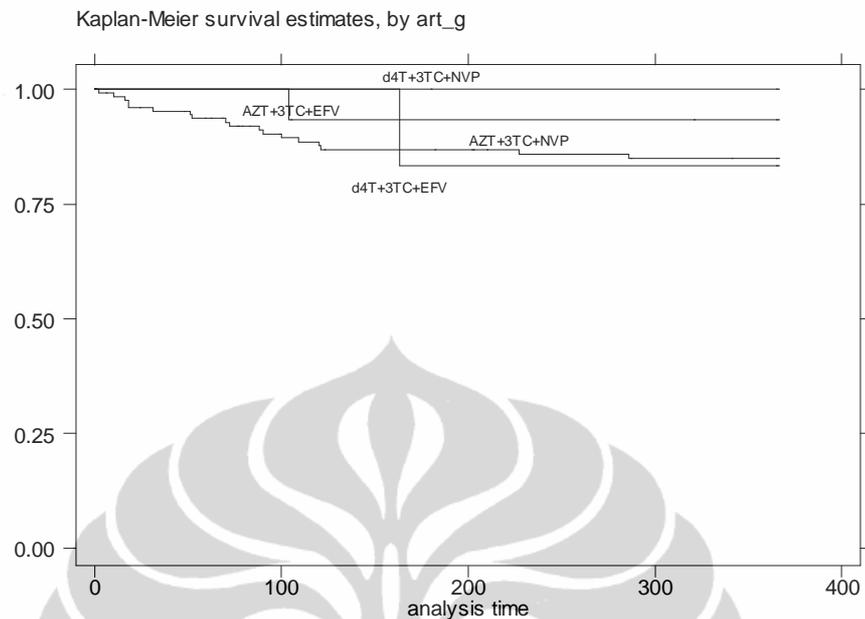
Dari hasil analisis bivariat diperoleh probabilitas ketahanan hidup satu tahun pada kelompok pasien dengan cara penularan selain IDU adalah 96% (interval kepercayaan 95% 0,85-0,99), sedangkan pada kelompok cara penularan melalui IDU mempunyai probabilitas 80,9% (interval kepercayaan 95% 0,71-0,88). Cara penularan bermakna secara statistik mempengaruhi ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama di RSPI-SS Jakarta, hasil uji *log rank* $p=0,012$.



Gambar 5.7 Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan cara penularan di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.

5.3.6. Hubungan Jenis Rejimen ARV dengan Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS

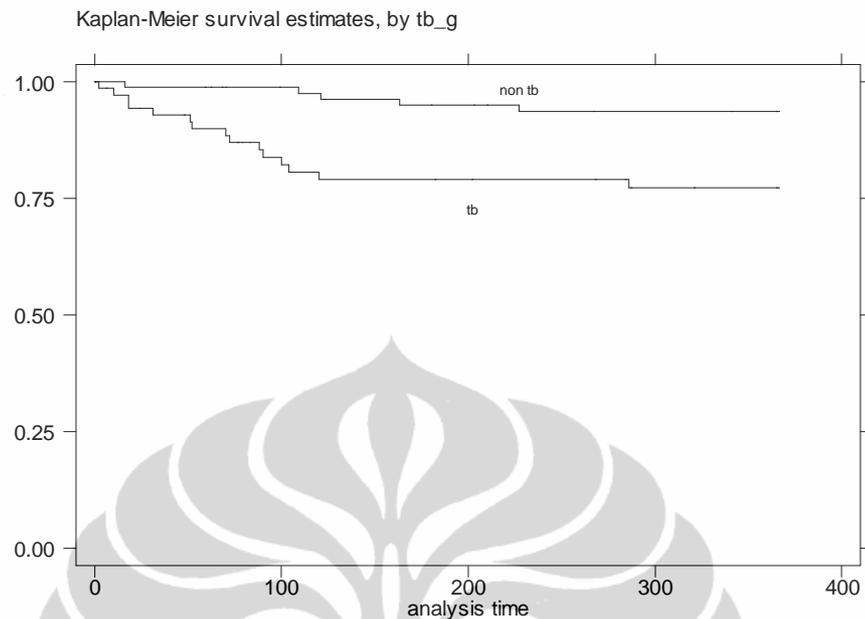
Dari hasil analisis bivariat diperoleh probabilitas ketahanan hidup satu tahun pada kelompok pasien yang mendapat rejimen AZT+3TC+EFV adalah 93% (interval kepercayaan 95% 0,61-0,99), pada kelompok yang mendapat rejimen d4T+3TC+EFV adalah 99% (interval kepercayaan 95% 0,27-0,97), sedangkan pada kelompok yang mendapat rejimen AZT+3TC+NVP adalah 85% (interval kepercayaan 95% 0,77-0,90), pada kelompok yang mendapat rejimen d4T+3TC+NVP mempunyai probabilitas ketahanan hidup 100%. Jenis rejimen ARV tidak bermakna secara statistik mempengaruhi ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama di RSPI-SS Jakarta, (uji *log rank* $p=0,643$). Kurva estimasi ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS berdasarkan jenis rejimen ARV dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 5.8 Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan jenis rejimen ARV di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.

5.3.7. Hubungan Tuberkulosis dengan Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS

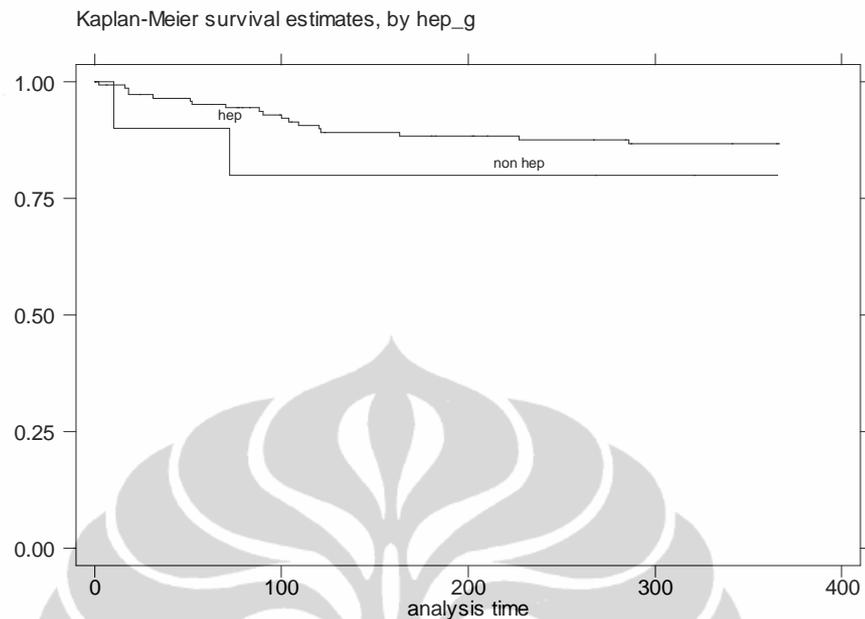
Dari hasil analisis bivariat diperoleh probabilitas ketahanan hidup satu tahun pada kelompok pasien tanpa tuberkulosis adalah 93,7% (interval kepercayaan 95% 0,85-0,97), sedangkan pada kelompok pasien dengan tuberkulosis mempunyai probabilitas 77,3% (interval kepercayaan 95% 0,65-0,86). Adanya penyakit tuberkulosis mempengaruhi ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama di RSPI-SS Jakarta, dan bermakna secara statistik (uji *log rank* $p=0,003$). Kurva estimasi ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS berdasarkan tuberkulosis dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 5.9 Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan Tuberkulosis di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.

5.3.8. Hubungan Hepatitis Virus dengan Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS

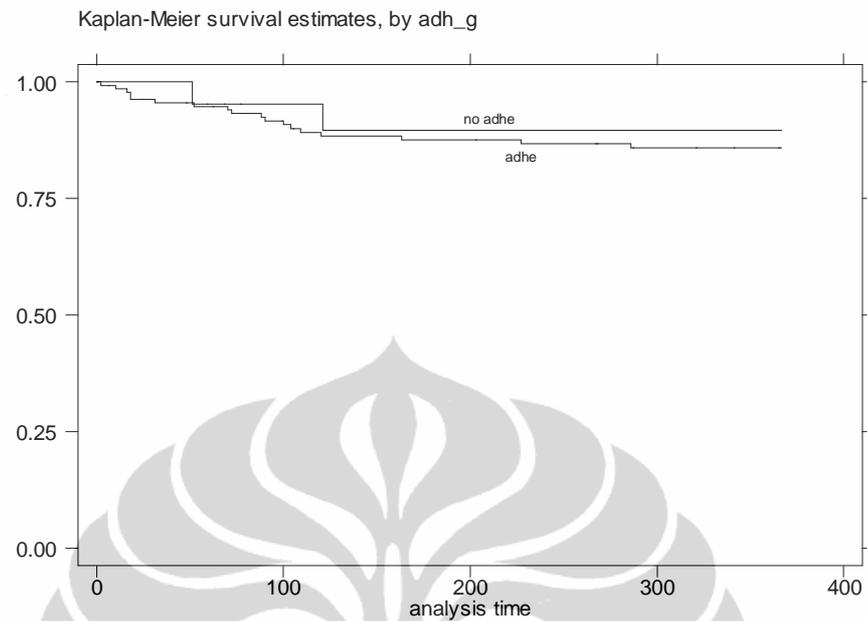
Dari hasil analisis bivariat diperoleh probabilitas ketahanan hidup satu tahun pada kelompok pasien tanpa hepatitis virus adalah 87% (interval kepercayaan 95% 0,87-0,91), sedangkan pada kelompok pasien dengan hepatitis virus mempunyai probabilitas 80% (interval kepercayaan 95% 0,41-0,95). Hepatitis virus tidak bermakna secara statistik mempengaruhi ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama di RSPI-SS Jakarta, (uji *log rank* $p=0,486$). Kurva estimasi ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS berdasarkan hepatitis virus dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 5.10 Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan Hepatitis virus di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.

