



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PERBANDINGAN RESPON IMUNOLOGI EMPAT KOMBINASI  
ANTIRETROVIRAL BERDASARKAN KENAIKAN JUMLAH CD4  
DI RUMAH SAKIT Dr. H. MARZOEKI MAHDI BOGOR  
PERIODE MARET 2006-MARET 2010**

**TESIS**

**SITI MARIAM**

**0806422164**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI ILMU KEFARMASIAN  
DEPOK  
JULI 2010**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PERBANDINGAN RESPON IMUNOLOGI EMPAT KOMBINASI  
ANTIRETROVIRAL BERDASARKAN KENAIKAN JUMLAH CD4  
DI RUMAH SAKIT Dr. H. MARZOEKI MAHDI BOGOR  
PERIODE MARET 2006-MARET 2010**

**TESIS**

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

**SITI MARIAM**

**0806422164**

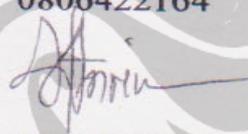
**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI ILMU KEFARMASIAN  
DEPOK  
JULI 2010**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Siti Mariam

NPM : 0806422164

Tanda Tangan : 

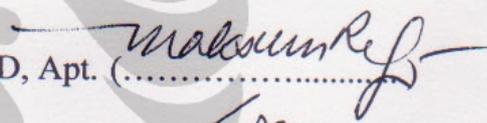
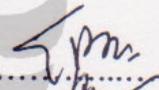
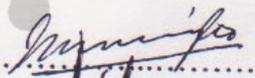
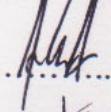
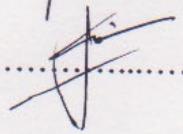
Tanggal : 15 Juli 2010

## HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :  
Nama : Siti Mariam  
NPM : 0806422164  
Program Studi : Ilmu Kefarmasian  
Judul Tesis : Perbandingan Respon Imunologi Empat Kombinasi Antiretroviral Berdasarkan Kenaikan CD4 di Rumah Sakit Dr. H. Marzoeqi Mahdi Bogor Periode Maret 2006 - Maret 2010.

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Sains pada Program Studi Ilmu Kefarmasian, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Drs. Maksum Radji, M.Biomed., PhD, Apt. (.....)   
Pembimbing : Dr. Erwanto Budi W., Sp.PD. KAI (.....)   
Penguji : Dra. Rina Mutiara, M.Farm, Apt (.....)   
Penguji : dr. Nurgani Aribinuko, Sp.An. (KIC) (.....)   
Penguji : Dr. Ary Yanuar, MS (.....)   
Penguji : Dra. Juhaeni, M.Si (.....) 

Ditetapkan di : Depok  
Tanggal : 15 Juli 2010

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT, karena dengan rahmat dan karunianya, penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Perbandingan Respon Imunologi Empat Kombinasi Antiretroviral Berdasarkan Kenaikan CD4 di Rumah Sakit Dr. H. Marzoeki Mahdi Bogor Periode Maret 2006 - Maret 2010”

Tesis ini merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada program Pasca Sarjana Ilmu Kefarmasian jurusan Farmasi Klinik di Universitas Indonesia.

Pada kesempatan ini penulis sampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. Drs. Maksum Radji, M.Biomed., PhD,Apt, MSi, Apt. dan Dr. Erwanto Budi W., SpPD, K-AI, yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan arahan dan bimbingan pada pembuatan tesis ini
2. dr.Hj. Irwani Muthalib, Sp.KJ, selaku Direktur Utama Rumah Sakit Dr. H. Marzoeki Mahdi Bogor yang telah memberikan izin untuk penelitian tesis ini.
3. dr. Nurgani Aribinuko, Sp. An. (KIC), Dra. Rina Mutiara, M.Farm, Apt, Dr. Ary Yanuar, MS dan Dra. Juhaeni, M.Si, sebagai dewan penguji yang telah memberikan masukan dan saran pada penulisan tesis ini.
4. Prof. Dr. Effinora, MSi, Apt., selaku Pembimbing Akademik dan Ketua Program Pasca Sarjana Ilmu Kefarmasian Universitas Indonesia
5. Dra. Retno Andrajati M.S., Ph.D., Apt. selaku Ketua Bidang Ilmu Farmasi Klinik yang telah memberi arahan pada penulisan ini.
6. Seluruh Dosen Farmasi Klinik yang telah memberi bekal ilmu pada penulis.
7. Staf Administrasi program studi S2 Farmasi, yang telah membantu kelancaran pelaksanaan seminar dan sidang tesis ini.
8. Seluruh perawat dan staf Poli Napza (Bu Made, Mba Andri, Mba Dwi, dkk) yang telah membantu melengkapi data untuk penelitian tesis ini.
9. Teman-temanku yang penuh pengertian dan memberi dorongan untuk terus maju, sehingga kita sama-sama dapat menyelesaikan tesis ini.

10. Ibu, Adik, Suami dan ketiga anak-anakku tercinta yang telah memberi dorongan moril dan materil sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini

Kami menyadari dalam penulisan ini masih banyak kekurangannya, kritik dan saran membangun kami harapkan untuk perbaikan penulisan tesis ini

Kami berharap tesis ini ada manfaatnya, baik untuk diri sendiri maupun untuk yang membutuhkannya.

Bogor, Juli 2010

Penulis



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

---

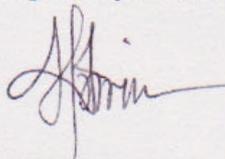
Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Siti Mariam  
NPM : 0806422164  
Program studi : Ilmu Kefarmasian  
Departemen : Farmasi  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Jenis karya : Tesis

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul : Perbandingan Respon Imunologi Empat Kombinasi Antiretroviral Berdasarkan Kenaikan CD4 di Rumah Sakit Dr. H. Marzuki Mahdi Bogor Periode Maret 2006 - Maret 2010 beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, 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 : Juli 2010  
Yang menyatakan



(Siti Mariam)

## ABSTRAK

Nama : Siti Mariam  
Program Studi : Farmasi klinik  
Judul : Perbandingan Respon Imunologi Empat Kombinasi Antiretroviral Berdasarkan Kenaikan CD4 di Rumah Sakit Dr. H. Marzoeki Mahdi Bogor Periode Maret 2006 - Maret 2010

Tesis ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan respon imunologi dan faktor-faktor yang mempengaruhinya, dengan menilai kenaikan CD4 pasien yang diperiksa dalam rentang waktu 3-4 bulan dari empat kombinasi obat lini I yang digunakan oleh pasien HIV/AIDS di Rumah Sakit Dr. H. Marzoeki Mahdi Bogor. Penelitian secara retrospektif dari data Catatan Medik (MR) bulan Maret 2006-Maret 2010. Diperoleh 335 pasien untuk analisis deskriptif dan 73 pasien untuk analisis statistik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa empat kombinasi Antiretroviral yang terdiri dari Lamivudin + Zidovudin+ Nevirapin, Lamivudin + Zidovudin + Evapirenz, Lamivudin + Stavudin + Nevirapin dan Lamivudin+ Stavudin + Evapirenz dengan uji analisis statistik Anova berdasarkan kenaikan CD4 tidak menunjukkan perbedaan respon imunologi yang bermakna. Dan kenaikan CD4 tidak dipengaruhi oleh umur pasien, infeksi oportunistik, CD4 awal pasien dan obat yang digunakan bersama untuk meredakan infeksi oportunistik.

Kata Kunci : kenaikan CD4, antiretroviral  
xiv + 80 halaman : 12 gambar; 6 tabel  
Daftar Pustaka : 43 (1987-2009)

## ABSTRACT

Name : Siti Mariam  
Study Program : Clinical Pharmacy  
Title : Respon immunologic comparison of four ARV combination  
based on the increase of CD4 number in Dr. H. Marzoeki Mahdi  
Bogor hospital for March 2006 to March 2010 period

This Thesis was done for knowing the differencies of immunology respon and its factors influenced, based on assessing the increase of CD4 patient which was evaluated in range time 3 to 4 months for four first line drug combination, to HIV/ AIDS patient in Dr. H Marzoeki Mahdi Hospital – Bogor.

The restrospective study came from the Medical Record for Maret 2006 to Maret 2010 period. Given 335 patient for descriptive analysis and 73 patient for statistical analysis. The Results showed that four ARV Combination which were consist of Lamivudin + Zidovudin+ Nevirapin, Lamivudin + Zidovudin + Evapirenz, Lamivudin + Stavudin + Nevirapin and Lamivudin + Stavudin + Evapirenz, with the statistic analysis using Anova reveales that the differencies of immunological respon based on CD4 was not signifinace. The increasing CD4 count were not influenced by patient age, oportunistick infection, first time CD4 patient and the drug which were used together for decreasing oportunistick infection.

Key Words : increase of CD4, antiretroviral  
xiv + 80 pages : 12 picture; 6 table  
Bibliography : 43 (1987-2009)

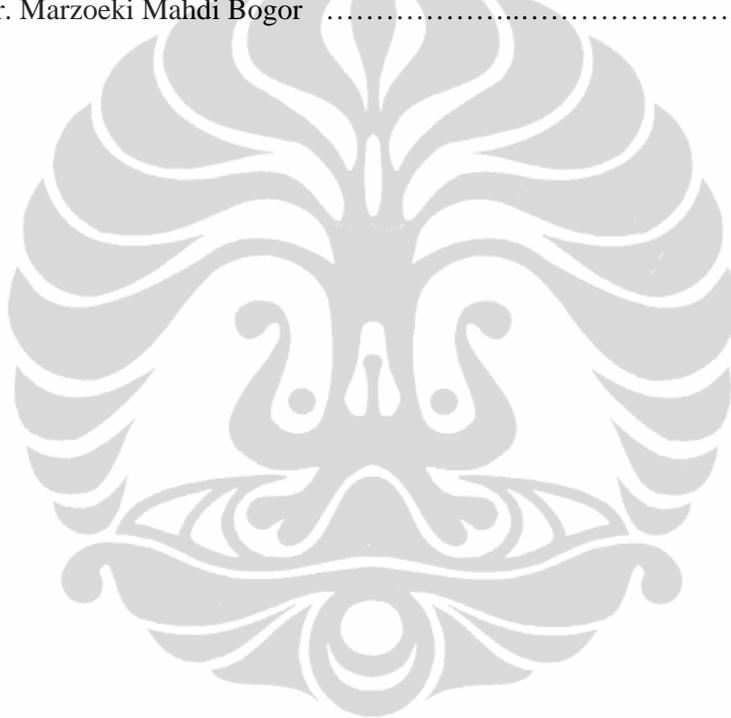
## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN SAMPUL</b>	.....	i
<b>HALAMAN JUDUL</b>	.....	ii
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS</b>	.....	iii
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b>	.....	iv
<b>KATA PENGANTAR</b>	.....	v
<b>LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH</b>	.....	vii
<b>ABSTRAK</b>	.....	viii
<b>ABSTRACT</b>	.....	ix
<b>DAFTAR ISI</b>	.....	x
<b>DAFTAR TABEL</b>	.....	xii
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	.....	xiii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	.....	xiv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>	.....	1
1.1 Latar Belakang	.....	1
1.2 Rumusan Masalah	.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	.....	3
1.4. Manfaat Penelitian	.....	4
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b>	.....	5
2.1 HIV /AIDS	.....	5
2.1.1 Definisi HIV/AIDS	.....	5
2.1.2 Struktur HIV	.....	5
2.1.3 Klasifikasi	.....	6
2.1.4 Siklus HIV	.....	6
2.1.5 Patogenesis	.....	8
2.1.6 Penularan	.....	9
2.1.7 Gejala Klinis	.....	9
2.1.8 Diagnosis	.....	11
2.1.9 Infeksi oportunistik	.....	15
2.2 Respon Imun	.....	16
2.3. Obat Antiretroviral	.....	17
2.3.1 Tujuan pengobatan Antiretroviral	.....	19
2.3.2 Kombinasi Antiretroviral	.....	20
2.3.3 Indikasi memulai terapi Antiretroviral	.....	21
2.3.4 Kepatuhan terapi Antiretroviral	.....	24
2.3.5 Evaluasi terapi Antiretroviral	.....	25
2.3.6 Indikasi kegagalan terapi Antiretroviral	.....	25
2.3.7 Indikasi penggantian Antiretroviral	.....	26
<b>BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN</b>	.....	27
3.1. Desain Penelitian	.....	27
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	.....	27
3.3. Populasi dan Sampel	.....	27

3.4.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	27
3.5.	Landasan Teori	28
3.6.	Kerangka Konsep	29
3.7.	Hipotesis Penelitian	29
3.8.	Definisi Operasional	30
3.9.	Prosedur Pengumpulan Data	32
3.10.	Analisis Data	32
<b>BAB 4</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>33</b>
4.1	Karakteristik pasien	33
4.2	Penularan HIV	34
4.3	Infeksi oportunistik	35
4.4	Ko-infeksi HIV dengan Hepatitis virus	37
4.5	Memulai ARV	38
4.6	Pilihan kombinasai ARV	39
4.7	<i>Drug Related Problem (DRP)</i>	41
4.7.1	<i>Adverse Drug Reaction (ADR)</i>	41
4.7.2	Kepatuhan ( <i>Adherent</i> )	44
4.7.3	Interaksi Obat ( <i>Drug Interaction</i> )	45
4.8	Kenaikan CD4 (Delta CD4)	46
4.9	Analisis Statistik Kenaikan CD4	50
4.10	Faktor yang mempengaruhi kenaikan CD4	53
4.10.1.	Umur	53
4.10.2.	CD4 Awal	54
4.10.3.	Infeksi Oportunistik	54
4.10.4	Interaksi Obat	55
4.10.5.	Lama Pengobatan	58
<b>BAB 5</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>59</b>
5.1	Kesimpulan	59
5.2	Saran	59
	<b>DAPFTAR PUSTAKA</b>	<b>60</b>
	<b>LAMPIRAN</b>	<b>63</b>

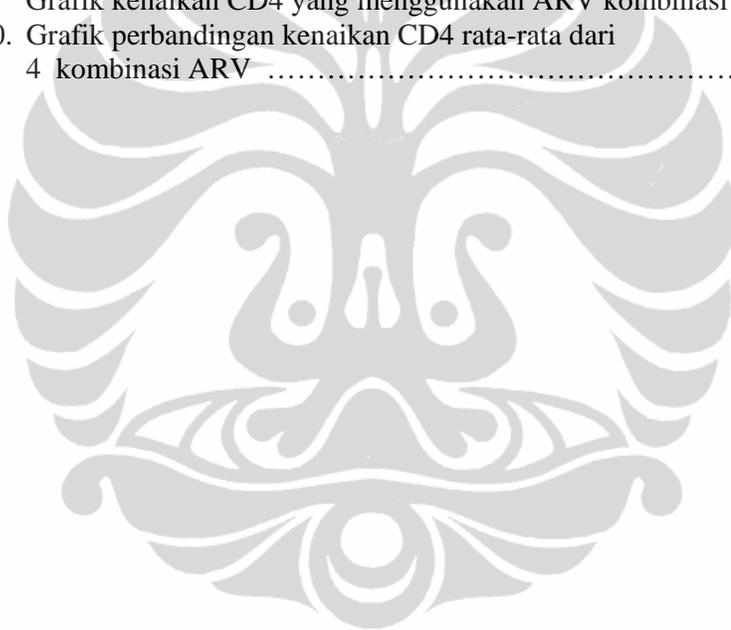
## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Stadium klinik HIV .....	10
Tabel 2.2. Gejala dan tanda klinis yang patut diduga HIV.....	12
Tabel 2.3. Pilihan Paduan ARV untuk Lini Pertama .....	20
Tabel 2.4. Saat memulai terapi pada ODHA Dewasa.....	21
Tabel 2.5. IO dan penyakit terkait HIV lainnya yang perlu pengobatan atau diredakan sebelum terapi ARV .....	23
Tabel 4.1. Karakteristik Pasien yang menggunakan ARV di RS Dr. Marzoeki Mahdi Bogor .....	33



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1.	Skema hubungan terapi ARV dengan kenaikan CD4 .....	28
Gambar 3.2.	Skema kerangka konsep penelitian .....	29
Gambar 4.1.	Grafik presentase penularan HIV.....	34
Gambar 4.2.	Grafik presentase kejadian infeksi oportunistik .....	36
Gambar 4.3.	Grafik presentase kombinasi ARV yang digunakan .....	40
Gambar 4.4.	Grafik presentase kejadian ADR dari antiretroviral .....	42
Gambar 4.5.	Grafik presentase kepatuhan pasien menggunakan ARV .....	45
Gambar 4.6.	Grafik kenaikan CD4 yang menggunakan ARV kombinasi 1..	47
Gambar 4.7.	Grafik kenaikan CD4 yang menggunakan ARV kombinasi 2..	47
Gambar 4.8.	Grafik kenaikan CD4 yang menggunakan ARV kombinasi 3..	48
Gambar 4.9.	Grafik kenaikan CD4 yang menggunakan ARV kombinasi 4..	48
Gambar 4.10.	Grafik perbandingan kenaikan CD4 rata-rata dari 4 kombinasi ARV .....	49



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Alur Penelitian .....	63
Lampiran 2. Profil obat antiretroviral lini pertama di Rumah Sakit Dr.H. Marzoeki Mahdi Bogor .....	64
Lampiran 3. Contoh lembar persetujuan kepatuhan .....	68
Lampiran 4. Tabel karakteristik pasien inklusi .....	69
Lampiran 5. Keterangan tabel .....	71
Lampiran 6. Kenaikan CD4 pasien di Rumah Sakit Dr.H. Marzoeki Mahdi Bogor Periode Maret 2006-Maret 2010 .....	72
Lampiran 7. Hasil uji regresi linier masing-masing kombinasi ARV .....	74
Lampiran 8. Hasil analisis Anova .....	76
Lampiran 9. Hasil analisis regresi variabel perancu .....	78



## BAB 1 PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

AIDS (*Acquired Immunodeficiency Sindrom/ Sindrom imunodefisiensi* didapat), adalah stadium akhir pada serangkaian abnormalitas imunologis dan klinis yang dikenal sebagai spektrum infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). HIV adalah virus sitopatik dari famili retrovirus, menginfeksi sel yang mempunyai molekul *Cluster of Differentiation 4* (CD4) terutama limfosit T (Price, 1992).

Kasus AIDS di Indonesia pertama kali dilaporkan tahun 1987 pada seorang wisatawan asing di Bali (Mansjoer A, 2001). Sejak ditemukan secara kumulatif jumlah kasus AIDS di Indonesia sampai dengan 30 September 2009 sebanyak 18.442 kasus. Selama periode Juli - September 2009 kasus AIDS bertambah sebesar 743 kasus yang tersebar di 32 Propinsi di Indonesia. Jumlah kasus AIDS selama tahun 2009 (Januari-September) sebanyak 2.332 kasus (Ditjen PPM&PL Depkes RI, 2009). Jumlah tersebut diyakini masih jauh lebih banyak dari jumlah sebenarnya mengingat adanya fenomena “Gunung Es” dan masih akan terus meningkat di masa yang akan datang. Epidemio HIV/AIDS di Indonesia dalam 4 tahun terakhir telah berubah dari *Low Level Epidemic* menjadi *Concentrated Level Epidemic*. Dari hasil survey pada sub populasi tertentu menunjukkan prevalensi HIV di beberapa provinsi telah melebihi 5% secara konsisten (Dep.Kes, 2008).

Kombinasi antiretroviral merupakan dasar penatalaksanaan pemberian antiretroviral terhadap pasien HIV/AIDS, karena dapat mengurangi resistensi, menekan replikasi HIV secara efektif sehingga penularan, infeksi oportunistik dan komplikasi lainnya dapat dihindari serta meningkatkan kualitas dan harapan hidup dari pasien HIV/AIDS. Terapi secara dini dapat melindungi sistem kekebalan tubuh dari kerusakan oleh HIV. Kerusakan kekebalan dialami sebagai jumlah CD4 yang lebih rendah dan *viral load* (VL) yang lebih tinggi (Mc Evoy, 2004).

Saat yang paling tepat untuk memulai pengobatan dengan antiretroviral (ARV) adalah sebelum pasien jatuh sakit atau munculnya infeksi oportunistik (IO) yang pertama. Perkembangan penyakit akan lebih cepat apabila terapi ARV dimulai saat  $CD4 < 200 \text{ sel/mm}^3$  dibandingkan bila terapi dimulai pada  $CD4$  di atas jumlah tersebut (WHO, 2004). Pedoman WHO tahun 2008 merekomendasikan ARV diberikan jika  $CD4$  kurang dari  $350 \text{ sel/mm}^3$ .

Respon virologi dan imunologi terhadap *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART) tergantung dari VL dan jumlah  $CD4$ . Semakin tinggi  $CD4$  Odha (orang dengan HIV AIDS) ketika memulai pengobatan HIV semakin tinggi jumlah  $CD4$  mereka (Evans, 2007). Pasien yang memulai terapi dengan jumlah  $CD4$  kurang dari  $200 \text{ cel/mm}^3$  hampir mendekati dua kali (HR:1,9) kegagalan pengobatan dibandingkan dengan pasien yang memulai terapi dengan  $CD4$  lebih dari  $200 \text{ cel/mm}^3$  (Robbin, 2007). Dimana respon yang cukup dari pasien yang mendapat terapi ARV didefinisikan sebagai peningkatan  $CD4$  antara  $50\text{-}150 \text{ sel/mm}^3$ , dengan respon cepat pada 3 bulan pertama pengobatan (WHO,2009). Menurut Hughes (2007) pasien yang terinfeksi HIV yang diberi obat ARV saat  $CD4$ -nya kurang dari  $350 \text{ sel/mm}^3$  lebih cepat meningkat  $CD4$ -nya hingga di atas  $500 \text{ sel/mm}^3$ . Jika  $CD4$  pasien bisa bertahan di atas  $500 \text{ sel/mm}^3$  selama lebih dari lima tahun, kemampuannya bertahan hidup hampir sama dengan orang yang tidak terinfeksi HIV.

Dua golongan antiretroviral yang penggunaannya dianjurkan oleh World Health Organization (WHO) adalah penghambat reverse transcriptase (PRT) yang terdiri dari analog nukleosida dan analog non-nukleosida, serta penghambat protease (PP) HIV. Ketiga jenis ini dipakai secara kombinasi dan tidak dianjurkan pada pemakaian tunggal. Penggunaan kombinasi antiretroviral merupakan farmakoterapi yang rasional, sebab masing-masing preparat bekerja pada tempat yang berlainan atau memberikan efek sinergis terhadap obat lainnya (Wibowo, 2002).

Sampai saat ini belum ada informasi kombinasi obat antiretroviral mana yang paling baik (Burnet, 2005). Penelitian yang membandingkan efektifitas

kombinasi ARV terhadap peningkatan CD4 telah dilakukan oleh Rahmadini (2006), secara retrospektif di RS Kanker Darmas Jakarta dengan pemeriksaan CD4 bervariasi selama 6-12 bulan, menyatakan bahwa kombinasi Stavudin + Zidovudin + Nevirapin meningkatkan CD4 rata-rata lebih tinggi dibanding dengan tiga kombinasi lainnya ( Lamivudin + Zidovudin + Nevirapin, Lamivudin + Zidovudin + Efavirenz dan Stavudin + Zidovudin + Efavirenz). Untuk memperoleh informasi yang lebih terpercaya mengenai kombinasi ARV mana yang mempengaruhi kenaikan CD4 lebih tinggi pada pasien HIV, diperlukan penelitian lebih luas di beberapa rumah sakit, terutama rumah sakit rujukan untuk terapi HIV.

Rumah Sakit Dr. H. Marzoeqi Mahdi merupakan salah satu rumah sakit pemerintah di kota Bogor yang ditunjuk Depkes sebagai salah satu rumah sakit rujukan untuk terapi HIV di Jawa Barat, pelayanan pengobatan HIV dimulai sejak tahun 2001 sampai sekarang. Untuk mengetahui respon imunologi dari terapi ARV terhadap pasien di Rumah Sakit Dr.H. Marzoeqi Mahdi-Bogor, perlu dilakukan evaluasi terhadap CD4 pasien HIV yang telah menggunakan ARV.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah respon imunologi dari beberapa kombinasi antiretroviral (lini pertama) yang digunakan oleh pasien HIV/AIDS berbeda secara bermakna berdasarkan kenaikan jumlah CD4 pasien?. Dan adakah faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan CD4 pasien HIV serta faktor apakah yang mempengaruhi secara bermakna kenaikan CD4 pasien di RS Dr.H. Marzoeqi Mahdi-Bogor.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui respon imunologi masing-masing kombinasi antiretroviral berdasarkan kenaikan CD4 pada pasien HIV/AIDS di Rumah Sakit Dr.H. Marzoeqi Mahdi - Bogor.

Tujuan khusus dari penelitian adalah :

1. Mengetahui karakteristik pasien HIV/AIDS yang datang berobat ke Rumah Sakit Dr.H. Marzoeki Mahdi - Bogor
2. Mengetahui kenaikan jumlah CD4 pada masing-masing kombinasi ARV yang diberikan pada pasien HIV/AIDS di Rumah Sakit Dr.H. Marzoeki Mahdi - Bogor
3. Mengetahui perbedaan respon imunologi dari masing-masing kombinasi ARV berdasarkan kenaikan jumlah CD4 pada pasien HIV/AIDS di Rumah Sakit Dr.H. Marzoeki Mahdi - Bogor
4. Mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi kenaikan jumlah CD4 pada pengobatan pasien HIV/AIDS di Rumah Sakit Dr.H. Marzoeki Mahdi – Bogor.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

1. Bagi para dokter, farmasis, serta pemegang kebijakan di Rumah Sakit Dr.H. Marzoeki Mahdi - Bogor, hasil penelitian ini diharapkan dapat :
  - Memberi informasi pengobatan ARV terhadap respon imunologi pasien HIV/AIDS yang berobat di Rumah Sakit Dr.H. Marzoeki Mahdi – Bogor
  - Menjadi salah satu masukan dalam pemantauan hasil pengobatan, sehingga mendapatkan hasil pengobatan yang maksimal bagi penderita HIV/AIDS di Rumah Sakit, khususnya Rumah Sakit Dr.H. Marzoeki Mahdi - Bogor.
  - Sebagai bahan pertimbangan dalam menentukan pilihan antiretroviral berdasarkan respon kenaikan CD4
2. Bagi peneliti, dapat menambah pengetahuan, dibidang farmasi klinik serta melaksanakan tugas kefarmasian

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. HIV

#### 2.1.1. Definisi HIV/AIDS

AIDS (*Acquired Immunodeficiency Sindrom/ Sindrom imunodefisiensi didapat*), adalah stadium akhir pada serangkaian abnormalitas imunologis dan klinis yang dikenal sebagai spektrum infeksi HIV. HIV yang dulu disebut sebagai HTLV-III (*Human T cell Lymphotropic Virus III*) atau LAV (*Lymphadenopathy Virus*) adalah virus sitopatik dari famili retrovirus (Price, 1992).