5.3.9. Hubungan *Adherence* dengan Ketahanan Hidup Satu Tahun Pasien HIV/AIDS

Dari hasil analisis bivariat diperoleh probabilitas ketahanan hidup satu tahun pada kelompok pasien yang *adherence* adalah 85,9% (interval kepercayaan 95% 0,78-0,91), sedangkan pada kelompok pasien yang tidak *adherence* mempunyai probabilitas 89,6% (interval kepercayaan 95% 0,64-0,97). *Adherence* tidak bermakna secara statistik mempengaruhi ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama di RSPI-SS Jakarta, (uji *log rank* $p=0,695$). Kurva estimasi ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS berdasarkan *adherence* dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 5.11 Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama berdasarkan *adherence* di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.

5.3.10. Uji Multikolinearitas

Uji kolinearitas dilakukan sebelum analisis multivariat untuk mengetahui adanya multikolinearitas. Kolinearitas dapat diketahui apabila terdapat variabel mempunyai angka koefisien korelasi lebih dari 0,8 ($r > 0,8$). Pada analisis ini tidak terdapat variabel yang mempunyai angka korelasi $> 0,8$, sehingga semua variabel kovariat dapat diikutkan dalam analisis multivariat.

Tabel 5.6 Hasil Uji Multikolinearitas

	cd4	Sex	Age	Idu	edu	Art	tb	Hep	Adh
cd4	1.000								
Sex	0.217	1.000							
Age	0.022	0.180	1.000						
Idu	0.314	0.407	-0.082	1.000					
Edu	-0.240	-0.072	0.078	-0.164	1.000				
Art	-0.094	-0.084	-0.027	0.110	0.027	1.000			
Tb	0.165	0.128	-0.021	0.137	0.084	-0.089	1.000		
Hep	0.189	0.095	-0.047	0.193	-0.100	-0.004	0.079	1.000	
Adh	-0.135	-0.083	-0.020	0.043	0.172	0.066	-0.048	-0.034	1.000

1.4. Analisis Multivariat

1.4.1. Uji Asumsi Proporsional Hazard

Sebelum dilakukan analisis multivariat dengan analisis *cox regression*, dilakukan uji asumsi proporsional *hazard* terhadap variabel independen dan kovariat. Prosedur yang digunakan adalah *global test* atau *goodness of fit* (GOF), dinyatakan memenuhi asumsi bila hasil uji p-value > 0,05 (tidak signifikan). Pada table 5.7 tampak semua variabel memenuhi asumsi proporsional *hazard*, dimana *hazard ratio* konstan sepanjang waktu dan tidak tergantung dengan waktu.

Tabel 5.7 Hasil Uji Proporsional Hazard

Variabel Independen	Global Test			Uji Asumsi PH
	ch12	Df	p-value	p-value > 0.05
Jumlah CD4 sebelum ART	0.08	2	0.959	memenuhi asumsi PH
Jenis kelamin	0.23	1	0.63	memenuhi asumsi PH
Umur	0.84	1	0.361	memenuhi asumsi PH
Pendidikan	1.01	3	0.798	memenuhi asumsi PH
Cara Penularan	0.11	1	0.744	memenuhi asumsi PH
Penyakit Tuberkulosis	1.66	1	0.197	memenuhi asumsi PH
Penyakit Hepatitis Virus	0.97	1	0.325	memenuhi asumsi PH
Adherence	0.01	1	0.904	memenuhi asumsi PH
Jenis Rejimen ART	1.14	3	0.767	memenuhi asumsi PH

Df : *degree of freedom*PH : *Proportional Hazard*

5.4.2. Analisis Cox Regression (Cox Proportional Hazard Model)

Pemilihan kovariat yang masuk dalam kandidat model dilakukan dengan analisis *cox regression* terhadap semua variabel independen. Kovariat yang masuk dalam kandidat model, yaitu variabel yang *p-value* < 0,25, sehingga diperoleh variabel yang bermakna secara statistik yaitu tingkat pendidikan, cara penularan dan tuberkulosis. Lebih jelasnya dapat dilihat pada table 5.8.

Tabel 5.8 Rekapitulasi Hasil Uji *Cox Regression* Seluruh Variabel Independen

Variabel Independen	Cox Regression			
	HR-crude	p-value	95% CI	
Jumlah CD4 sebelum ART				
≥ 200 sel/mm ³	1.00			
50-<200 sel/mm ³	1.53	0.56	0.37	6.41
< 50 sel/mm ³	4.06	0.03*	1.15	14.41
Umur				
< 29 tahun	1.00	0.28		
≥ 29 tahun	1.66	0.30	0.64	4.32
Jenis kelamin				
Perempuan	1.00	0.62		
Laki-laki	1.31	0.63	0.44	3.91
Pendidikan				
PT/ sederajat	1.00	0.167*		
SMA/ sederajat	0.77	0.64	0.25	2.34
SMP/ sederajat	0.00	1.00	0.00	-
≤ SD/ sederajat	1.59	0.59	0.29	8.71
Cara Penularan				
Melalui bukan IDU	1.00	0.0055*		
Melalui IDU	5.33	0.025*	1.24	22.98
Jenis Rejimen ART				
AZT+3TC+EFV	1.00	0.45		
d4T+3TC+EFV	2.44	0.53	0.15	38.96
AZT+3TC+NVP	2.34	0.41	0.31	17.56
d4T+3TC+NVP	0.00	-	-	-
Penyakit Tuberkulosis				
Tidak ada	1.00	0.0027*		
Ada	4.15	0.006*	1.51	11.44
Penyakit Hepatitis Virus				
Tidak ada	1.00	0.52		
Ada	1.67	0.49	0.39	7.21
Adherence				
Adherence	1.00	0.68		
Tidak adherence	0.75	0.70	0.17	3.22

* *p-value* < 0,25

HR : Hazard Ratio

CI : Confident interval

5.4.3. Uji Interaksi

Selanjutnya dilakukan uji untuk mengetahui adanya interaksi antara variabel independen utama dengan kovariat yang masuk sebagai kandidat variabel model multivariat. Pengujian dilakukan dengan *test likelihood ratio* yang membandingkan *log-likelihood statistik* untuk model dengan interaksi (*full model*) terhadap model tanpa interaksi (*reduce model*), yaitu $-2\ln L_R$ dikurangi $-2\ln L_F$. Variabel yang masuk dalam *reduce model* adalah variabel tingkat pendidikan, penyakit tuberculosis, cara penularan dan variabel jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV. Sedangkan pada *full model*, selain variabel *reduce model* juga ditambahkan variabel interaksi variabel independen utama dengan kovariat yang menjadi kandidat model multivariat.

Pada table 5.9 tampak secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna antara model tanpa interaksi dengan model dengan interaksi ($p > 0,05$), sehingga tidak ditemukan adanya potensi interaksi diantara variabel independen utama dan kovariat.

Tabel 5.9 Uji Interaksi Variabel Independen Utama dan Kovariat

Model	-2 Log likelihood	Df	Selisih -2 Log likelihood	p-value	Kesimpulan
Reduce (R) Model	173.392	7			
R Model + CD4*idu	171.738	8	1.654	0.99-0.95	tidak bermakna
R Model + CD4*tb	172.871	8	0.521	> 0.99	tidak bermakna
R Model + CD4*edu	169.630	8	3.762	0.95-0.9	tidak bermakna

Df : *degree of freedom*

5.4.4. Analisis Multivariat Variabel Kandidat Model

Untuk mengetahui variabel-variabel yang berpengaruh terhadap ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat ART lini pertama di RSPI-SS Jakarta pada tahun 2005-2010, dilakukan analisis

multivariat dengan *cox regression*. Analisis ini juga dilakukan untuk mengontrol variabel yang potensial menjadi perancu (*confounder*). Selain itu analisis multivariat juga diperlukan untuk memperoleh model yang sederhana dan sesuai untuk menggambarkan hubungan antara variabel independen dan dependen.

Tiga variabel kovariat yang berpengaruh secara statistik terhadap ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS dengan pengobatan ARV lini pertama di RSPI-SS Jakarta ($p\text{-value} < 0,25$), yaitu tingkat pendidikan, cara penularan dan tuberculosis, kemudian dilakukan analisis multivariat *cox proportional hazard model* dengan metoda *backward elimination*. Hasil analisis multivariat variabel independen utama bersama tiga kovariat kandidat model tampak pada table 5.10 di bawah. Tampak variabel kovariat yang bermakna secara statistik mempengaruhi ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS dengan pengobatan ART lini pertama adalah variabel tuberculosis.