#### 2.1.2. Struktur HIV

Virion HIV berbentuk sferis dan memiliki inti berbentuk kerucut, dikelilingi oleh selubung lipid yang berasal dari membran sel hospes. Inti virus mengandung protein kapsid terbesar yaitu p24, protein nukleokapsid p7/p9, dua kopi RNA genom, dan tiga enzim virus yaitu *protease*, *reverse transcriptase* dan *integrase*.

Protein p24 adalah antigen virus yang cepat terdeteksi dan merupakan target antibodi dalam tes *screening* HIV. Inti virus dikelilingi oleh matriks protein dinamakan p17, yang merupakan lapisan di bawah selubung lipid. Sedangkan selubung lipid virus mengandung dua glikoprotein yang sangat penting dalam proses infeksi HIV dalam sel yaitu gp120 dan gp41. Genom virus yang berisi gen *gag*, *pol*, dan *env* yang akan mengkode protein virus. Hasil translasi berupa protein prekursor yang besar dan harus dipotong oleh *protease* menjadi protein *mature* (Jawet, 2001).

### 2.1.3. Klasifikasi

*Human Immunodeficiency Virus* (HIV) merupakan kelompok virus RNA :

Famili : Retroviridae  
 Sub famili : Lentivirinae  
 Genus : Lentivirus  
 Spesies : *Human Immunodeficiency Virus 1* (HIV-1)

*Human Immunodeficiency Virus 2* (HIV-2)

HIV menunjukkan banyak gambaran khas fisikokimia dari familinya. Terdapat dua tipe yang berbeda dari virus AIDS manusia, yaitu HIV-1 dan HIV-2. Kedua tipe dibedakan berdasarkan susunan genom dan hubungan filogenetik (evolusioner) dengan lentivirus primata lainnya.

Berdasarkan pada deretan gen env, HIV-1 meliputi tiga kelompok virus yang berbeda yaitu M (main), N (New atau non-M, non-O) dan O (Outlier). Kelompok M yang dominan terdiri dari 11 subtipe atau clades (A-K). Telah teridentifikasi 6 subtipe HIV-2 yaitu sub tipe A-F (Jawetz, 2001).

### 2.1.4. Siklus HIV

Virus memasuki tubuh terutama menginfeksi sel yang mempunyai molekul protein CD4. Kelompok sel terbesar yang mempunyai molekul CD4 adalah limfosit T. Sel target lain adalah monosit, makrofag, sel dendrite, sel langerhans dan sel microglia (Price, 1992). Ketika HIV masuk tubuh, glycoprotein (gp 120) terluar pada virus melekatkan diri pada reseptor CD4 (*cluster of differentiation 4*), protein pada limfosit T-*helper*, monosit, makrofag, sel dendritik dan mikroglia otak. Glikoprotein terdiri dari dua sub-unit gp120 dan gp41.

Sub unit 120 mempunyai afinitas tinggi terhadap reseptor CD4 dan bertanggung jawab untuk ikatan awal virus pada sel. Perlekatan ini menginduksi perubahan konformasi yang memicu perlekatan kedua pada koreseptor. Dua reseptor kemokin utama yang digunakan oleh HIV adalah CCR5 dan CXCR4. Ikatan dengan kemoreseptor ini menginduksi perubahan konformasi pada sub unit

glikoprotein 41 (gp41) yang mendorong masuknya sekuens peptida gp41 ke dalam membran target yang memfasilitasi fusi virus.

Setelah terjadinya fusi, virus tidak berselubung mempersiapkan untuk mengadakan replikasi. Material genetik virus adalah RNA *single stand-sense* positif (ssRNA), virus harus mentranskripsi RNA ini dalam DNA secara optimal pada replikasi sel manusia (transkripsi normal terjadi dari DNA ke RNA, HIV bekerja mundur sehingga diberi nama retrovirus). Untuk melakukannya HIV dilengkapi dengan enzim unik *RNA-dependent DNA polymerase (reverse transcriptase)*. *Reverse transcriptase* pertama membentuk rantai DNA komplementer, menggunakan RNA virus sebagai templet. Hasil sintesa lengkap molekul *double-strand* DNA (dsDNA) dipindahkan ke dalam inti dan berintegrasi ke dalam kromosom sel tuan rumah oleh enzim *integrase*. Integrasi ini menimbulkan beberapa masalah, pertama HIV dapat menyebabkan infeksi kronik dan persisten, umumnya dalam sel sistem imun yang berumur panjang seperti T-limfosit memori. Kedua, pengintegrasian acak menyebabkan kesulitan target. Selanjutnya integrasi acak pada HIV ini menyebabkan kelainan seluler dan mempengaruhi apoptosis.

Gabungan DNA virus dan DNA sel inang akan mengalami replikasi, transkripsi dan translasi. DNA polimerase mencatat dan mengintegrasikan provirus DNA ke mRNA, dan mentranslasikan pada mRNA sehingga terjadi pembentukan protein virus. Pertama, transkripsi dan translasi dilakukan dalam tingkat rendah menghasilkan berbagai protein virus seperti *Tat*, *Nef* dan *Rev*. Protein *Tat* sangat berperan untuk ekspresi gen HIV, mengikat pada bagian DNA spesifik yang memulai dan menstabilkan perpanjangan transkripsi. Belum ada fungsi yang jelas dari protein *Nef*. Protein *Rev* mengatur aktivitas *post* transkripsional dan sangat dibutuhkan untuk replikasi HIV.

Perakitan partikel virion baru dimulai dengan penyatuan protein HIV dalam sel inang. Nukleokapsid yang sudah terbentuk oleh ssRNA virus disusun dalam satu kompleks. Kompleks nukleoprotein ini kemudian dibungkus dengan 1 membran pembungkus dan dilepaskan dari sel pejamu melalui proses "budding"

dari membran plasma. Kecepatan produksi virus dapat sangat tinggi dan menyebabkan kematian sel inang (Dipiro, 2005).

#### **2.1.5. Patogenesis**

Perjalanan khas infeksi HIV yang tidak diobati, berjangka waktu sekitar satu dekade. Tahap-tahapnya meliputi infeksi primer, penyebaran virus ke organ limfoid, latensi klinis, peningkatan ekspresi HIV, penyakit klinis dan kematian. Durasi antara infeksi primer dan progresi menjadi penyakit klinis rata-rata sekitar 10 tahun. Pada kasus yang tidak diobati, kematian biasanya terjadi dalam 2 tahun setelah onset gejala.

Setelah infeksi primer, selama 4-11 hari masa antara infeksi mukosa dan viremia permulaan, viremia dapat terdeteksi selama sekitar 8-12 minggu. Virus tersebar luas ke seluruh tubuh selama masa ini, dan menjangkiti organ limfoid. Pada tahap ini terjadi penurunan jumlah sel  $T$  CD4 yang beredar secara signifikan. Respon imun terhadap HIV terjadi selama 1 minggu sampai 3 bulan setelah terinfeksi, viremia plasma menurun dan level sel CD4 kembali meningkat. Tetapi respon imun tidak mampu menyingkirkan infeksi secara sempurna, dan sel-sel yang terinfeksi HIV menetap dalam limfoid.

Masa laten klinis ini dapat berlangsung sampai 10 tahun, selama masa ini banyak terjadi replikasi virus. Siklus hidup virus dari saat infeksi sel ke saat produksi keturunan baru yang menginfeksi sel berikutnya rata-rata 2,6 hari. Limfosit T -CD4, merupakan target utama yang bertanggung jawab memproduksi virus.

Pasien akan menderita gejala-gejala konstitusional dan gejala klinis yang nyata, seperti infeksi oportunistik atau neoplasma. Level virus yang lebih tinggi dapat terdeteksi dalam plasma selama tahap infeksi yang lebih lanjut. HIV yang ditemukan pada pasien dengan penyakit tahap lanjut, biasanya jauh lebih virulen dan sitopatik dari pada strain virus yang ditemukan pada awal infeksi (Jawetz, 2001).

### 2.1.6. Penularan

HIV ditularkan selama kontak seksual (termasuk seks genital-oral), melalui paparan parenteral (pada transfusi darah yang terkontaminasi dan pemakaian bersama jarum suntik / *injecting drugs use* (IDU)) dan dari ibu kepada bayinya selama masa perinatal.

Seseorang yang positif- HIV asimtomatis dapat menularkan virus, adanya penyakit seksual lainnya seperti sifilis dan gonorrhoe meningkatkan resiko penularan seksual HIV sebanyak seratus kali lebih besar, karena peradangan membantu pemindahan HIV menembus barrier mukosa. Sejak pertama kali HIV ditemukan, aktivitas homoseksual telah dikenal sebagai faktor resiko utama tertularnya penyakit ini. Resiko bertambah dengan bertambahnya jumlah pertemu seksual dengan pasangan yang berbeda.

Transfusi darah atau produk darah yang terinfeksi merupakan cara penularan yang paling efektif. Pengguna obat-obat terlarang dengan seringkali terinfeksi melalui pemakaian jarum suntik yang terkontaminasi. Paramedis dapat terinfeksi HIV oleh goresan jarum yang terkontaminasi darah, tetapi jumlah infeksi relatif lebih sedikit.

Angka penularan ibu ke anaknya bervariasi dari 13 % sampai 48% pada wanita yang tidak diobati. Bayi bisa terinfeksi di dalam rahim, selama proses persalinan atau yang lebih sering melalui air susu ibu (ASI). Tanpa penularan melalui ASI, sekitar 30% dari infeksi terjadi di dalam rahim dan 70% saat kelahiran. Data menunjukkan bahwa sepertiga sampai separuh infeksi HIV perinatal di Afrika disebabkan oleh ASI. Penularan selama menyusui biasanya terjadi pada 6 bulan pertama setelah kelahiran (Jawetz, 2001).

### 2.1.7. Gejala Klinis

Gejala-gejala dari infeksi akut HIV tidak spesifik, meliputi kelelahan, ruam kulit, nyeri kepala, mual dan berkeringat di malam hari. AIDS ditandai dengan supresi yang nyata pada sistem imun dan perkembangan infeksi

oportunistik berat yang sangat bervariasi atau neoplasma yang tidak umum (terutama sarcoma Kaposi).

Gejala yang lebih serius pada orang dewasa seringkali didahului oleh gejala prodormal (diare dan penurunan berat badan) meliputi kelelahan, malaise, demam, napas pendek, diare kronis, bercak putih pada lidah (kandidiasis oral) dan limfadenopati. Gejala-gejala penyakit pada saluran pencernaan, dari esophagus sampai kolon merupakan penyebab utama kelemahan. Tanpa pengobatan interval antara infeksi primer oleh HIV dan timbulnya penyakit klinis pertama kali pada orang dewasa biasanya panjang, rata-rata sekitar 10 tahun (Jawet, 2005).

WHO menetapkan empat stadium klinik pada pasien yang terinfeksi HIV/AIDS, sebagai berikut :

Tabel 2.1. Stadium klinik HIV

Stadium 1 Asimtomatik
Tidak ada penurunan berat badan Tidak ada gejala atau hanya Limfadenopati Generalisata Persisten
Stadium 2 Sakit ringan
Penurunan berat badan 5-10% ISPA berulang, misalnya sinusitis atau otitis Herpes zoster dalam 5 tahun terakhir Luka disekitar bibir ( <i>keilitis angularis</i> ) Ulkus mulut berulang Ruam kulit yang gatal (seboroik atau prurigo-PPE ( <i>Pruritic papular eruption</i> )) Dermatitis seboroik Infeksi jamur kuku
Stadium 3 Sakit sedang
Penurunan berat badan > 10% Diare, demam yang tidak diketahui penyebabnya, lebih dari 1 bulan Kandidosis oral atau vaginal Oral hairy leukoplakia TB Paru dalam 1 tahun terakhir Infeksi bakterial yang berat (pneumoni, piomiositis, dll) TB limfadenopati Gingivitis/ Periodontitis ulseratif nekrotikan akut Anemia (HB < 8 g%), netropenia (< 5000/ml), trombositopeni kronis (<50.000/ml)

Stadium 4 Sakit berat (AIDS)
Sindroma wasting HIV
Pneumonia pnemosistis, pnemoni bacterial yang berat berulang
Herpes simpleks ulseratif lebih dari satu bulan
Kandidosis esophageal
TB Extraparu
Sarcoma Kaposi
Retinitis CMV (Cytomegalovirus)
Abses otak Toksoplasmosis
Encefalopati HIV
Meningitis Kriptokokus
Infeksi mikobakteria non-TB meluas
Lekoensefalopati multifocal progresif (PML)
Peniciliosis, kriptosporidosis kronis, isosporiasis kronis, mikosis meluas, histoplasmosis ekstra paru, coccidiomikosis)
Limfoma serebral atau B-cell, non-Hodgkin (gangguan fungsi neurologis dan tidak sebab lain seringkali membaik dengan terapi ARV)
Kanker serviks invasive
Leismaniasis atipik meluas
Gejala neuropati atau kardiomiopati terkait HIV

[Sumber : WHO, 2008]

### 2.1.8. Diagnosis

Diagnosis pada infeksi HIV dilakukan dengan dua metode yaitu metode pemeriksaan klinis dan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium meliputi uji imunologi dan uji virologi.

#### a). **Diagnosis klinik**

Sejak tahun 1980 WHO telah berhasil mendefinisikan kasus klinik dan sistem stadium klinik untuk infeksi HIV. WHO telah mengeluarkan batasan kasus infeksi HIV untuk tujuan pengawasan dan merubah klasifikasi stadium klinik yang berhubungan dengan infeksi HIV pada dewasa dan anak. Pedoman ini meliputi kriteria diagnosa klinik yang patut diduga pada penyakit berat HIV untuk mempertimbangkan memulai terapi antiretroviral lebih cepat (Read, 2007).