Tabel 5.10 Hasil Analisis *Cox Regression* Kandidat Variabel yang Masuk ke Dalam Model Awal

Variabel	HR-adj	p-value	95% CI	
Jumlah CD4 sebelum ART				
≥ 200 sel/mm ³	1			
50-<200 sel/mm ³	2.03	0.38	0.42	9.82
< 50 sel/mm ³	3.51	0.09	0.81	15.26
Pendidikan				
PT/ sederajat	1			
SMA/ sederajat	0.68	0.51	0.21	2.17
SMP/ sederajat	0.00	1.00	0.00	.
≤ SD/ sederajat	3.12	0.26	0.44	22.20
Cara Penularan				
Melalui bukan IDU	1			
Melalui IDU	3.52	0.10	0.79	15.74
Penyakit Tuberkulosis				
Tidak ada	1			
Ada	3.63	0.019*	1.24	10.64

**p-value* < 0,05

HR : *Hazard Ratio*

CI : *confident interval*

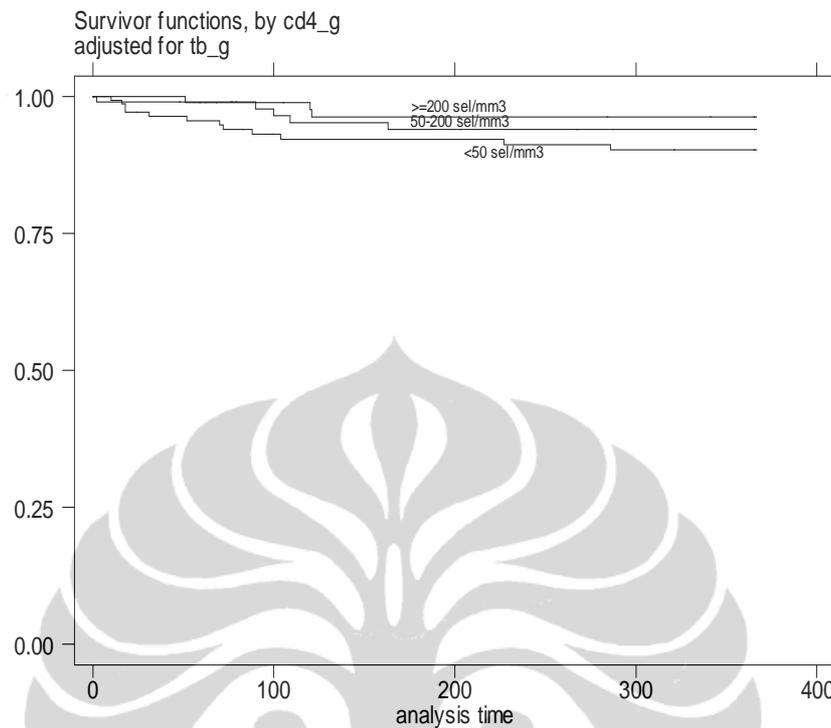
Kemudian dilakukan eliminasi variabel kovariat satu persatu dimulai dengan variabel dengan *p-value* terbesar, hingga akhirnya diperoleh model akhir dengan variabel yang mempengaruhi ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS seperti pada table 5.11 dibawah.

Tabel 5.11 Hasil Analisis *Cox Regression* Model Akhir

Variabel	HR-adj	p-value	95% CI	
Jumlah CD4 sebelum ART				
≥ 200 sel/mm ³	1			
50-<200 sel/mm ³	1.68	0.48	0.40	7.04
< 50 sel/mm ³	3.41	0.06	0.96	12.16
Penyakit Tuberkulosis				
Tidak ada	1			
Ada	3.57	0.02	1.27	9.99

**p-value* < 0,05HR : *Hazard Ratio*CI : *confident interval*

Pada table 5.11, *Hazard Ratio adjusted* pada kelompok jumlah CD4 sebelum ART <50 sel/mm³ adalah 3,4 dengan interval kepercayaan 95% 0,96-12,16 yang berarti kelompok ini mempunyai risiko kematian 3,4 kali daripada kelompok *reference* (jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³), namun secara statistik tidak bermakna (*p-value* = 0,058). *HR-adjusted* kelompok jumlah CD4 50-<200 sel/mm³ adalah 1,7 yang berarti risiko kematian kelompok ini 1,7 kali daripada kelompok *reference*, interval kepercayaan 95% 0,4-7,04, namun secara statistik tidak bermakna (*p-value* = 0,479). Kelompok dengan tuberkulosis sebelum mendapat ART mempunyai *HR-adjusted* 3,6 kali daripada kelompok tanpa tuberkulosis, interval kepercayaan 95% 1,27-9,99, serta secara statistik bermakna (*p-value* = 0,015).



Gambar 5.12 Probabilitas ketahanan hidup satu tahun (*adjusted*) berdasarkan jumlah CD4 pada pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.

Pada gambar 5.12 dan table 5.12, tampak probabilitas ketahanan hidup satu tahun berdasarkan jumlah CD4 sebelum diberi ART yang telah di-*adjust* terhadap variabel lain. Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pada ketiga kelompok kategori jumlah CD4 sebelum diberi pengobatan ARV, tampak tidak jauh berbeda. Kelompok dengan jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³ mempunyai probabilitas paling tinggi diantara kelompok lain yaitu 96,3%, kelompok jumlah CD4 50-<200 sel/mm³ mempunyai probailitas 94%, sedangkan kelompok dengan jumlah CD4 < 50 sel/mm³ mempunyai probabilitas 90,3%.

Tabel 5.12 Probabilitas (*adjusted*) ketahanan hidup satu tahun berdasarkan jumlah CD4 pada pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama di RSPI-SS Jakarta tahun 2005-2010.

Probabilitas Ketahanan Hidup (<i>adjusted</i>)					
Lama KH (hari)	Kumulatif Probabilitas KH	Lama KH (hari)	Kumulatif Probabilitas KH	Lama KH (hari)	Kumulatif Probabilitas KH
>=200 sel/mm3		50-200 sel/mm3		<50 sel/mm3	
6	1	2	0.99	10	0.99
51	0.99	48	0.99	16	0.99
59	0.99	76	0.99	18	0.97
62	0.99	77	0.99	24	0.97
68	0.99	79	0.99	31	0.96
105	0.99	90	0.98	52	0.96
120	0.98	100	0.97	70	0.95
121	0.96	109	0.95	72	0.94
180	0.96	163	0.94	83	0.94
182	0.96	203	0.94	88	0.93
202	0.96	267	0.94	99	0.93
284	0.96	268	0.94	104	0.92
341	0.96	287	0.94	123	0.92
365	0.96	365	0.94	210	0.92
366	0.96	366	0.94	227	0.91
				286	0.90
				365	0.90
				366	0.90

KH : Ketahanan Hidup

BAB 6

PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan untuk mengetahui pengaruh jumlah CD4 pada pasien HIV/AIDS sebelum mendapat pengobatan ARV lini pertama terhadap ketahanan hidup satu tahun pertama di RSPI-SS, dengan mengendalikan faktor-faktor yang potensial menjadi perancu (*confounder*). Peneliti menyadari bahwa hasil penelitian ini sangat jauh dari sempurna, yang diakibatkan oleh banyaknya kelemahan baik dari sudut metodologi maupun aspek lainnya. Keterbatasan-keterbatasan, kelemahan dan kekuatan penelitian ini dibahas sebagai berikut.

6.1 Kekuatan dan Kelemahan Penelitian

6.1.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain kohort. Desain ini dimulai dengan pengamatan longitudinal terhadap populasi pasien HIV/AIDS yang mendapat ART lini pertama berdasarkan jumlah sel CD4 pada awal pengobatan ARV, hingga terjadinya kematian.

Kekuatan pada studi kohort adalah arah penyelidikan logis sehingga lebih menjamin asas temporalitas yang dapat menilai hubungan sebab akibat, karena dapat dipastikan bahwa sebab mendahului akibat. Pada desain kohort retrospektif, faktor risiko dan efek terjadi pada masa lalu, sehingga dari segi biaya dan waktu studi retrospektif menjadi lebih ekonomis. Analisis hasil kohort dapat memasukkan unsur waktu, sehingga seluruh sampel dapat diperhitungkan kontribusi waktu yang diberikannya sampai observasi berakhir. Studi kohort retrospektif lebih unggul dibandingkan studi kasus kontrol, karena kedua kelompok penelitian berasal dari populasi penelitian yang sama, sehingga bias yang mungkin muncul akibat pemilihan sampel dapat dihindari.¹⁸

Kelemahan studi retrospektif, peneliti tidak dapat mengontrol keadaan dan kualitas pengukuran yang telah dilakukan orang lain dimasa lalu, dan peneliti hanya

dapat mengandalkan data sekunder yang telah ada di catatan medik, yang mungkin kurang lengkap atau tidak sesuai dengan yang dibutuhkan.¹⁸

Pada penelitian ini, peneliti mengalami kesulitan dalam menggumpulkan beberapa variabel yang potensial mempengaruhi ketahanan hidup, hal ini karena tidak lengkapnya atau tidak adanya data di buku monitoring ARV atau di catatan rekam medik pasien, sehingga beberapa variabel tidak dapat diteliti seperti variabel berat badan dan tinggi badan untuk menentukan status gizi dan variabel *viral load*. Selain itu peneliti tidak mendapatkan data tentang penyebab kematian, sehingga pada penelitian ini semua kematian pada subjek penelitian diasumsikan disebabkan oleh HIV, hal ini dapat menyebabkan terjadinya bias informasi.