Tabel 2.2. Gejala dan tanda klinis yang patut diduga infeksi HIV

Keadaan Umum	
Kehilangan berat badan > 10% dari berat badan dasar Demam (terus menerus atau intermiten, temperatur oral > 37,5 <sup>0</sup> C) lebih dari satu bulan Diare (terus menerus atau intermiten) yang lebih dari satu bulan Limfadenofati meluas	
Kulit	
PPE* dan kulit kering yang luas merupakan dugaan kuat infeksi HIV. Beberapa kelainan seperti kutil genital (genital warts), folikulitis dan psoriasis sering terjadi pada ODHA tapi tidak selalu terkait dengan HIV	
Infeksi	
Infeksi jamur	Kandidosis oral* Dermatitis seboroik Kandidosis vagina kambuhan
Infeksi viral	Herpes zoster (berulang/melibatkan lebih dari satu dermatom)* Herpes genital (kambuhan) Moluskum kontagiosum Kondiloma
Gangguan pernafasan	Batuk lebih dari satu bulan Sesak nafas TB Pneumoni kambuhan Sinusitis kronis atau berulang
Gejala neurologis	Nyeri kepala yang semakin parah (terus menerus dan tidak jelas penyebabnya) Kejang demam Menurunnya fungsi kognitif

\* Keadaan tersebut merupakan dugaan kuat terhadap infeksi HIV  
[Sumber : Dep Kes, 2007]

## b). Diagnosis Laboratorium

Metode pemeriksaan laboratorium dasar untuk diagnosis infeksi HIV dibagi dalam dua kelompok yaitu :

### 1). Uji Imunologi

Uji imunologi untuk menemukan respon antibody terhadap HIV-1 dan digunakan sebagai test skrining, meliputi *enzyme immunoassays* atau *enzyme – linked immunosorbent assay* (ELISAs) sebaik tes serologi cepat (*rapid test*). Uji *Western blot* atau *indirect immunofluorescence assay* (IFA) digunakan untuk memperkuat hasil reaktif dari test kringing.

Uji yang menentukan perkiraan abnormalitas sistem imun meliputi jumlah dan persentase CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup> T-limfosit absolute. Uji ini sekarang tidak digunakan untuk diagnose HIV tetapi digunakan untuk evaluasi.

### **Deteksi antibodi HIV**

Pemeriksaan ini dilakukan pada pasien yang diduga telah terinfeksi HIV. ELISA dengan hasil reaktif (positif) harus diulang dengan sampel darah yang sama, dan hasilnya dikonfirmasi dengan *Western Blot* atau IFA (*Indirect Immunofluorescence Assays*). Sedangkan hasil yang negatif tidak memerlukan tes konfirmasi lanjutan, walaupun pada pasien yang terinfeksi pada masa jendela (*window period*), tetapi harus ditindak lanjuti dengan dilakukan uji virologi pada tanggal berikutnya. Hasil negatif palsu dapat terjadi pada orang-orang yang terinfeksi HIV-1 tetapi belum mengeluarkan antibodi melawan HIV-1 (yaitu, dalam 6 (enam) minggu pertama dari infeksi, termasuk semua tanda-tanda klinik dan gejala dari sindrom retroviral yang akut. Positif palsu dapat terjadi pada individu yang telah diimunisasi atau kelainan autoimune, wanita hamil, dan transfer maternal imunoglobulin G (IgG) antibodi anak baru lahir dari ibu yang terinfeksi HIV-1. Oleh karena itu hasil positif ELISA pada seorang anak usia kurang dari 18 bulan harus di konfirmasi melalui uji virologi (tes virus), sebelum anak dianggap mengidap HIV-1.

### ***Rapid test***

Merupakan tes serologik yang cepat untuk mendeteksi IgG antibodi terhadap HIV-1. Prinsip pengujian berdasarkan aglutinasi partikel, imunodot (dipstik), imunofiltrasi atau imunokromatografi. ELISA tidak dapat digunakan untuk mengkonfirmasi hasil rapid tes dan semua hasil rapid tes reaktif harus dikonfirmasi dengan *Western blot* atau IFA.

### ***Western blot***

Digunakan untuk konfirmasi hasil reaktif ELISA atau hasil serologi *rapid tes* sebagai hasil yang benar-benar positif. Uji *Western blot* menemukan keberadaan antibodi yang melawan protein HIV-1 spesifik (struktural dan enzimatik). *Western blot* dilakukan hanya sebagai konfirmasi pada hasil skrining berulang (ELISA atau *rapid tes*). Hasil negative *Western blot* menunjukkan

bahwa hasil positif ELISA atau *rapid tes* dinyatakan sebagai hasil positif palsu dan pasien tidak mempunyai antibodi HIV-1. Hasil *Western blot* positif menunjukkan keberadaan antibodi HIV-1 pada individu dengan usia lebih dari 18 bulan.

#### ***Indirect Immunofluorescence Assays (IFA)***

Uji ini sederhana untuk dilakukan dan waktu yang dibutuhkan lebih sedikit dan sedikit lebih mahal dari uji *Western blot*. Antibodi Ig dilabel dengan penambahan fluorokrom dan akan berikatan pada antibodi HIV jika berada pada sampel. Jika slide menunjukkan fluoresen sitoplasma dianggap hasil positif (reaktif), yang menunjukkan keberadaan antibodi HIV-1.

#### **Penurunan sistem imun**

Progresi infeksi HIV ditandai dengan penurunan CD4<sup>+</sup> T limfosit, sebagian besar sel target HIV pada manusia. Kecepatan penurunan CD4 telah terbukti dapat dipakai sebagai petunjuk perkembangan penyakit AIDS. Jumlah CD4 menurun secara bertahap selama perjalanan penyakit. Kecepatan penurunannya dari waktu ke waktu rata-rata 100 sel/tahun.

## **2). Uji Virologi**

Tes virologi untuk diagnosis infeksi HIV-1 meliputi kultur virus, tes amplifikasi asam nukleat / *nucleic acid amplification test (NAATs)* , test untuk menemukan asam nukleat HIV-1 seperti DNA atau RNA HIV-1 dan test untuk komponen virus (seperti uji untuk protein kapsid virus (antigen p24)).

#### **Kultur HIV**

HIV dapat dibiakkan dari limfosit darah tepi, titer virus lebih tinggi dalam plasma dan sel darah tepi penderita AIDS. Pertumbuhan virus terdeteksi dengan menguji cairan supernatan biakan setelah 7-14 hari untuk aktivitas *reverse transcriptase* virus atau untuk antigen spesifik virus.

### **NAAT HIV-1** (*Nucleic Acid Amplification Test*)

Menemukan RNA virus atau DNA proviral yang banyak dilakukan untuk diagnosis pada anak usia kurang dari 18 bulan. Karena asam nuklet virus mungkin berada dalam jumlah yang sangat banyak dalam sampel. Pengujian RNA dan DNA virus dengan amplifikasi PCR, menggunakan metode enzimatik untuk mengamplifikasi RNA HIV-1. Level RNA HIV merupakan petanda prediktif penting dari progresi penyakit dan menjadi alat bantu yang bernilai untuk memantau efektivitas terapi antivirus.

### **Uji antigen p24**

Protein virus p24 berada dalam bentuk terikat dengan antibodi p24 atau dalam keadaan bebas dalam aliran darah individu yang terinfeksi HIV-1. Pada umumnya uji antigen p24 jarang digunakan dibanding teknik amplifikasi RNA atau DNA HIV karena kurang sensitif. Sensitivitas pengujian meningkat dengan peningkatan teknik yang digunakan untuk memisahkan antigen p24 dari antibodi anti-p24 (Read, 2007).

### **2.1.9. Infeksi Oportunistik**

Penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien HIV tahap lanjut adalah infeksi oportunistik, yaitu infeksi berat yang diinduksi oleh agen-agen yang jarang menyebabkan penyakit serius pada individu dengan kemampuan imun baik. Oleh karena itu pengobatan ditujukan untuk mengatasi beberapa agen patogen oportunistik sehingga memungkinkan pasien AIDS bertahan hidup lebih lama.

Infeksi oportunistik yang paling sering terjadi pada pasien AIDS meliputi infeksi dari:

- (1). Protozoa- spesies *Toxoplasma gondii*, *Isospora belli*
- (2). Jamur – *Candida albicans*, *Cryptococcus neoforman*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Pneumonitis carinii*

- (3). Bakteri – *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, spesies salmonella, spesies streptokokus
- (4). Virus- *Cytomegalovirus*, *virus herpes simpleks*, *virus varicella-zoster*, *adenovirus*, *virus hepatitis* (Jawetz, 2001).

## 2.2. Respon Imun

Respon imun merupakan hasil kerjasama antara sel-sel yang berperan dalam respon imun itu sendiri. Sel-sel tersebut terdapat pada organ limfoid seperti kelenjar limfe, sumsum tulang, kelenjar timus, dan limpa. Respon imun ini akan mendeteksi keberadaan moleku-molekul asing dimana molekul tersebut memiliki bentuk yang berbeda dengan molekul normal.

Respon imun terdiri dari : Respon imun spesifik dan non spesifik. Respon imun spesifik atau disebut juga komponen adaptif atau imunitas didapat adalah mekanisme pertahanan yang ditujukan khusus terhadap satu jenis antigen, karena itu tidak dapat berperan terhadap antigen jenis lain. Respon imun non spesifik disebut juga komponen non adaptif atau *innate*, atau imunitas alamiah, artinya mekanisme pertahanan yang tidak ditujukan hanya untuk satu jenis antigen, tetapi untuk berbagai macam antigen. Imunitas alamiah sudah ada sejak individu dilahirkan dan terdiri atas berbagai macam elemen non spesifik.

Perbedaannya dengan pertahanan tubuh non spesifik adalah pertahanan tubuh spesifik harus kontak atau ditimbulkan terlebih dahulu oleh antigen tertentu, baru ia akan terbentuk. Sedangkan pertahanan tubuh non spesifik sudah ada sebelum ia kontak dengan antigen (Judarwanto, 2009).

Bila respon imun non spesifik tidak dapat mengatasi invasi mikroorganisme maka imunitas spesifik akan terangsang. Mekanisme pertahanan (respon imun) spesifik adalah mekanisme pertahanan yang diperankan oleh sel limfosit, dengan atau tanpa bantuan komponen sistem imun lainnya seperti sel

makrofag. Dilihat dari caranya diperoleh maka mekanisme pertahanan spesifik disebut juga respons imun didapat (*adaptive immunity*) (Albert, 2002).

Satu sampai tiga minggu pasca infeksi, ditemukan respon imun spesifik HIV berupa antibodi terhadap protein gp 120 dan p24, juga ditemukan sel T sitotoksik HIV yang spesifik. Dengan adanya respon imun yang adaptif tersebut, viremia menurun dan tidak disertai gejala klinis. Hal ini berlangsung 2-12 tahun, dengan menurunnya jumlah  $CD4^+$  akan menunjukkan gejala klinis. Dalam 3-6 minggu pascainfeksi ditemukan kadar antigen HIV p24 dalam plasma yang tinggi. Antibodi HIV spesifik dan sel T sitotoksik menurun, sedangkan p24 meningkat. Perjalanan infeksi HIV ditandai oleh beberapa fase yang berakhir dengan defisiensi imun. Jumlah sel  $CD4^+$  dalam darah mulai menurun di bawah normal  $1500 \text{ sel/mm}^3$  dan penderita menjadi rentan terhadap infeksi dan disebut menderita AIDS (Baratawidjaya, 2009).

Penderita AIDS membentuk antibodi dan menunjukkan respon *Cytotoxic T Lymphocyte* (CTL) terhadap antigen virus. Namun respon tersebut tidak mencegah progres penyakit. CTL juga tidak efektif membunuh virus karena virus mencegah sel yang terinfeksi untuk mengekspresikan *Major Histocompatibility Complex* (MHC-1). Antibodi terhadap glikoprotein envelope seperti gp 120 dapat inefektif, karena virus dengan cepat memutasi regio gp 120 yang merupakan sasaran antibodi. Respon imun HIV justru dapat meningkatkan penyebaran penyakit. Virus yang dilapisi antibodi dapat berikatan dengan (*Fragmen crystalizable Receptor*) Fc-R pada makrofag dan sel dendritik di kelenjar limfoid, sehingga meningkatkan virus masuk ke dalam sel-sel tersebut dan menciptakan reservoir baru. Bila CTL berhasil menghancurkan sel terinfeksi, virus akan dilepas dan menginfeksi lebih banyak sel.

### 2.3. Obat Antiretroviral

Antiretroviral (ARV) adalah obat yang menghambat replikasi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) (DepKes, 2006). Pengobatan infeksi HIV dengan antiretroviral digunakan untuk memelihara fungsi kekebalan tubuh mendekati keadaan normal, mencegah perkembangan penyakit, memperpanjang harapan

hidup dan memelihara kualitas hidup dengan cara menghambat replikasi virus HIV. Karena replikasi aktif HIV menyebabkan kerusakan progresif sistem imun, menyebabkan berkembangnya infeksi oportunistik, keganasan (malignasi), penyakit neurologi, penurunan berat badan yang akhirnya mendorong ke arah kematian (McEvoy, 2004).