6.1.2 Sampel Penelitian

Subjek penelitian adalah semua pasien HIV/AIDS yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di RSPI-SS Jakarta pada tahun 2005-2010. Jumlah subjek yang memenuhi syarat adalah sebanyak 707 orang. Subjek yang diikuti sertakan dalam penelitian ini sejumlah 158 orang, jumlah ini memenuhi 99,4% besar sampel minimal studi yaitu 159 orang. Hal ini disebabkan karena subjek pada kelompok kategori jumlah $CD4 \geq 200 \text{ sel/mm}^3$, jumlahnya masih terbatas.

Perhitungan besar sampel minimal untuk kelompok kategori jumlah $CD4 < 200 \text{ sel/mm}^3$, dilakukan dengan menggunakan nilai P (proporsi) yang didapat dari penelitian terdahulu di beberapa Rumah Sakit di Jakarta, yang kemungkinan mempunyai kemiripan dengan karakter pasien di RSPI. Untuk nilai P kelompok jumlah $CD4 \geq 200 \text{ sel/mm}^3$, diperoleh dari penelitian di daerah yang mempunyai sumber daya baik, dimana kebijakan pengobatan dengan ARV sudah tidak menunggu jumlah $CD4 < 200 \text{ sel/mm}^3$ seperti di Indonesia.

Untuk melihat dampak dari jumlah sampel tersebut, dilakukan perhitungan kekuatan (*power*) penelitian untuk mengetahui berapa besar kemampuan suatu penelitian untuk mendeteksi pengaruh yang secara statistik bermakna, apabila dalam populasi pengaruh tersebut ada.²⁰ Dari perhitungan diperoleh kekuatan penelitian ini 79,1%, hal ini dapat disebabkan oleh jumlah sampel pada kelompok kategori ≥ 200

sel/mm³ belum memenuhi besar sampel minimal. Selain itu terdapat sejumlah subjek LFU, yang secara keseluruhan berjumlah 28 orang (17,7% dari total sampel), dan terbanyak terjadi pada kelompok dengan jumlah CD4 \geq 200 sel/mm³ yaitu 12 orang (23%), jumlah ini cukup besar untuk mempengaruhi kekuatan penelitian. LFU dapat menurunkan kekuatan penelitian untuk mendeteksi hubungan yang benar-benar ada, karena menyebabkan lebih sedikit sampel yang tersedia untuk dianalisis.³⁴ Hal ini mungkin menyebabkan hasil analisis ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS berdasarkan jumlah CD4 sebelum ART, menjadi tidak bermakna secara statistik. Hasil perhitungan *power* penelitian dapat dilihat pada lampiran 1.

6.2 Validitas Internal

6.2.1 Validitas Internal Non Causal

6.2.1.1 Bias

Bias seleksi berhubungan dengan cara pemilihan subjek masuk dalam penelitian. Bias terjadi ketika menggunakan kriteria yang berbeda dalam prosedur seleksi subjek.³⁴ Pada penelitian bias ini dapat dihindari, karena yang menjadi subjek pada penelitian ini adalah pasien HIV/AIDS yang mendapat terapi ARV lini pertama dari RSPI-SS Jakarta dan diperiksa jumlah CD4 sebelum mendapat pengobatan ARV. Bias *self selection* dapat terjadi bila hanya pasien tertentu yang memilih mendapat pengobatan ARV dari RSPI-SS dan terpilih sebagai sampel. Kemungkinan hal ini yang menyebabkan karakteristik dan distribusi variabel tidak homogen pada subjek penelitian, ini mungkin dapat mempengaruhi hasil penelitian.

Pada penelitian ini dapat terjadi bias *selective loss to follow up (withdrawal bias)* yang terjadi karena subjek-subjek yang terpilih menghilang secara tidak proporsional selama periode pengamatan / *follow up*.⁴⁰ Hal ini dapat terjadi karena data penelitian ini diperoleh secara retrospektif, sehingga *loss to follow up* tidak dapat dicegah. Subjek yang lolos dari pengamatan paling banyak terjadi pada kelompok dengan jumlah CD4 \geq 200 sel/mm³, yaitu 13 orang (25%), kelompok jumlah CD4 50-<200 sel/mm³ 8 orang (15%), sedangkan kelompok jumlah CD4 <

50 sel/mm³, terjadi *loss to follow up* (LFU) sebanyak 7 orang (13%). Kondisi subjek yang LFU hingga akhir pengamatan (366 hari) tidak diketahui, apakah meninggal atau tetap bertahan hidup. Karakteristik subjek yang LFU relatif berbeda dengan subjek penelitian. Subjek LFU terbanyak pada wanita kelompok CD4 ≥ 200 sel/mm³ (28,6%) dan pria kelompok CD4 50-<200 sel/mm³ (28,6%), sedangkan pada subjek penelitian terbanyak adalah pria kelompok CD4 < 50 sel/mm³ (28,5%). Usia LFU terbanyak adalah usia ≥ 29 tahun di kelompok CD4 ≥ 200 sel/mm³ (25%), sedangkan pada subjek penelitian terbanyak adalah usia ≥ 29 tahun pada kelompok CD4 < 50 sel/mm³ (20,9%) Subjek LFU terdistribusi terbanyak pada non IDU di kelompok CD4 ≥ 200 sel/mm³ (28,6%), sedang pada subjek penelitian terbanyak pada IDU kelompok < 50 sel/mm³ (27,8%). Sehingga dapat diasumsikan bahwa ketahanan hidup pada subjek yang mengalami LFU relatif berbeda dengan subjek penelitian. Keadaan ini dapat menimbulkan bias *loss to follow up differential* dengan efek *underestimate* atau *overestimate*.

Bias informasi terjadi karena perbedaan sistematik dalam mutu dan cara pengumpulan data terhadap pajanan atau penyakit dari kelompok-kelompok penelitian.⁴⁰ Rentang waktu dilakukan pemeriksaan CD4 sebelum mendapat ART (waktu tunggu) kemungkinan dapat menyebabkan bias informasi, karena adanya variasi waktu tunggu, yaitu dengan rentang antara 0 hari hingga 960 hari. Waktu tunggu rata-rata seluruh populasi penelitian adalah 23 hari, median 18 hari dan modus 0 hari. Waktu tunggu rata-rata pada kelompok dengan jumlah CD4 <50 sel/mm³ (20 hari) relatif lebih pendek daripada pada kelompok dengan jumlah CD4 50 - <200 sel/mm³ (30 hari) dan kelompok dengan jumlah CD4 ≥ 200 (40 hari). Pada kelompok jumlah CD4 <50 sel/mm³ terdapat 1,9% responden (1 orang) yang menunggu lebih dari 3 bulan (89 hari), pada kelompok jumlah CD4 50 - <200 sel/mm³ terdapat 18,9% responden (10 orang) dan pada kelompok jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³ terdapat 28,8% responden (15 orang). Menurut Pedoman Laboratorium untuk penghitungan limfosit T CD4 dalam konteks HIV/AIDS, WHO SEARO tahun 2007, penurunan jumlah CD4 pada pasien yang tidak mendapat pengobatan ARV adalah sekitar 4% pertahun atau 1% pertriwulan. Jumlah ini relatif rendah, namun

mungkin dapat menimbulkan bias *miss* klasifikasi *non differential*, karena dalam waktu tunggu mendapatkan ART, kemungkinan jumlah CD4 subjek telah menurun, tetapi masih dimasukkan dalam kelompok kurang berisiko, sehingga dapat menimbulkan efek *underestimate*. Pada penelitian ini tidak dilakukan pembatasan waktu tunggu pada definisi jumlah CD4 sebelum pengobatan ART, karena akan menyebabkan subjek penelitian banyak berkurang (di eksklusi), terutama pada kelompok jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³, dan juga karena pertimbangan penurunan jumlah CD4 yang relative tidak besar (4%) pertahun.

Bias *miss* klasifikasi *non-differential* dapat terjadi yang disebabkan oleh kematian yang bukan diakibatkan HIV dimasukkan sebagai *event* (kematian akibat HIV), hal ini terjadi karena minimnya informasi. *Event* pada observasi kemungkinan lebih banyak daripada keadaan yang sebenarnya baik pada kelompok yang berisiko maupun tidak berisiko, sehingga arah bias menuju *null*.

6.2.1.2 Variasi *Chance*

Variasi *change* kemungkinan mempengaruhi penelitian ini. Hal ini terlihat pada hasil penelitian yaitu dari lebarnya interval kepercayaan dan nilai melewati angka satu. Pada kelompok kategori jumlah CD4 50-<200 sel/mm³ terhadap kelompok jumlah CD ≥ 200 sel/mm³ diperoleh HR-*adjusted* 1,7 dengan CI 95% : 0,4-7,04 dan kelompok jumlah CD4 < 50 sel/mm³ terhadap kelompok jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³ diperoleh HR-*adjusted* 3,4 dengan CI 95% : 0,96–12,16.

6.2.2 Validitas Internal (berdasarkan prinsip-prinsip kausalitas)

Validitas internal kausa yang dibahas mencakup kriteria hubungan kausal menurut Hill, terdiri dari: kekuatan hubungan, konsistensi, spesifisitas, *temporality*, *biological gradient*, *plausibility*, koherensi, eksperimen, dan analogi. Walaupun sembilan kriteria yang diajukan Hill ini bukanlah syarat mutlak untuk menunjukkan adanya hubungan kausal, terpenuhinya syarat-syarat ini akan turut mendukung hubungan yang diperoleh.⁴⁰

6.2.2.1 Kekuatan Hubungan

Nilai *Hazard Ratio* (HR) berdasarkan jumlah CD4 yang diperiksa sebelum mendapat ART pada pasien HIV/AIDS pada kelompok jumlah CD4 < 50 sel/mm³ terhadap kelompok jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³ mempunyai hubungan yang kuat, yaitu *HR-adjusted* 3,4 dan nilai $p= 0,058$ (CI 95% : 0,96–12,16). Ini berarti kelompok pasien dengan jumlah CD4 < 50 sel/mm³ memiliki risiko kematian 3,4 kali dibandingkan dengan kelompok pasien dengan jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³ namun tidak bermakna secara statistik.

Pada kelompok kategori jumlah CD4 50- <200 sel/mm³ terhadap kelompok jumlah CD ≥ 200 sel/mm³, hubungan lebih lemah, diperoleh *HR-adjusted* 1,7 dengan nilai $p=0,479$ (CI 95% : 0,4-7,04). Dan berarti kelompok pasien dengan jumlah CD4 50- <200 sel/mm³ memiliki risiko kematian 1,7 kali dibandingkan dengan kelompok pasien dengan jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³ namun tidak bermakna secara statistik.

6.2.2.2 Konsistensi

Pengaruh ketahanan hidup satu tahun pada orang dengan HIV/AIDS yang mendapat terapi ARV lini pertama berdasarkan jumlah CD4, akan semakin jelas bila hubungan ini juga dibuktikan oleh penelitian lain, pada populasi dan setting yang berbeda. Kesimpulan penelitian yang sama dimana jumlah CD4 tidak bermakna secara statistik tidak ditemukan. Penelitian Hogg S.R et al mendapatkan hasil yang berbeda dengan penelitian ini, dimana diperoleh jumlah CD4 mempunyai hubungan dengan kematian secara statistik setelah mengontrol riwayat AIDS sebelumnya, penggunaan protease inhibitor dan jumlah RNA HIV plasma saat baseline. Kelompok pasien dengan jumlah CD4 < 50 sel/mm³ 6,67 kali lebih berisiko kematian (CI 95% 3,61-12,34) dan kelompok CD4 50-199 sel/mm³ mempunyai risiko kematian 3,41 kali (CI 95% 1,93-6,03) dari kelompok dengan CD4 ≥ 200 sel/mm³. Penelitian Hogg dilakukan pada populasi kohort yang dinamik, dengan jumlah sampel penelitian yang cukup besar yaitu 1219 orang, yang diikuti dengan prinsip *intention to treat*, dan dilakukan analisis multivariate *cox proportional hazard regression*. Penelitian Hogg tidak melaporkan adanya *loss to follow up*.²⁹

6.2.2.3 Temporalitas

Azas temporalitas pada penelitian ini dapat terpenuhi, terutama variabel independen utama yaitu jumlah CD4 telah ada (diperiksa) sebelum terjadi outcome (kematian).

6.2.2.4 Biological Gradient

Penelitian ini bisa dikatakan ada hubungan *dose respons*. Semakin rendah jumlah sel CD4 akan semakin tinggi resiko terjadi kematian, atau semakin rendah ketahanan hidup satu tahun pasien. Semakin tinggi jumlah sel CD4 akan semakin baik ketahanan hidup satu tahun pasien (semakin rendah risiko kematian).

6.3 Validitas Eksternal

Hasil penelitian ini masih belum bisa digeneralisasikan ke populasi yang lebih luas. Penelitian ini hanya dapat diinferensikan pada populasi orang dengan HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama di RSPI Prof.Dr.Sulianti Saroso Jakarta sebagai lokasi penelitian, atau pada populasi yang sesuai karakteristiknya dengan populasi RSPI Prof.Dr.Sulianti Saroso Jakarta.

6.4 Pembahasan Hasil Penelitian

Kematian pada penelitian ini didefinisikan sebagai kematian yang disebabkan oleh penyakit HIV/AIDS. Namun karena keterbatasan pada penelitian retrospektif, maka tidak semua penyebab pasti kematian dapat diketahui. Pada penelitian ini semua kematian diasumsikan disebabkan oleh HIV/AIDS. Incident rate kematian pada tahun pertama pengobatan ARV dapat diperoleh dengan membagi jumlah kematian dalam satu tahun dengan jumlah kontribusi waktu orang HIV/AIDS berisiko meninggal. Kematian dianalisis dengan waktu berisiko yaitu 18316 hari maka diperoleh *incident rate* kematian keseluruhan menjadi 1/1000 orang hari. *Incident rate* kematian pada penelitian ini agak sulit untuk dibandingkan dengan penelitian lain, karena sedikit sekali penelitian yang melaporkan *incident rate*.

6.4.1 Hubungan jumlah CD4 sebelum pengobatan ARV dengan ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS

Sel CD4 adalah tipe dari sel darah putih atau limfosit yang merupakan bagian penting dari sistem kekebalan tubuh manusia. HIV yang masuk tubuh manusia mengintervensi sel target yaitu sel limfosit T CD4. Hal ini menyebabkan penurunan jumlah limfosit T CD4 dan membuka peluang terjadinya koinfeksi, yang menyebabkan risiko kematian meningkat.⁷

Pada penelitian ini ditemukan kematian pada tahun pertama pengobatan ARV adalah sebanyak 20 orang (12,7%), dengan kematian terbanyak ditemukan pada kelompok dengan jumlah sel CD4 < 50 sel/mm³ yaitu 22,6% , diikuti kelompok dengan jumlah sel CD4 50- <200 sel/mm³ (9,4%) dan kelompok dengan jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³ (5,8%). Penelitian Hogg Robert.S et al tahun 2001 melaporkan *cumulative mortality rate* pada 12 bulan yaitu 2,9%. Berdasarkan kelompok CD4, Hogg melaporkan *cumulative mortality rate* pada 12 bulan pada kelompok CD4 < 50 sel/mm³ yaitu 8,6%, kelompok jumlah sel CD4 50 - < 200 sel/mm³ adalah 5,8% dan kelompok jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³ adalah 0,8%. Hasil penelitian Hogg lebih rendah bila dibandingkan penelitian ini. Hal ini kemungkinan disebabkan pada penelitian ini, banyak pasien yang sudah masuk dalam stadium lanjut dan terkena infeksi oportunistik tuberculosis. Ini dapat dilihat pada table analisis bivariat, tampak 75% kematian terjadi pada pasien HIV/AIDS yang sudah mengalami koinfeksi TB.

Penelitian Mahdi di RS kanker Dharmais tahun 2002-2005 melaporkan kematian dalam 12 bulan pertama yang lebih tinggi daripada penelitian ini yaitu 32%, pada kelompok dengan jumlah CD4 ≤ 50 sel/mm³ kematian ditemukan 40,8% sedangkan pada kelompok dengan jumlah CD4 > 50 sel/mm³ ditemukan 16,9%. Hal ini mungkin karena populasi penelitian di RSPI-SS mempunyai jumlah CD4 lebih baik daripada di RS Kanker Dharmais. Pada penelitian ini mean jumlah CD4 adalah 123,9 sel/mm³ dan median 88 sel/mm³ sedangkan di RS Dharmais mean jumlah CD4 adalah 59,9 sel/mm³ dan median 32,5 sel/mm³.

Pada penelitian ini didapatkan kematian dalam satu tahun pertama, 90% terjadi dalam enam bulan pertama setelah orang dengan HIV/AIDS mendapat pengobatan ARV, pada empat bulan pertama terjadi 80% kematian dan pada tiga bulan pertama 60% kematian. Tampak bahwa kematian terbanyak terjadi dalam enam bulan pertama, hal ini ditemukan pula pada penelitian Suartini SR, dimana jumlah kematian dalam 12 bulan pertama orang dengan AIDS di RSKO Jakarta adalah sebanyak 35,4%. Dari total kematian, pada enam bulan pertama terjadi sebanyak 85% , pada empat bulan pertama kematian terjadi sebanyak 78,9% dan pada tiga bulan pertama terjadi kematian 70%. Tampak baik di RSPI-SS maupun di RSKO kematian lebih banyak terjadi pada 6 bulan pertama. Hal ini kemungkinan karena sebagian besar pasien HIV/AIDS yang meninggal adalah yang saat mulai diobati sudah masuk dalam stadium klinis empat, atau telah mengalami immunosupresi yang berat dan mempunyai jumlah CD4 yang sangat rendah, ini juga dilaporkan pada pedoman pengobatan ARV WHO, 2006. *DART trial* melaporkan 63% kematian terjadi pada 6 bulan pertama terapi.

Probabilitas ketahanan hidup keseluruhan pada 12 bulan pertama adalah 0,86 (CI 95% : 0,79-0,91). Probabilitas ketahanan hidup pada 12 bulan kelompok CD4 \geq 200 sel/mm³ adalah 0,96 ; pada kelompok CD 50-<200 sel/mm³ adalah 0,94; dan pada kelompok CD4 < 50 sel/mm³ adalah 0,90. Tampak probabilitas ketahanan hidup satu tahun tidak dipengaruhi oleh jumlah CD4 sebelum pengobatan. Diantara kelompok kategori jumlah CD4 setelah dikontrol variabel independen lain, probabilitas ketahanan hidup satu tahun tidak terlalu banyak berbeda dan lebih baik daripada ketahanan hidup keseluruhan. Tampak disini ketahanan hidup tidak banyak dipengaruhi oleh jumlah CD4 sebelum ART.