Terdapat lebih dari 20 obat antiretroviral yang digolongkan dalam 6 golongan berdasarkan mekanisme kerjanya, terdiri dari :

- *Nucleoside/ nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTI)*  
NRTIs bekerja dengan cara menghambat kompetitif *reverse transcriptase* HIV-1 dan dapat bergabung dengan rantai DNA virus yang sedang aktif dan menyebabkan terminasi. Obat golongan ini memerlukan aktivasi intrasitoplasma, difosforilasi oleh enzim menjadi bentuk trifosfat. Golongan ini terdiri dari : Analog deoksitimidin (Zidovudin), analog timidin (Stavudin), analog deoksiadenosin (Didanosin), analog adenosin (Tenovir disoproxil fumarat/TDF), analog sitosin (Lamivudin dan Zalcitabin) dan analog guanosin (Abacavir) (Katzung, 2004).
- *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)*  
NNRTIs bekerja dengan cara membentuk ikatan langsung pada situs aktif enzim *reverse transcriptase* yang menyebabkan aktivitas polimerase DNA terhambat. Golongan ini tidak bersaing dengan trifosfat nukleosida dan tidak memerlukan fosforilasi untuk menjadi aktif. Golongan ini terdiri dari: Nevirapin, Efavirenz, Delavirdine (Katzung, 2004).
- *Protease inhibitors (PIs)*  
Selama tahap akhir siklus pertumbuhan HIV, produk-produk gen Gag-Pol dan Gag ditranslasikan menjadi poliprotein dan kemudian menjadi partikel yang belum matang . Protease bertanggung jawab pada pembelahan molekul sebelumnya untuk menghasilkan protein bentuk akhir dari inti virion matang dan protease penting untuk produksi virion infeksius matang selama replikasi. Obat golongan ini menghambat kerja enzim protease sehingga mencegah pembentukan virion baru yang infeksius. Golongan ini terdiri dari : Saquinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir (Katzung, 2004).

- *Fusion inhibitors (FIs)*  
FIs menghambat masuknya virus ke dalam sel, dengan cara berikatan dengan subunit gp 41 selubung glikoprotein virus sehingga fusi virus ke sel target dihambat. Obat golongan ini terdiri dari : Enfuvirtide (T-20 atau pentafuside).
- *Antagonists CCR5*  
Bekerja dengan cara mengikat CCR5 (reseptor kemokin 5) di permukaan sel CD4 dan mencegah perlekatan virus HIV dengan sel pejamu. Golongan ini terdiri dari : Maraviroc, Aplaviroc, Vicrivirox (Tsibris, 2007).
- *Integrase strand transfer inhibitors (INSTI)*  
Bekerja dengan cara menghambat penggabungan sirkular DNA (cDNA) virus dengan DNA sel inang (hospes). Golongan ini terdiri dari : Raltegravir dan elvitegravir (Evering H, 2008).

Terapi tunggal ARV menyebabkan kemunculan cepat mutan HIV yang resisten terhadap obat. Kombinasi obat antiretroviral merupakan strategi yang menjanjikan secara klinik, ditunjuk sebagai terapi antiretroviral yang sangat aktif (HAART). Kombinasi ini mempunyai target multi langkah pada replikasi virus sehingga memperlambat seleksi mutan HIV. Tetapi HAART tidak dapat menyembuhkan infeksi HIV, karena virus menetap pada reservoir yang berumur panjang pada sel-sel yang terinfeksi, termasuk sel T CD4 memori, sehingga ketika HAART dihentikan atau terdapat kegagalan terapi, produksi virus kembali meningkat (Jawetz, 2005).

### **2.3.1. Tujuan pengobatan Antiretroviral**

Berdasarkan pedoman nasional tahun 2004, tujuan pengobatan dengan Antiretroviral adalah :

1. Mengurangi laju penularan HIV di masyarakat
2. Menurunkan angka kesakitan dan kematian yang berhubungan dengan HIV
3. Memperbaiki kualitas hidup ODHA

4. Memulihkan dan / atau memelihara fungsi kekebalan tubuh
5. Menekan replikasi virus secara maksimal dan secara terus menerus

### 2.3.2. Kombinasi Antiretroviral

Prinsip Pemilihan obat ARV

- a) Pilihan pertama Lamivudin (3TC), ditambah
- b) Pilihan dari salah satu obat dari golongan *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTI), Zidovudin (AZT) atau Stavudin (d4T)

Tabel 2.3. Pilihan paduan ARV untuk lini pertama

Anjuran	Paduan ARV	Keterangan
Pilihan Utama	AZT+3TC+NVP	AZT dapat menyebabkan anemia, dianjurkan untuk pemantauan hemoglobin, tapi AZT lebih disukai dari pada d4T karena efek toksik d4T (lipodistrofi, asidosis laktat, neuropati perifer) Pada awal penggunaan NVP terutama pada pasien perempuan dengan CD4 > 250 beresiko untuk timbul gangguan hati simptomatik, yang biasanya berupa ruam kulit yang sering terjadi pada 6 minggu pertama dari terapi.
Pilihan alternatif	AZT+3TC+EFV	Efavirenz (EFV) sebagai substitusi dari NVP manakala terjadi intoleransi dan bila pasien mendapat terapi ripamfisin. EFV tidak boleh diberikan bila ada peningkatan enzim alanin aminotransferasi (ALT) pada tingkat 4 atau lebih. Perempuan hamil tidak boleh diterapi dengan EFV. Perempuan usia subur harus menjalani tes kehamilan terlebih dahulu sebelum mulai terapi dengan EFV
	d4T+3TC+NVP atau EFV	d4T dapat digunakan dan tidak memerlukan pemantauan laboratorium

[Sumber : DepKes, 2007]

Profil obat 3TC (Lamivudin), AZT (Zidovudin), Stavudin (d4T), Nevirapin (NVP) dan Efavirenz (EFP) pada Lampiran 1

### 2.3.3. Indikasi memulai terapi Antiretroviral

Prosedur memulai ARV sesuai dengan Pedoman Nasional tahun 2007, dimana tes HIV ditawarkan pada pasien yang mengingikannya setelah mendapatkan konseling pra tes pada unit layanan konseling dan pemeriksaan sukarela (*Voluntary Counseling and Testing/ VCT*) untuk menemukan kasus yang memerlukan pengobatan dan layanan konseling tindak lanjut untuk memberikan dukungan psikososial. Indikasi lain untuk ditawarkan tes HIV adalah adanya infeksi menular seksual, hamil, tuberculosis (TB) aktif, gejala dan tanda lain yang mengarah pada infeksi HIV serta pasien yang beresiko tinggi tertular HIV.

Keputusan untuk memulai terapi ARV pada ODHA dewasa dan remaja didasarkan pada pemeriksaan klinis dan imunologis. Namun pada keadaan tertentu maka penilaian klinis saja dapat memandu keputusan memulai terapi ARV, semua pasien dengan stadium 3 dan 4 harus memulai terapi ARV. Infeksi oportunistik dan penyakit terkait HIV lainnya yang perlu pengobatan diredakan sebelum terapi ARV

Saat yang paling tepat untuk memulai terapi ARV adalah sebelum pasien jatuh sakit atau munculnya IO yang pertama. Perkembangan penyakit akan lebih cepat apabila terapi ARV dimulai pada saat  $CD4 < 200 \text{ sel/mm}^3$  dibandingkan bila terapi dimulai pada  $CD4$  di atas jumlah tersebut. Apabila tersedia sarana tes  $CD4$  maka terapi ARV sebaiknya dimulai sebelum  $CD4$  kurang dari  $200 \text{ sel/mm}^3$ . Terapi ARV dianjurkan pada pasien dengan TB paru atau infeksi bakterial berat dan  $CD4 < 350 \text{ sel/mm}^3$ . Juga pada ibu hamil stadium klinis manapun dengan  $CD4 < 350 \text{ sel/mm}^3$  (Depkes, 2007).

Tabel 2.4. Saat memulai terapi pada ODHA dewasa

Stadium Klinis	Bila tersedia pemeriksaan $CD4$	Bila tidak tersedia pemeriksaan $CD4$
1	Terapi antiretroviral dimulai bila $CD4 < 200 \text{ sel/mm}^3$	Terapi ARV tidak diberikan
2		Bila jumlah total limfosit $< 1200$

3	Jumlah CD4 200-350 sel/mm <sup>3</sup> , pertimbangkan terapi sebelum CD4 < 200 sel/mm <sup>3</sup> Pada kehamilan atau TB : - Mulai terapi ARV pada semua ibu hamil dengan CD4 < 350 sel/mm <sup>3</sup> - Mulai terapi ARV pada semua ODHA dengan CD4 < 350 sel/mm <sup>3</sup> dengan TB paru atau infeksi bakterial berat	Terapi ARV dimulai tanpa memandang jumlah limfosit total
4	Terapi ARV dimulai tanpa memandang jumlah CD4	

Keterangan :

- CD4 dianjurkan digunakan untuk membantu menentukan mulainya terapi. Contoh, TB paru dapat muncul kapan saja pada nilai CD4 berapapun dan kondisi lain yang menyerupai penyakit yang bukan disebabkan oleh HIV (misalnya, diare kronis, demam berkepanjangan).
- Nilai yang tepat dari CD4 di atas 200 sel/mm<sup>3</sup> dimana terapi ARV harus dimulai belum dapat ditentukan.
- Jumlah limfosit total  $\leq 1200$  sel/mm<sup>3</sup> dapat dipakai sebagai pengganti bila pemeriksaan CD4 tidak dapat dilaksanakan dan terdapat gejala yang berkaitan dengan HIV (stadium II atau III). Hal ini tidak dapat dimanfaatkan pada ODHA asimtomatik. Maka, bila tidak ada pemeriksaan CD4, ODHA asimtomatik (Stadium I) tidak boleh diterapi karena pada saat ini belum ada petanda lain yang terpercaya di daerah dengan sumberdaya terbatas.

[Sumber : DepKes, 2007]

WHO tahun 2009 merekomendasikan untuk memulai terapi ARV :

1. Mulai pengobatan ARV pada semua pasien dengan HIV yang mempunyai jumlah CD4  $\leq 350$  sel/mm<sup>3</sup> tanpa memandang gejala klinik
2. Tes CD4 diharuskan untuk mengetahui jika pasien dengan stadium klinik 1 dan 2 perlu memulai terapi ARV.
3. Mulai pengobatan ARV pada semua pasien HIV dengan stadium klinik 3 dan 4 tanpa memandang jumlah CD4 (WHO, 2009).

Pada pasien dengan infeksi oportunistik aktif, jangan memulai terapi ARV bila masih terdapat IO yang aktif. Pada dasarnya IO harus diobati atau diredakan dulu, kecuali *Mycobacterium avium Complex* (MAC), dimana terapi ARV merupakan pilihan yang lebih baik, terutama apabila terapi spesifik untuk MAC tidak tersedia. Keadaan lain yang mungkin akan membaik ketika dimulai terapi ARV adalah kandidosis dan riptosporidosis.

Tabel 2.5. IO dan penyakit terkait HIV lainnya yang perlu pengobatan atau diredakan sebelum terapi ARV

Penyakit	Tindakan
Semua infeksi aktif yang tidak terdiagnosis pada pasien dengan demam atau sakit	Buat diagnosis dengan terapi, baru dimulai terapi ARV
TB	Terapi TB, mulai terapi ARV sesuai anjuran
PCP ( <i>Pneumocystis Carinii</i> Pneumonia)	Terapi PCP, mulai terapi ARV segera setelah terapi PCP lengkap
Infeksi jamur invasif ; Kandidosis esophageal	Terapi kandidosis esophageal dulu, mulai terapi ARV segera setelah pasien mampu menelan dengan normal Terapi meningitis kriptokokal, penisilosis, histoplasmosis terlebih dahulu, mulai ARV setelah terapi lengkap
Pneumoni bacterial	Terapi pmeumoninya dulu, mulai terapi ARV setelah terapi lengkap
Malaria	Terapi malariannya dulu, mulai terapi ARV setelah terapi lengkap
Reaksi obat	Jangan mulai terapi ARV
Diare akut yang mungkin menghambat penyerapan ARV	Diagnosis dan terapi diare dulu, mulai terapi ARV setelah diare mereda atau terkendali
Anemia tidak berat (HB > 8g/dl)	Mulai terapi ARV bila tidak ada penyebab lain dari anemia (HIV sering menyebabkan anemia) hindari AZT
Kelainan kulit seperti PPE dan dermatitis seboroik, psoriasis, dermatitis ekspoliatif terkait HIV	Mulai terapi ARV (terapi ARV dapat meredakan penyakit)
Diduga MAC, kriptosporidiosis, mikrosporidiosis	Mulai terapi ARV (terapi ARV dapat meredakan penyakit)
Infeksi sitomegalovirus	Obati bila tersedia obatnya, bila tidak tersedia mulai terapi ARV

[Sumber : DepKes, 2007]

Persyaratan lain sebelum memulai terapi ARV

- Sebelum mendapat terapi ARV pasien harus dipersiapkan secara matang dengan konseling kepatuhan yang telah baku, sehingga pasien paham benar akan manfaat, cara penggunaan, efek samping obat, tanda-tanda bahaya dan lain sebagainya yang terkait dengan terapi ARV.

- Pasien yang akan mendapat terapi ARV harus memiliki pengawas minum obat (PMO), yaitu orang dekat pasien yang akan mengawasi kepatuhan minum obat.
- Pasien yang mendapat terapi ARV harus menjalani pemeriksaan untuk pemantauan klinis dengan teratur

#### **2.3.4. Kepatuhan terapi antiretroviral**

Alasan utama terjadinya kegagalan terapi ARV adalah ketidakpatuhan atau *adherence* (kepatuhan) yang buruk. Kepatuhan harus selalu dipantau dan dievaluasi secara teratur serta didorong pada setiap kunjungan pasien. Kepatuhan pada pengobatan antiretroviral sangat kuat hubungannya dengan supresi virus HIV, menurunkan resistensi, meningkatkan harapan hidup dan memperbaiki kualitas hidup. Karena pengobatan HIV merupakan pengobatan seumur hidup, dan karena banyak pasien yang memulai terapi dalam kondisi kesehatan yang baik dan tidak menunjukkan tanda penyakit HIV, maka kepatuhan menjadi tantangan khusus dan membutuhkan komitmen dari pasien dan tim yang merawatnya.