Hasil pemeriksaan multivariate setelah dikontrol terhadap variabel independen lain diperoleh kelompok dengan jumlah CD4 < 50 sel/mm³ mempunyai risiko kematian 3,4 kali daripada kelompok dengan jumlah CD \geq 200 sel/mm³, namun secara statistik tidak bermakna (p=0,058; CI 95% : 0,96-12,16), sedangkan kelompok dengan jumlah CD4 50-< 200 sel/mm³ mempunyai risiko kematian 1,7 kali daripada kelompok CD4 \geq 200 sel/mm³, dan tidak bermakna secara statistik

($p=0,48$; CI 95% : 0,4-7,036). Penelitian Hogg RS et al (2001) memperoleh hanya jumlah CD4 (setelah analisis multivariate) yang bermakna secara statistik, pasien dengan jumlah CD4 < 50 sel/mm³ mempunyai HR-*adjusted* 6,67 (CI 95% : 3,61-12,34) terhadap pasien dengan jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³ dan pasien dengan jumlah CD4 50-199 sel/mm³ mempunyai HR-*adjusted* 3,41 (CI 95% : 1,93-6,03) terhadap pasien dengan jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³. Perbedaan kekuatan hubungan ini kemungkinan disebabkan pada penelitian ini banyak terjadi LFU (total 17,7%) dan penyebab kematian tidak semua diketahui dengan pasti. Sedangkan pada penelitian Hogg, tidak dilaporkan adanya LFU dan jumlah subjek penelitian sangat besar yaitu 1219 orang. Penyebab kematian diketahui dan analisis sebagai *event* hanya pada kematian karena AIDS, sedangkan kematian yang bukan karena AIDS dimasukkan sebagai *sensor*.

6.4.2 Hubungan tuberkulosis dengan ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS

Tuberkulosis pada pasien HIV mendorong garadasi penyakit menjadi lebih berat hingga kematian. Karena penurunan imunitas pasien HIV mengakibatkan tuberculosi menyebar luas dan mengakibatkan kematian.⁷ Pada penelitian ini variabel penyakit tuberkulosis secara statistik bermakna mempengaruhi kematian dalam satu tahun pertama pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV. Orang yang mempunyai penyakit tuberculosi sebelum mendapat ART mempunyai risiko kematian (*adjusted*) 3,57 kali daripada orang yang tidak mempunyai penyakit tuberculosi, ($p=0,015$; CI 95% : 1,27-9,99). Hal ini berbeda dengan hasil penelitian Suartini di RSKO dimana pasien AIDS dengan tuberculosi mempunyai risiko kematian (*unadjusted*) 1,25 kali daripada pasien tanpa tuberculosi, serta tidak bermakna secara statistik ($p \log rank =0,358$; CI 95% : 0,76-2,06). Demikian juga pada penelitian Amelia, risiko kematian pada pasien AIDS dengan tuberculosi di RS Fatmawati 0,98 kali daripada pasien tanpa tuberculosi, dan tidak bermakna secara statistik ($p=0,939$, CI 95% : 0,58-1,78). Hal ini mungkin karena subjek penelitian yang mengalami koinfeksi TB di RSPI sebagian besar sudah dalam

stadium lanjut. Dimana sebanyak 43,6% pasien HIV dengan koinfeksi TB mempunyai jumlah CD4 < 50 sel/mm³, dan 28,2% pada masing-masing kelompok jumlah CD4 50- < 200 sel/mm³ dan jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³.

Probabilitas ketahanan hidup satu tahun pada pasien HIV/AIDS dengan tuberculosis pada penelitian ini adalah 77,3% (CI 95% : 0,65-0,86) lebih rendah daripada pasien HIV/AIDS tanpa tuberculosis 93,7% (CI 95% : 0,85-0,97), dan lebih rendah daripada ketahanan hidup keseluruhan 86,3% (CI 95% : 0,795-0,909). Pada penelitian ini sebagian subjek (44,9%) sudah menderita TB sebelum mendapat ART dan 43,6%-nya mempunyai jumlah CD4 < 50 sel/mm³. Sehingga kemungkinan penyebab kematian pada penelitian ini adalah karena adanya penyakit tuberculosis yang berat.

6.4.3 Hubungan umur dengan ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS

Umur dewasa muda mempunyai ketahanan hidup relative lebih baik dibanding orang berusia lanjut. Pada penelitian ini tampak usia muda mempunyai pengaruh baik terhadap ketahanan hidup, namun tidak bermakna secara statistik, hal ini kemungkinan karena banyak subjek yang LFU. Tampak pasien yang berumur < 29 tahun memiliki probabilitas ketahanan hidup satu tahun lebih baik (90%) daripada pasien yang berumur ≥ 29 tahun (83,7%), namun tidak bermakna secara statistik (HR-*crude* 1,66 ; $p=0,298$; CI 95% 0,64-4,32). Hasil ini tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian Suartini (2008) yaitu probabilitas ketahanan hidup usia ≤ 28 tahun terhadap usia > 28 tahun, HR-*crude* 1,249 ($p=0,359$; CI 95% : 0,76-2,06) dan Amelia (2007) yaitu probabilitas ketahanan hidup usia ≤ 27 tahun terhadap usia > 27 tahun, HR 1,39 ($p=0,247$; CI 95% 0,77-2,52).

6.4.4 Hubungan jenis kelamin dengan ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS

Pada beberapa penelitian menyebutkan terdapat perbedaan dari latar belakang budaya perbedaan perilaku dalam mencari kesehatan diantara laki-laki dan perempuan. Pada penelitian ini diperoleh incident rate kematian pada wanita

(3/10.000 orang hari atau 11/100 orang tahun) lebih rendah daripada laki-laki (5/10.000 orang hari atau 18/100 orang tahun). Hal yang sama ditemukan pada penelitian Moss AR et al pada tahun 1993 yang melaporkan *progression rate* kematian pada pria 3,0% *per person year* dan pada wanita 2,3% *per person year* (*adjusted p=0,9*). Incident kematian lebih tinggi pada penelitian ini, hal ini kemungkinan disebabkan subjek pada penelitian ini banyak yang sudah dalam stadium klinis lanjut.

Pada penelitian ini tidak tampak perbedaan yang bermakna ketahanan hidup pada perempuan (88,9%) dan lelaki (85,4%), dengan HR 1,31 ($p=0,633$; CI 95% : 0,44-3,91). Hal ini juga ditemukan pada penelitian Struble Kimberly dan rekan (2009) hasil metaanalisis efikasi outcome ART pada wanita, secara statistik dan klinis tidak ada perbedaan gender yang signifikan. Demikian pula pada penelitian Amelia tidak menemukan perbedaan yang bermakna antara pasien AIDS laki-laki terhadap perempuan (HR 1,76 ; $p=0,317$; CI 95% : 0,54-5,68) dan juga pada penelitian Suartini tidak menemukan perbedaan yang bermakna ketahanan hidup pasien AIDS perempuan terhadap laki-laki (HR 0,624; $p=0,396$; CI 95% : 0,195-1,998).

6.4.5 Hubungan tingkat pendidikan dengan ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS

Tingkat pendidikan mempengaruhi perilaku dalam pengobatan ARV. Pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik terhadap ketahanan hidup berdasarkan tingkat pendidikan. Pendidikan SD/ sederajat terhadap PT/ sederajat mempunyai HR 3,12 ($p=0,256$; CI 95% : 0,44-22,2). Pendidikan SMA/ sederajat terhadap PT/ sederajat mempunyai HR 0,678 ($p=0,256$; CI 95% : 0,21-2,17). Pada pendidikan SMP/ sederajat tidak ditemukan kematian. Tampak pada penelitian ini pendidikan yang rendah (\leq SD) mempunyai risiko lebih tinggi (3,1 kali) daripada pendidikan tinggi (PT) dan pendidikan SMA lebih tidak berisiko daripada yang berpendidikan PT, namun tidak bermakna secara statistik. Penelitian Amelia juga menemukan tingkat pendidikan tidak bermakna secara statistik terhadap

kesintasan, dimana pendidikan \leq SLTP dibandingkan dengan $>$ SLTP diperoleh HR 2,36 (CI 95% : 0,99-5,55).

6.4.6 Hubungan cara penularan dengan ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS

Cara penularan pada penelitian ini tidak bermakna secara statistik mempengaruhi ketahanan hidup, dimana diperoleh HR-*adjusted* 3,52 ($p=0,1$; CI 95% : 0,79-15,74). Wood E et al (2008) melaporkan HR pasien HAART yang tertular melalui IDU dan bukan IDU adalah 1,09 (CI 95% : 0,92-1,29), tidak bermakna secara statistik. Tampak pada penelitian ini cara penularan IDU mempunyai risiko kematian lebih tinggi daripada penelitian Wood, hal ini kemungkinan karena pasien HIV/AIDS di RSPI yang cara penularannya dengan IDU sebagian besar telah mengalami infeksi oportunistik atau mengalami immunosupresi berat.

6.4.7 Hubungan jenis rejimen ARV dengan ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS

Pada penelitian ini tampak tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik perbedaan rejimen ARV terhadap ketahanan hidup. Rejimen AZT+3TC+NVP mempunyai HR 2,34 terhadap rejimen AZT+3TC+EFV ($p=0,41$; CI 95% : 0,31-17,56) sedangkan rejimen d4T+3TC+EFV mempunyai HR 2,44 terhadap rejimen AZT+3TC+EFV ($p=0,529$; CI 95% : 0,15-38,96). Sedangkan pada rejimen d4T+3TC+NVP tidak ditemukan kematian. Penelitian Amelia juga menemukan perbedaan yang tidak bermakna secara statistik berdasarkan rejimen ARV terhadap kesintasan, dimana rejimen AZT+3TC+NVP/EFV dibandingkan rejimen d4T+3TC=NVP/EFV diperoleh HR 1,14 (CI 95% : 0,62-2,11).

6.4.8 Hubungan hepatitis virus dengan ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS

Hepatitis virus dapat memperberat kondisi klinis pasien HIV/AIDS dan meningkatkan risiko kematian yang berhubungan dengan penyakit hati terutama pada pasien dengan seropositif HCV.⁴ Pada penelitian ini hepatitis virus tidak bermakna secara statistik mempengaruhi ketahanan hidup satu tahun, dimana diperoleh HR 1,67 pada pasien dengan hepatitis virus terhadap pasien tanpa hepatitis virus ($p=0,491$; CI 95% : 0,39-7,21). Hal yang sama ditemukan pada penelitian Suartini yang mendapatkan HR 1,609 ($p=0,055$; CI 95% : 0,96-2,696). Hal ini kemungkinan karena pada penelitian ini, subjek yang menderita hepatitis virus hanya 10 orang (6,3%) dan hanya 2 orang (1,2%) yang mengalami kematian. Rendahnya jumlah penderita hepatitis virus di RSPI-SS kemungkinan karena pemeriksaan laboratorium untuk hepatitis B dan hepatitis C, tidak selalu diwajibkan karena biaya pemeriksaan yang mahal.

6.4.9 Hubungan *adherence* dengan ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS

Ketahanan hidup satu tahun pada penelitian ini secara statistik tidak dipengaruhi oleh *adherence*, dimana HR pada pasien yang *adherence* terhadap yang tidak *adherence* adalah 0,75 ($p=0,696$; CI 95% : 0,17-3,22).

Pasien yang tidak *adherence* tampak lebih tidak berisiko daripada yang *adherence*, Hal ini kemungkinan disebabkan karena pasien yang tidak *adherence* 52% berada pada kelompok jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³ yang mempunyai ketahanan hidup relative lebih baik. Sehingga akibatnya kelompok yang tidak *adherence* tampak lebih baik ketahanan hidupnya. Selain itu terjadinya LFU dapat mempengaruhi kesimpulan karena subjek yang LFU, 60,7% merupakan pasien yang *adherence*.

Kemungkinan lain yang menyebabkan *adherence* tidak mempengaruhi probabilitas ketahanan hidup adalah karena pengaruh *adherence* tidak bisa dipantau dalam jangka pendek namun baru bisa dilihat pengaruhnya dalam jangka panjang.

Tidak *adherence* dapat menyebabkan terjadi resistensi obat ARV (yang baru bisa dilihat dalam jangka panjang), dan dapat menyebabkan perburukan penyakit yang berakhir dengan kematian. Penelitian ini hanya melakukan pengamatan hingga satu tahun, sehingga hal ini kemungkinan yang menyebabkan pengaruh *adherence* pada penelitian ini tidak dapat dilihat.



BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

1. Probabilitas ketahanan hidup keseluruhan satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama di RSPI-SS berdasarkan waktu terus mengalami penurunan yaitu pada bulan ke 3 adalah 92%, pada bulan ke 4 adalah 89,2%, pada bulan ke 6 adalah 87,8% dan pada bulan ke 12 adalah 86,3%.
2. *Incident rate* kematian (*Hazard rate*) pada kelompok jumlah CD4 <50 sel/mm³ adalah 8/10.000 orang hari (29/100 orang tahun), pada kelompok jumlah CD4 50-<200 sel/mm³ adalah 3/10.000 orang hari (11/100 orang tahun) dan kelompok jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³ adalah 2/10.000 orang hari (7/100 orang tahun).
3. Penelitian ini memperoleh, jumlah CD4 secara statistik tidak mempunyai pengaruh terhadap ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS di RSPI-SS yang mendapat pengobatan ARV lini pertama. *HR-adjusted* kelompok jumlah CD4 <50 sel/mm³ terhadap kelompok jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³ adalah 3,4 (p= 0,058 ; CI 95% : 0,96-12,16), dan *HR-adjusted* kelompok jumlah CD4 50-<200 sel/mm³ terhadap kelompok jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³ adalah 1,7 (p= 0,479 ; CI 95% : 0,4-7,04).
4. Penyakit Tuberkulosis mempunyai pengaruh yang bermakna secara statistik terhadap ketahanan hidup satu tahun pasien HIV/AIDS yang mendapat ARV lini pertama di RSPI-SS, dan diperoleh *HR-adjusted* pasien dengan tuberkulosis 3,57 kali lebih berisiko terhadap kematian daripada pasien tanpa tuberkulosis (p=0,015 ; CI 95% : 1,27-9,99).

7.2 Saran

7.2.1 Kepada Program Pengendalian Penyakit HIV/AIDS

Membuat kebijakan agar pengobatan diberikan lebih dini pada pasien HIV dengan jumlah CD4 $< 350 \text{ sel/mm}^3$ dan menyediakan stok obat ARV. Walaupun dalam penelitian ini jumlah CD4 sebelum pengobatan dengan ARV tidak bermakna secara statistik, namun hasil penelitian lain menunjukkan jumlah CD4 sebelum pengobatan mempengaruhi ketahanan hidup pasien.

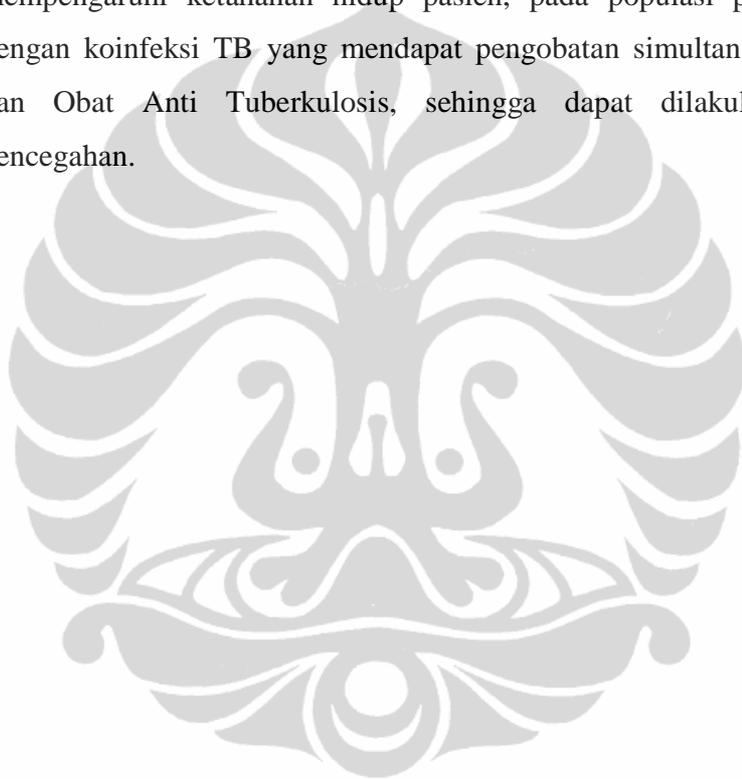
7.2.2 Kepada RSPI Prof.Dr.Sulianti Saroso

1. Dengan diketahui penyakit tuberculosis mempengaruhi ketahanan hidup pasien HIV/AIDS di RSPI secara bermakna, maka setiap pasien HIV harus diperiksa dengan teliti apakah juga menderita tuberculosis. Selanjutnya sesegera mungkin diberikan pengobatan tuberculosis dan ARV berdasarkan hasil pemeriksaan CD4 atau klinis pasien.
2. RSPI-SS diharapkan lebih memperhatikan kelengkapan pencatatan data pasien pada rekam medis, termasuk terhadap pengobatan tuberculosis dan infeksi oportunistik lain serta terhadap penyebab kematian pasien. Sehingga data-data ini dapat dimanfaatkan untuk penelitian dan evaluasi pengobatan pasien HIV/AIDS, mengingat peran RSPI sebagai RS pendidikan dan RS rujukan.
3. Petugas diharapkan memberikan penyuluhan / motivasi yang lebih intensif agar tidak terjadi LFU.

7.2.3 Kepada Peneliti lain

1. Penelitian lanjutan diharapkan dapat dilakukan dengan jumlah sampel yang lebih besar sehingga dapat dihindari diperoleh hasil penelitian yang dipengaruhi *chance*. Selain itu masa pengamatan dapat dilakukan lebih panjang, untuk mengetahui pengaruh pengobatan ARV lini pertama dalam jangka panjang.

2. Perlu dilakukan penelitian ketahanan hidup dengan desain prospektif, sehingga masalah ketersediaan data, *missing* data atau LFU dapat diatasi dan penyebab kematian dapat diketahui.
3. Dengan ditemukan kematian secara bermakna dipengaruhi oleh koinfeksi tuberculosis pada pasien HIV/AIDS di RSPI-SS. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup pasien, pada populasi pasien HIV dengan koinfeksi TB yang mendapat pengobatan simultan obat ARV dan Obat Anti Tuberkulosis, sehingga dapat dilakukan upaya pencegahan.