Kepatuhan berhubungan dengan karakteristik pasien, aturan dan dukungan kuat dari keluarga pasien. Informasi harus diberikan dan pasien mengerti mengenai penyakit HIV dan aturan khusus untuk menggunakan obat adalah sangat penting.

Beberapa faktor yang berhubungan dengan kurangnya kepatuhan, meliputi :

- Tingkat pendidikan yang rendah
- Umur (seperti : kurang penglihatan, lupa)
- Kondisi psikis (seperti : depresi, kurang dukungan sosial, dimensia, psikosis)
- Ketergantungan obat aktif
- Kesulitan menerima pengobatan (seperti : sulit menelan obat, jadwal minum obat harian)
- Aturan pakai yang rumit (seperti : frekwensi pemberian obat, persyaratan makanan)
- Efek obat yang tidak diinginkan
- Pengobatan melelahkan

(WHO, 2008).

### 2.3.5. Evaluasi terapi Antiretroviral

Setelah pengobatan dengan ARV dimulai, diperlukan pemantauan klinis dan laboratorium, meliputi :

- Penilaian tanda/gejala toksisitas obat yang potensial
- Konseling dan penilaian kepatuhan penilaian respon terapi dan tanda-tanda kegagalan pengobatan
- Pengukuran berat badan
- Pengujian CD4 paling sedikit setiap 6 bulan
- Pemantauan Hb bagi pasien yang menggunakan AZT

Pemantauan dilakukan 2,4,8,12 dan 24 minggu setelah pengobatan dimulai dan kemudian setiap enam bulan sekali untuk pasien yang telah stabil pada terapi (DepKes, 2007).

### 2.3.6. Indikasi kegagalan terapi Antiretroviral

Kegagalan terapi dapat didefinisikan secara klinis dengan menilai perkembangan penyakit, secara imunologis dengan penghitungan CD4 dan /atau secara virologis dengan mengukur *viral load*.

- Kegagalan klinis:  
Munculnya IO pada stadium 4 setelah setidaknya 6 bulan dalam terapi ARV, kecuali TB, kandidosis esofageal, dan infeksi bakterial berat yang tidak selalu diakibatkan oleh kegagalan terapi. Telaah respon dari terapi terlebih dahulu, bila responnya baik maka jangan diubah dulu.
- Kegagalan Virologis:  
*Viral load* > 10 000 / ml setelah 6 bulan menjalani terapi ARV. Kegagalan terapi ARV tidak dapat didiagnosis berdasarkan kriteria klinis semata dalam 6 bulan pertama pengobatan. *Viral load* masih merupakan indikator yang paling sensitif dalam menentukan adanya kegagalan terapi. Gejala klinis yang muncul dalam waktu 6 bulan terapi sering kali menunjukkan adanya IRIS (*Immune reconstitution inflammatory syndrome*) dan bukan kegagalan terapi ARV.
- Kegagalan Imunologis  
Setelah satu tahun terapi CD4 kembali atau lebih rendah dari pada awal

terapi ARV. Penurunan CD4 sebesar 50% dari nilai tertinggi yang pernah dicapai selama terapi ART (bila diketahui) (DepKes, 2007).

### 2.3.7. Indikasi Penggantian Antiretroviral

Efek samping obat dan kegagalan pengobatan merupakan dua alasan utama kemungkinan kombinasi ARV diubah.

- **Efek samping**

Kadang-kadang efek samping obat dapat begitu kuat, tidak dapat ditoleransi atau bahkan mengancam jiwa dimana pengobatan harus diubah. Dalam kasus seperti ini biasanya aman untuk mengubah hanya obat yang menyebabkan efek samping.

- **Kegagalan pengobatan**

Perubahan pengobatan diperlukan ketika ARV gagal untuk memperlambat replikasi virus dalam tubuh. Hal ini dapat terjadi sebagai akibat dari resistensi obat, kepatuhan kurang, penyerapan obat kurang, kombinasi obat lemah, peningkatan *viral load* HIV atau timbulnya penyakit terkait tanda-tanda kegagalan ART.

CD4 juga dapat digunakan untuk menentukan apakah perlu mengubah terapi atau tidak. Sebagai contoh, munculnya penyakit baru yang termasuk dalam stadium 3, di mana dipertimbangkan untuk mengubah terapi, tetapi bila CD4  $>200$  sel/mm<sup>3</sup> tidak dianjurkan untuk mengubah terapi. Kadar viral load yang optimal sebagai batasan untuk mengubah paduan ARV belum dapat ditentukan dengan pasti. Namun viral load  $> 5000-10.000$  turunan/ml diketahui berhubungan dengan perubahan klinis yang nyata atau turunnya jumlah CD4 (Dep Kes, 2007).

## **BAB 3**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **3.1 Desain Penelitian**

Desain Penelitian yang dipilih adalah rancangan studi potong lintang (*Cross Sectional*). Pengambilan data dilakukan secara retrospektif terhadap data sekunder berupa rekam medis (RM) pasien. Hasil penelitian disajikan secara deskriptif dan analitik

#### **3.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

Waktu penelitian dilakukan dari bulan Januari sampai bulan Mei 2010. Penelitian dilakukan terhadap data sekunder pada bagian rekam medis dan rawat jalan Poli Napza Rumah Sakit Dr.H. Marzoeki Mahdi-Bogor.

#### **3.3 Populasi dan Sampel**

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien HIV/AIDS yang menerima terapi ARV

Sampel dalam penelitian ini adalah seluruh pasien HIV/AIDS yang menerima terapi ARV di Rumah Sakit Dr.H. Marzoeki Mahdi-Bogor yang memenuhi kriteria inklusi.

#### **3.4 Kriteria Inklusi dan dan Eksklusi**

Kriteria Inklusi pada penelitian ini adalah :

1. Pasien HIV/AIDS berusia 18 tahun atau lebih
2. Pasien HIV/AIDS dengan jumlah CD4 awal  $\leq 350$  sel/mm<sup>3</sup> dan mendapat pengobatan ARV minimal 3-4 bulan
3. Pasien HIV/AIDS yang periksa ke dokter minimal 3-4 kali kunjungan berturut-turut dalam 3-4 bulan pengobatan ARV untuk periksa, konsultasi atau mengambil obat pada waktu data CD4 diambil
4. Pasien HIV/AIDS yang mendapat pengobatan salah satu dari kombinasi ARV berikut : Kombinasi

1. Lamivudin + Zidovudin + Nevirapin (3TC + AZT + NVP/LZN)
2. Lamivudin + Zidovudin + Efavirenz (3TC + AZT + EFV/LZE)
3. Lamivudin + Stavudin + Nevirapin (3TC + d4T+ NVP/LSN)
4. Lamivudin + Stavudin + Efavirenz (3TC + d4T + EFV/LSE)
5. Pasien HIV/AIDS yang memiliki data hasil pemeriksaan jumlah CD4 awal dan CD4 evaluasi

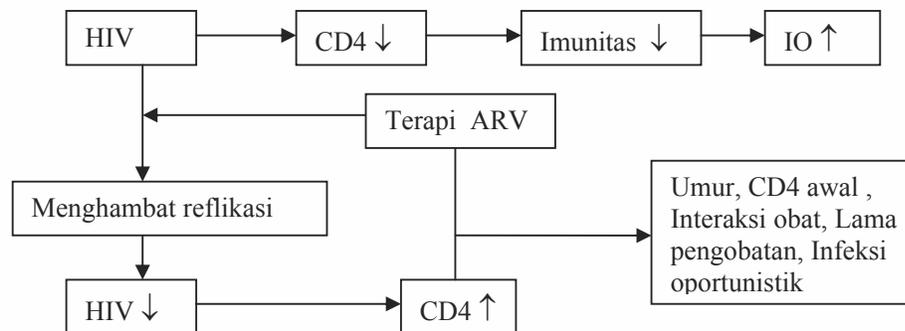
#### Kriteria Eksklusi

1. Pasien HIV yang sedang hamil
2. Pasien HIV yang putus minum obat
3. Pasien HIV yang memeriksa CD4 kurang dari 3 bulan
4. Pasien HIV yang memeriksa CD4 lebih dari 4 bulan

### 3.5 Landasan Teori

Virus HIV memasuki tubuh, terutama menginfeksi sel yang mempunyai molekul protein CD4 pada permukaannya. Kelompok sel terbesar yang mempunyai molekul CD4 adalah limfosit T. Proses infeksi dan pengambilalihan sel T mengakibatkan kelainan pada sistem kekebalan tubuh, sehingga memungkinkan berkembangnya neoplasma dan infeksi oportunistik (Price, 1992).

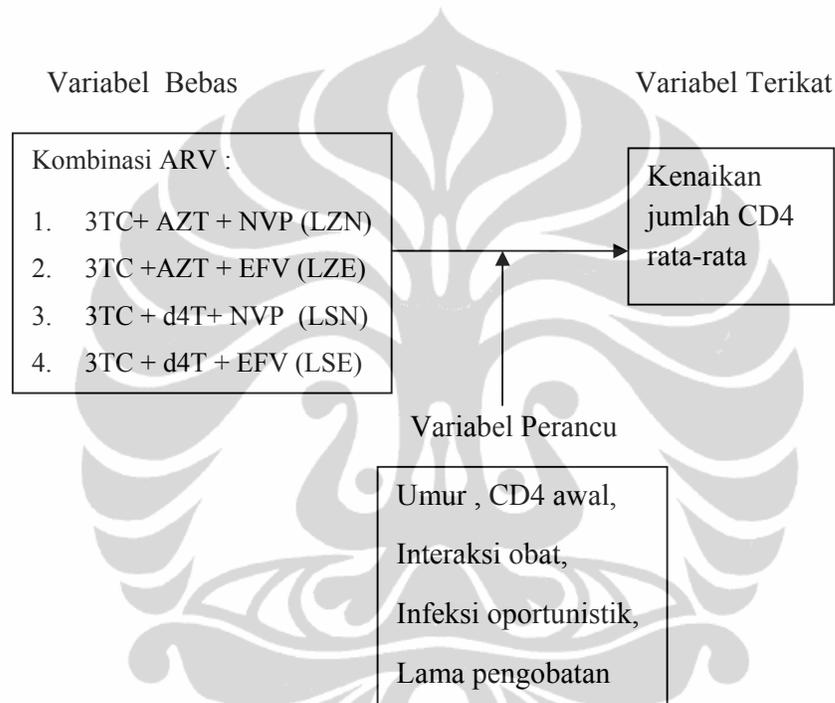
Pengobatan infeksi HIV dengan antiretroviral digunakan untuk memelihara fungsi kekebalan tubuh mendekati keadaan normal, mencegah perkembangan penyakit, memperpanjang harapan hidup dan memelihara kualitas hidup dengan menghambat replikasi virus HIV (Mc Evoy, 2004).



Gambar 3.1. Skema hubungan terapi ARV dengan kenaikan CD4

### 3.6 Kerangka Konsep

Penelitian ini mencari hubungan antara variabel bebas (*independen*) empat kombinasi antiretroviral terhadap kenaikan CD4 sebagai variabel terikat (*dependen*) dan membandingkan keempat kombinasi tersebut, serta mengetahui adanya pengaruh dari faktor perancu (*confounding*) yang dapat mempengaruhi kenaikan CD4 pasien.



Gambar 3.2. Skema kerangka konsep penelitian

### 3.7 Hipotesis Penelitian

Rumusan hipotesis pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Tidak ada perbedaan kenaikan CD4 rata-rata yang bermakna antara tiap kombinasi ARV yang diberikan pada pasien HIV/AIDS dalam terapi ARV 3-4 bulan di Rumah Sakit Dr.H. Marzoeki Mahdi-Bogor
2. Tidak ada faktor-faktor yang mempengaruhi kenaikan jumlah CD4 rata-rata pada pasien HIV/AIDS dalam terapi ARV minimal 3-4 bulan di Rumah Sakit Dr.H. Marzoeki Mahdi-Bogor

### 3.8 Definisi Operasional

#### 1. Kombinasi ARV

Jenis kombinasi obat ARV lini pertama yang digunakan dalam pengobatan infeksi HIV/AIDS berdasarkan data yang tercantum dalam rekam medis.

Kategori :

1. Lamivudin + Zidovudin + Nevirapin (3TC + AZT + NVP/ LZN)
2. Lamivudin + Zidovudin + Efavirenz (3TC + AZT + EFV/LZE)
3. Lamivudin + Stavudin + Nevirapin (3TC + d4T+ NVP/LSN)
4. Lamivudin + Stavudin + Efavirenz (3TC + d4T + EFV/LSE)

Skala : Nominal

#### 2. Pasien HIV/AIDS

Pasien yang positif terinfeksi HIV yang telah menggunakan ARV dengan hasil pemeriksaan jumlah CD4 awal  $\leq 350 \text{ sel/mm}^3$

#### 3. Kenaikan CD4

Nilai perbedaan CD4 evaluasi pada bulan ke tiga atau ke empat terhadap CD4 awal bulan pertama pada pasien yang mendapatkan terapi ARV dalam satuan  $\text{sel/mm}^3$ . Kenaikan CD4 rata-rata adalah rata-rata kenaikan CD4 pasien dari tiap kombinasi ARV

Skala : Ordinal

#### 4. Umur

Umur pasien saat pengambilan data yang dinyatakan dalam satuan tahun berdasarkan data yang tercantum dalam RM

Kategori : Berdasarkan distribusi populasi

Skala : Ordinal

#### 5. CD4 awal

CD4 pasien yang mendapat terapi pada pengukuran bulan pertama dalam satuan  $\text{sel/mm}^3$

Kategori :

- 1 : 0-99  $\text{sel/mm}^3$

2 : 100-199 sel/ mm<sup>3</sup>.