DAFTAR PUSTAKA

1. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Departemen Kesehatan RI.(2003). Pedoman Nasional Perawatan, dukungan dan pengobatan bagi ODHA. Buku pedoman untuk petugas kesehatan dan petugas lainnya, cetakan kedua. Jakarta.
2. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Departemen Kesehatan RI.(2007). Pedoman Nasional Terapi Antiretroviral, Edisi kedua. Jakarta.
3. Centers for Disease Control and Prevention. (April 10, 2009). Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Morbidity and Mortality Weekly Report; Recommendation and Report. Vol.58/RR-4 <<http://www.cdc.gov/mmwr>>.
4. World Health Organization. (2006 revision). Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescent : recommendations for a public health approach. HIV/AIDS Programme.
5. Hoy J, Lewin S. (2006). Australian Government Department of health and ageing, HIV management in Australasia, a guide for clinical care. Australasian Society for HIV Medicine inc. <<http://www.ash.org.au>>.
6. Nasronudin.(2007). HIV dan AIDS. Pendekatan biologi molekuler, klinis dan social. Surabaya. Airlangga University Press.
7. Suartini RD.S.R. (2008). Tesis. Analisis survival terhadap ketahanan hidup pasien AIDS di RS Ketergantungan Obat Jakarta tahun 2005-2008.Jakarta. Program Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat. FKM-UI.
8. Amelia.L (2007). Tesis. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kesintasan pasien AIDS dewasa yang mendapat terapi antiretroviral di Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati.. Jakarta. Sekolah pascasarjana. Universitas Indonesia.

9. Mahdi I. (2005). Tesis. Kesintasan satu tahun pasien AIDS di RSK Dharmais (analisis studi retrospektif). Jakarta. FK-UI.
10. Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J. (1997). Besar sampel dalam penelitian kesehatan. (Pramono D, penerjemah). Gajahmada University Press
11. World Health Organization/HTM/TB. (2004). HIV/TB a clinical manual. Stop TB Department. Department of HIV/AIDS. Department of child and adolescent health and development. Second edition. Geneva.
12. WHO Regional Office for South-East Asia. (June 2007). Laboratory guideline for enumerating CD4 T Lymphocytes in the context of HIV/AIDS. New Delhi.
13. Department of Health and Human Services. Center for Disease Control and Prevention. (December 2007). Managing drug interactions in the treatment of HIV related Tuberculosis. Coordinating Center for Infectious Diseases National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination. <http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm>.
14. World Health Organization/HTM/TB. (2004). HIV/TB a clinical manual. Stop TB Department. Department of HIV/AIDS. Department of child and adolescent health and development. Second edition. Geneva.
15. Gregory P.B, Robert G.S.B, Jesse C, Michael H, Leon R, Ian F, Gary M, Jean B.N. (May 2009). Pharmacy Refill adherence compared with CD4 count changes for monitoring HIV infected adults on antiretroviral therapy. PloS Medicine/<<http://www.plosmedicine.org>>. Volume 5/Issue 5/e109.
16. WHO model list of essential medicines application, (March 2009), Geneva.
17. Moore DM et al. (2008). CD4+ T-cell count monitoring does not accurately identify HIV-infected adults with virologic failure receiving antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 49: 477 – 484.
18. Sastroasmoro S, Ismail S et al. (1995). Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Binarupa Aksara, Jakarta.
19. Kleinbaum DG, Klien M. (2005). Survival analysis, a self-learning text. Second edition.

20. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. (1996). *Clinical Epidemiology, The Essentials*. Third edition. Williams & Wilkins, a Waverly Company.
21. Dahlan.M.S. (2005). *Besar sampel dalam penelitian kesehatan. Seri Evidence based Medicine, seri 2*. PT. Arkans entertainment and education in harmony.
22. Machin.D, Yin.B.C, Parmar MKB. (2006). *Survival analysis, a practical approach*, second edition, John Wiley & Sons, Ltd.
23. Gerstman.B.B. (2003). *Epidemiology kept simple, an introduction to traditional and modern epidemiology*, second edition, a John Wiley & Sons, Inc.,Publication.
24. Nicholson O, Marlink R, Kanki P, Thior I, Essex M, S M. (2000). *Impact of active TB on HIV survival outcomes* . International Conference on AIDS.
25. Wood E., Hogg.R.S.et al. *Impact of baseline viral load and adherence on survival of HIV-infected adults with baseline CD4 cell counts ≥ 200 cells/ μ l*. Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS, St Paul's Hospital, 667-1081 Burrard St, Vancouver, BC V6Z 1Y6, Canada.
26. Tang.A.M, Forrester.J,et al. *Weight loss and survival in HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy*. Department of Family Medicine and Community Health, Tufts University School of Medicine, Boston, MA 02111, USA. alice.tang@tufts.edu
27. Hogg.R.S, Heath.K.V, Yip.B, et al. (February 11, 1998). *Improved Survival Among HIV-Infected Individuals Following Initiation of Antiviral Therapy*. JAMA vol 279, no.6. diakses 9 Mei 2009.
28. Overbeck.J.V, Egger.M, Smith.G.D, et al. (1994). *Survival in HIV infection : do sex and category of transmission matter?* AIDS - 8 : 1307-1313.
29. Hogg.R.S,Yip.B, Chan.K.J et al. (November 28, 2001). *Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy*; JAMA-vol 286, No. 20 (reprinted).
30. Rajasekaran S, Jeyaseelan L, Raja K et al. (2009). *Increase in CD4 cell counts between 2 and 3,5 years after initiation of antiretroviral therapy and determinants of CD4 progression in India*; Department of Pulmonary Medicine, Government

- Hospital of Thoracic Medicine, Tambaram Sanatorium, Chennai, India ; date of publication web.
31. WHO. (November 2009). Rapid advice antiretroviral therapy for HIV infection in adult & adolescent.
 32. Carter M. (November 24, 2009). News. Starting HIV treatment reduces risk of death from all causes; additional benefits if treated sooner. Aidsmap.com, 5 Januari 2010.
 33. Kegiatan Kelompok Kerja AIDS RSPI Prof.DR.Sulianti Saroso tahun 2009. Presentasi.
 34. Aschengrau A, Seage G.R III. (2003). Essentials of Epidemiology in Public Health. Bartlett Jones N Publisher, Sudbury-Massachussetts.
 35. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Departemen Kesehatan RI Laporan triwulan situasi perkembangan HIV/AIDS tahun 2008. Desember 2009.
 36. Merati.T.P, Djauzi.S. (2009) Respon Imun pada infeksi HIV.Jacin Network, Jakarta Allergy and Clinical Immunology Network. Division of Allergy & Clinical Immunology, Faculty of Medicine, University of Indonesia. 27 September 2009.
 37. Handayani S.(2001). Deplesi Sel Limfosit CD4+ pada Infeksi HIV. Pusat Penelitian dan Pemberantasan Penyakit, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI. Cermin Dunia Kedokteran No. 130, 2001.
 38. Highleyman L. (2009). Large Meta-analysis Indicates Antiretroviral Therapy Works as Well for Women as for Men. hivandhepatitis.com, 20 Februari 2009.
 39. Ariawan I. (1998). Besar sampel penelitian kesehatan
 40. Metode Epidemiologi 2.(2009).Bahan Kuliah
 41. Rothman Kenneth J. (1995). Epidemiologi modern. (Rossi Sanusi, penerjemah). Yayasan Pustaka Nusatama bekerjasama dengan Yayasan Essentia Medica.
 42. Bennet D. (2008). HIV drug resistance. Presentasi. WHO HIV Drug Resistance Surveillance and Monitoring Network.

POWER PENELITIAN

Rumus besar sampel :

$$n = \frac{[z_{1-\alpha/2}\sqrt{2f(\bar{\lambda})} + z_{1-\beta}\sqrt{f(\lambda_1) + f(\lambda_0)}]^2}{[\lambda_1 - \lambda_0]^2} \quad (4.1)$$

Untuk menghitung power studi $(1 - Z_{1-\beta})$ diubah menjadi :

$$(Z_{1-\beta})1 = \frac{\sqrt{n}*(\lambda_1 - \lambda_0) - Z_{1-\alpha/2}\sqrt{2f(\lambda)}}{\sqrt{f(\lambda_1) + f(\lambda_0)}} \quad (4.1.1)$$

$$f(\lambda) = \frac{\lambda^3 T}{(\lambda T - 1 + e^{-\lambda T})} \quad (4.4)$$

λ = rate kematian

λ_0 = rate kematian pada kelompok kategori jumlah CD4 ≥ 200 sel/mm³.

λ_1 = rate kematian pada kelompok kategori jumlah CD4 50-200 sel/mm³.

λ_2 = rate kematian pada kelompok kategori jumlah CD4 < 50 sel/mm³.

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ untuk $\alpha = 0,05 \rightarrow$ hipotesis dua arah

$Z_{1-\beta}$ = kekuatan / power studi

T = masa pengamatan (1 tahun)

$\bar{\lambda} = (\lambda_1 \text{ atau } \lambda_2 + \lambda_0) : 2$

(lanjutan)

Tabel 1. Perhitungan Power Penelitian

Variabel	λ_1	λ_0	λ	$f(1\lambda)$	$f(0\lambda)$	$f(\lambda)$	n	Z $_{1-\beta}$	Power (%)
CD4 >50	0,37	0,083	0,2265	5E-05	0.000	0.000	52	0,8143	79,1