3 : 200-350 sel/ mm<sup>3</sup>

Skala : Ordinal

6. Interaksi obat

Interaksi antara obat-obat untuk mengobati infeksi oportunistik yang digunakan secara bersamaan dengan ARV selama penentuan CD4.

Kategori :

1 : Berinteraksi

2: Tidak berinteraksi

Skala : Nominal

7. Infeksi Oportunistik

Penyakit baik yang dirasakan ataupun yang ditentukan berdasarkan hasil pemeriksaan klinik pada pasien yang berhubungan dengan penurunan sistem imun berdasarkan data yang tercantum dalam RM , yang terjadi selama penentuan CD4

Kategori :

1 : pasien menderita 1 jenis infeksi oportunistik

2 : pasien menderita 2 jenis infeksi oportunistik

3: pasien menderita 3 jenis infeksi oportunistik

4: pasien menderita 4 jenis infeksi oportunistik

5: pasien menderita 5 jenis infeksi oportunistik

6: pasien menderita 6 jenis infeksi oportunistik

Skala : Nominal

8. Lama Pengobatan

Waktu penggunaan obat ARV yang dihitung dari pertamakali pasien HIV/AIDS menjalani terapi ARV sampai pemeriksaan CD4

Kategori :

1 : 3-4 bulan pertama

2 : > 4 bulan

Skala : Ordinal

### 3.9 Prosedur Pengumpulan Data

Data nomor RM dan nama pasien HIV/AIDS di dapat dari buku catatan pasien yang terdapat di Poli Napza, RSMM. Berdasarkan data tersebut kemudian dimintakan RM pasien yang dimaksud di bagian Rekam Medik. Data yang diinginkan kemudian disalin ke lembar pengumpulan data.

Data yang dikumpulkan berupa

1. Data demografi meliputi : No. RM, nama, jenis kelamin, umur, pendidikan, status marital, domisili dan faktor resiko
2. Data gambaran klinis berupa keluhan dan gejala yang ditemukan, infeksi oportunistik, obat yang digunakan bersama ARV selama penentuan CD4 terus menerus
3. Data laboratorium yaitu hasil pemeriksaan hitung CD4 (sebelum mendapat ARV dan sesudah mendapat ARV) dan hasil laboratorium penunjang terdiri dari pemeriksaan darah rutin serta pemeriksaan ALT dan AST

### 3.10. Analisis Data

Data yang diperoleh diskriming, data populasi digunakan untuk analisis deskriptif dan data inklusi digunakan untuk menganalisis pengaruh kombinasi ARV terhadap kenaikan CD4 dan membandingkan respon imunologi keempat kombinasi ARV terhadap CD4 pasien. Data inklusi juga digunakan untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi kenaikan CD4 pasien. Hubungan (korelasi) antara kombinasi ARV dengan kenaikan CD4 dianalisis dengan regresi linier, dan perbandingan respon imunologi antara tiap kombinasi ARV dianalisis dengan Anova satu faktor. Untuk mengetahui faktor-faktor lain yang mempengaruhi kenaikan CD4 dari masing-masing obat dianalisis menggunakan regresi linier (umur, CD4 awal, jumlah infeksi oportunistik dan lama pengobatan) sedangkan untuk mengetahui adanya pengaruh interaksi antara obat infeksi oportunistik dengan ARV digunakan Anova.

## BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1. Karakteristik Pasien

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

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

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

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

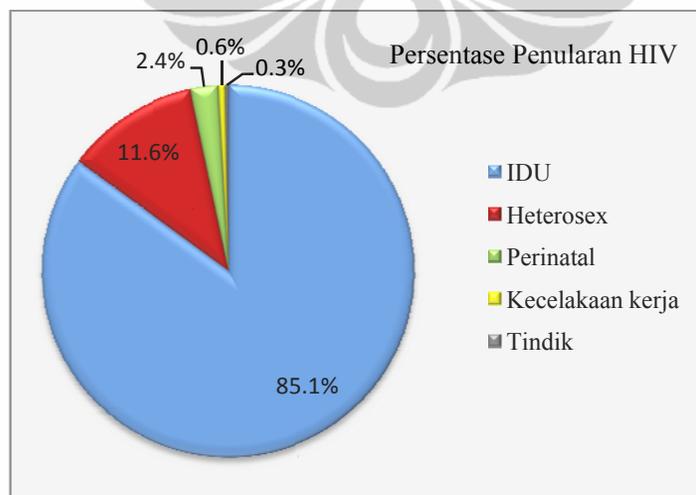
### Domisili

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

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

### 4.2. Penularan HIV

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



Gambar 4.1. Grafik persentase penularan HIV

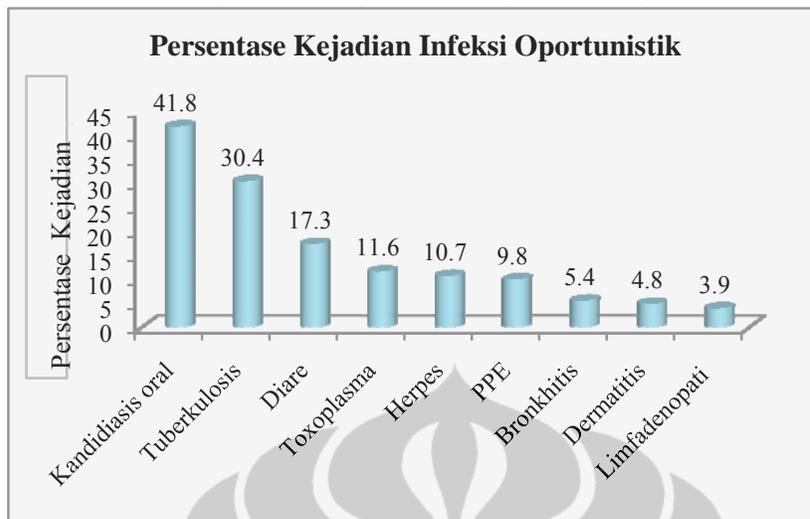
Berdasarkan Statistik Kasus HIV/AIDS di Indonesia persentase terbesar penularan terjadi melalui buhungan sex (Heterosexual) sebesar 49,7%, sedangkan penularan melalui pemakaian bersama jarum suntik (IDU) pada pasien pengguna Napza sebesar 40,7%. Perbedaan hasil penelitian dengan data penularan dari pusat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

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

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

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

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



Gambar 4.2. Grafik persentase kejadian infeksi oportunistik

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.6. Pilihan Kombinasi ARV

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

Pilihan obat lini pertama untuk pasien dengan hasil pemeriksaan laboratorium :

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

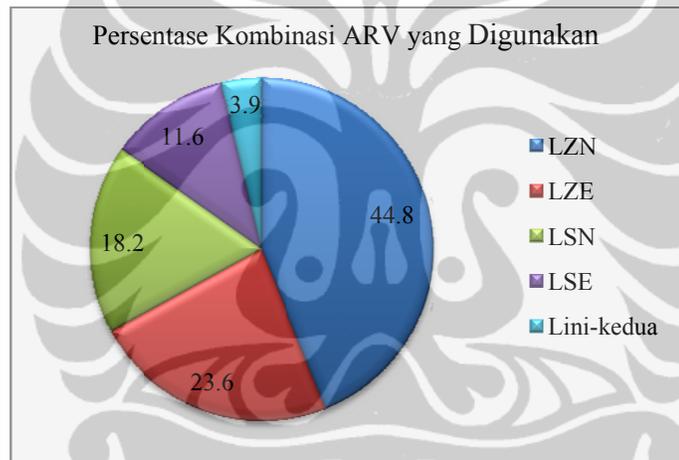
Pasien yang mengalami infeksi oportunistik tuberculosis dengan stadium klinis kurang baik (stadium klinis tingkat 3 atau 4 atau  $CD4 < 350 \text{ sel/mm}^3$ ) yang perlu segera melakukan terapi ARV bersama dengan obat tuberculosis, dipilih paduan ARV yang mengandung efavirenz dan paduan yang mengandung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

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

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

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

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



Gambar 4.3. Grafik persentase kombinasi ARV yang digunakan

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

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

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

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

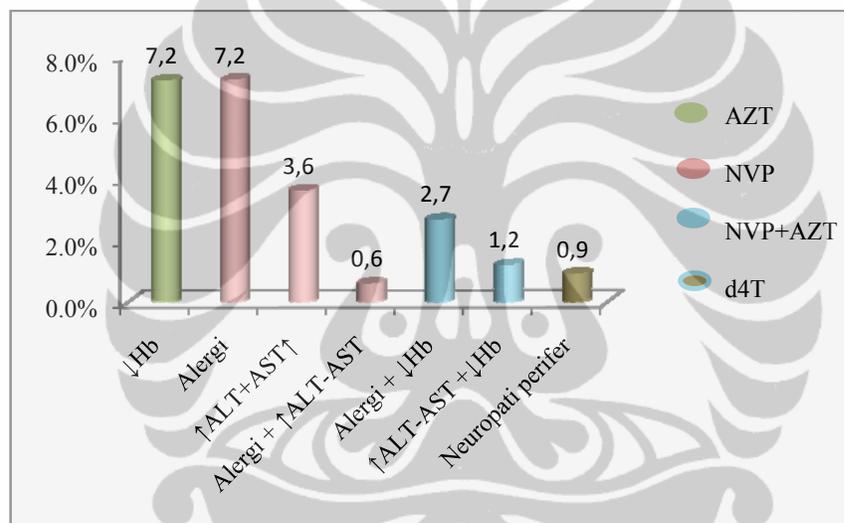
Pilihan obat dari golongan NNRTI adalah nevirapin karena tersedia, mudah diperoleh dan lebih murah dari efavirenz, tetapi sering menimbulkan ruam kulit ringan sampai berat yang mengancam jiwa, termasuk sindrom Stevens-Johnson, berpotensi menimbulkan hepatotoksik berat yang mengancam jiwa terutama pada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

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

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

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

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



Gambar 4.4. Grafik persentase kejadian ADR dari antiretroviral

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

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

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

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

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

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

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

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

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

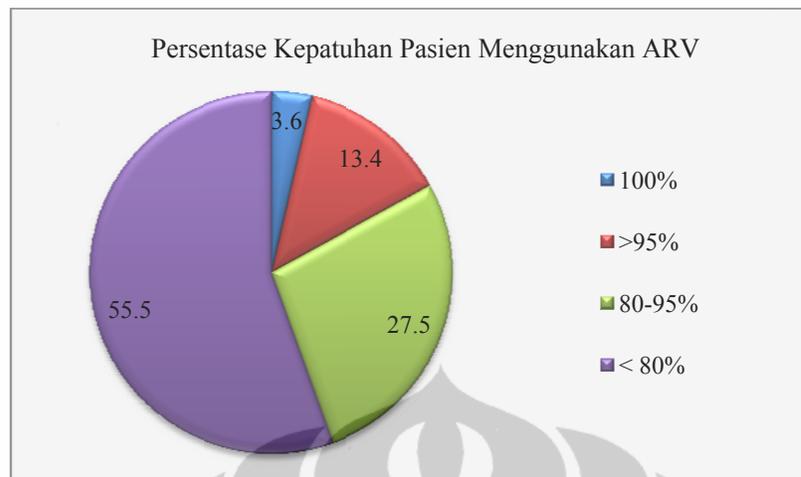
Neuropati perifer pada pasien yang menggunakan stavudin terjadi pada 0,9% pasien ( $n=335$ ). Terjadinya neuropati sensori ditunjukkan juga pada 49-55% pasien yang menggunakan didanosin (ddl) atau stavudin (d4T) yang umumnya terjadi pada pasien usia  $\geq 40$  tahun dari pada pasien yang lebih muda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

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

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

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

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



Gambar 4.5. Grafik persentase kepatuhan pasien menggunakan ARV

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

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

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

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

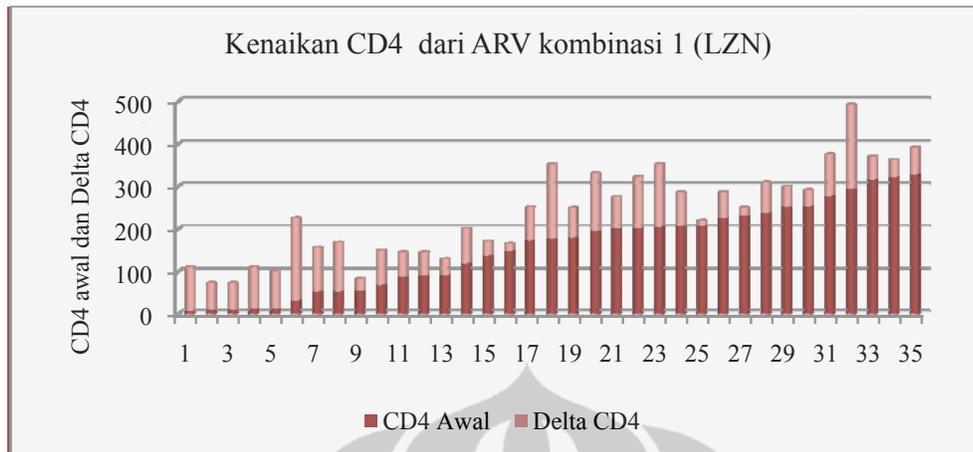
Obat yang dapat berinteraksi dengan ARV dan mempengaruhi kenaikan CD4 adalah obat tuberkulosis karena digunakan bersamaan dengan ARV dalam jangka waktu lama. Kombinasi obat tuberkulosis yang digunakan adalah : rifampisin, ethambutol, isoniazid, pirazinamid. Dari empat kombinasi obat tuberkulosis tersebut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

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

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

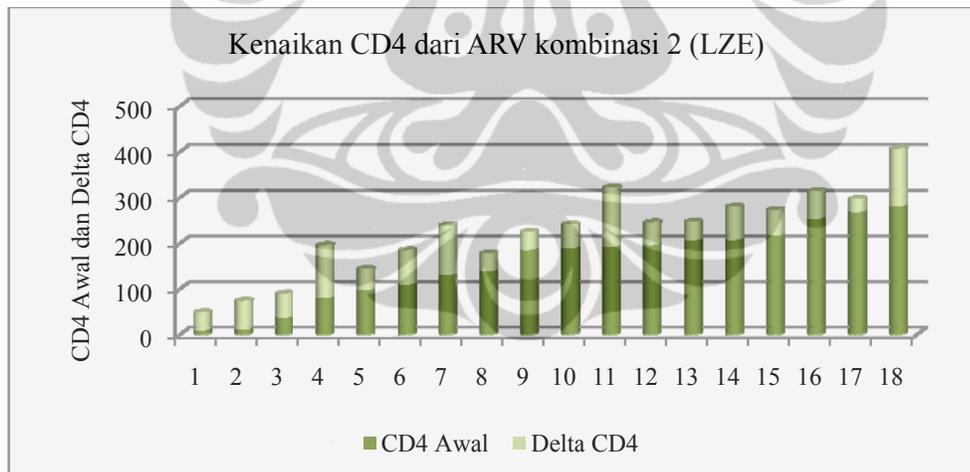
Dari 73 pasien yang masuk kriteria inklusi sebanyak 35 pasien menggunakan kombinasi 1 (AZT+3TC+EFV/LZN), 18 pasien menggunakan kombinasi 2 (AZT+3TC+EFV/LZE), 11 pasien menggunakan kombinasi 3 (d4T+3TC+NVP/LSN) dan 9 pasien menggunakan kombinasi 4 (d4T+3TC+EFV / LSE) .

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



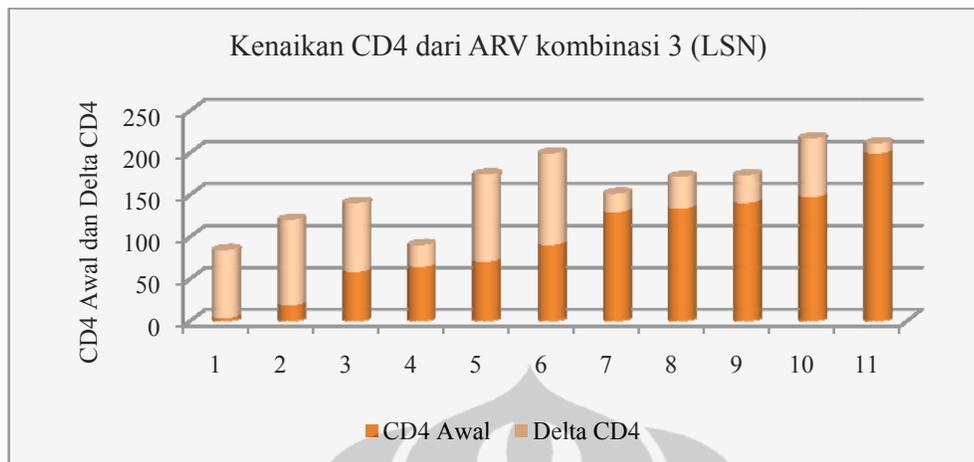
Gambar 4.6. Grafik kenaikan CD4 pasien yang menggunakan ARV kombinasi 1

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



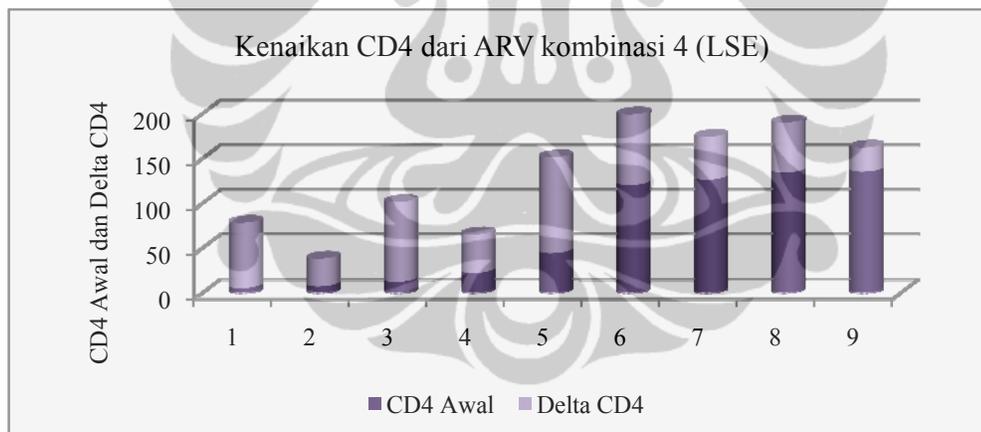
Gambar 4.7. Grafik kenaikan CD4 pasien yang menggunakan ARV kombinasi 2

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



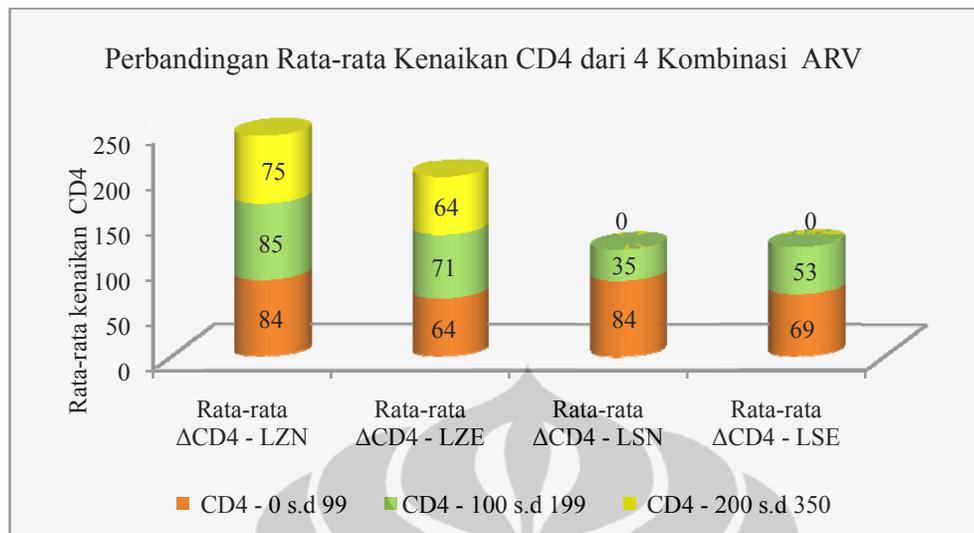
Gambar 4.8. Grafik kenaikan CD4 pasien yang menggunakan ARV kombinasi 3

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



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

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



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

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

#### **Perbandingan zidovudin dengan stavudin**

Kenaikan CD4 rata-rata kombinasi ARV dengan dasar :

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

### Perbandingan nevirapin dengan efavirenz

Kenaikan CD4 rata-rata kombinasi ARV dengan dasar :

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

#### 4.9. Analisis Statistik Kenaikan CD4

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.10.2. CD4 Awal

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

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

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

#### 4.10.3. Infeksi Oportunistik

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

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

#### 4.10.4. Interaksi Obat

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

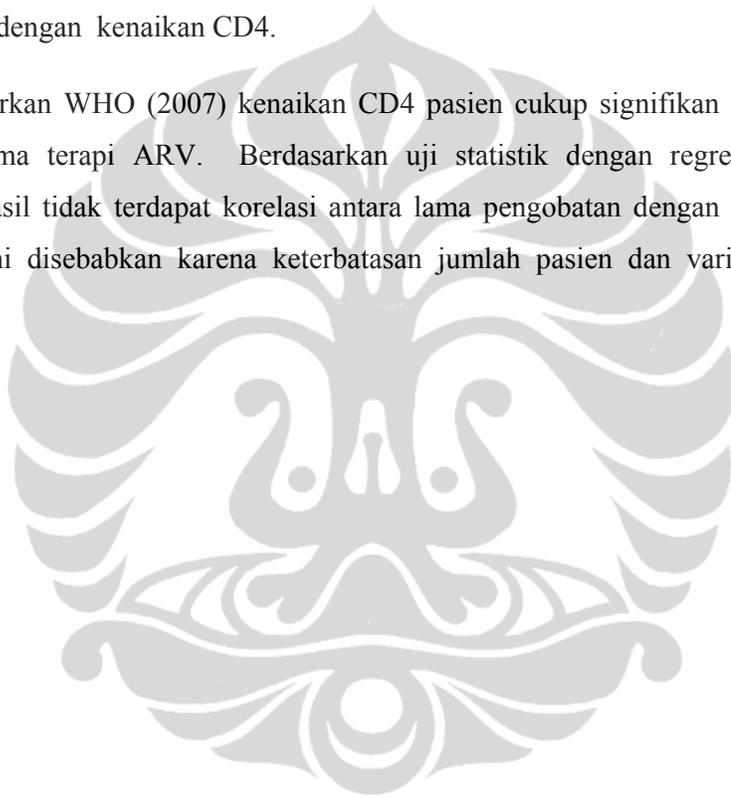
Untuk mengetahui kebermaknaan dari perbedaan kenaikan CD4 dari pasien yang menggunakan rifampisin dengan yang tidak menggunakan rifampisin, maka dilakukan analisis Anova satu faktor. Berdasarkan hasil uji statistik Anova dengan membandingkan pasien yang tidak menggunakan rifampisin dan yang menggunakan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

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

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

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

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



## **BAB 5** **KESIMPULAN DAN SARAN**

### **5.1 Kesimpulan**

Hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa empat kombinasi Antiretroviral yang terdiri dari Lamivudin + Zidovudin+ Nevirapin, Lamivudin + Zidovudin + Evapirenz, Lamivudin+Stavudin+ Nevirapin dan Lamivudin+Stavudin+ Evapirenz :

1. Meningkatkan jumlah CD4 pada pasien yang patuh minum obat selama waktu pemeriksaan CD4.
2. Tidak menunjukkan perbedaan respon imunologi yang bermakna berdasarkan kenaikan CD4 dengan analisis statistik menggunakan uji Anova.
3. Tidak menunjukkan hubungan (pengaruh) yang kuat dengan variabel umur pasien, infeksi oportunistik, CD4 awal pasien dan obat yang digunakan bersama untuk meredakan infeksi oportunistik terhadap kenaikan CD4.

### **5.2 Saran**

Berdasarkan keterbatasan dalam penelitian ini, maka :

1. Perlu penelitian lebih luas di beberapa rumah sakit dengan jumlah pasien lebih banyak, untuk menilai keamanan dan efikasi kombinasi obat antiretroviral mengingat obat-obat ini harus diberikan seumur hidup, sehingga profil keamanan menjadi penting selain profil efikasinya.
2. Perlu penelitian lebih lanjut untuk menilai keberhasilan terapi ARV berdasarkan respon virologi berdasarkan pemeriksaan viral load.
3. Peran Farmasis (apoteker) sangat diperlukan untuk memberikan informasi tentang obat, terutama konseling kepatuhan karena keberhasilan terapi ARV sangat ditentukan oleh kepatuhan pasien minum obat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bartlett JG, Gallant JE. (2005) . *Medical management of HIV infection* . Baltimore: Johns Hopkins University Division of Infectious Diseases;. Available online at [hopkinsaids.edu/mmhiv/order.html](http://hopkinsaids.edu/mmhiv/order.html)
- Bratawidjaja, Karen G dan Rengganis Iris. (2009). *Imunologi dasar*. Edisi ke 8. Jakarta : FKUI.
- Baxter, Katen. (2008). *Stockley's drug interaction*, Great Britain: PhP Pharmaceutical Press.
- Burnet Indonesia (Macfarlane Burnet Institute for Medical Research and Public Health Limited). (2005). *Buku pegangan konselor HIV, edisi 2*. Diunduh dari [www.burnet.internationalhealth.edu.au](http://www.burnet.internationalhealth.edu.au)
- Cherry, C.L., dkk. (2006). Antiretroviral use and other risks for HIV-associated neuropathies in an international cohort. *Neurology*, 66,867-873.
- Crowe, Suzanne M., dkk. (1991). Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infection and malignancies in HIV-infected person, *Journal of Acquired Immuno Deficiency Syndrom*. 4:770-776. New York : Raven Press Ltd.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2004). *Pedoman nasional terapi antiretroviral*. Jakarta . Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan RI. (2006). *Pedoman pelayanan kefarmasian untuk orang dengan HIV/AIDS*. Jakarta . Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan RI. (2007). *Pedoman nasional terapi antiretroviral*. Edisi kedua. Jakarta . Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- de Maat, Monique, dkk. (2003). Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. *Clinic Pharmacokinetic*. 42 (3), 23-262. Actls International united.
- Ditjen PPM&PL Depkes RI. (2009). Statistik kasus HIV di Indonesia, dilaporkan s/d September 2009. Jakarta. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dipiro, J.T. (2005). *Pharmacotherapy*. A Pathophysiologic approach. Sixth Edition. USA : McGraw-Hill Companies Inc.
- Dore, Gregory dan Sasadeusz, Joe. (2006). Koinfeksi HIV dan Hepatitis Virus. Australia. Australasian society for HIV Medicine Inc.
- Evan David. (2007). Pretreatment CD4 count predictor CD4 gains on treatment. UK-CHIC Study. Madrid. 11<sup>th</sup> European AIDS Conference.

Evering MD, Teresa H., & Markowitz Md, Martin. (2008). HIV-1 integrase inhibitor. from The PRN notebook. New York. Vol.13. *Physicians' Research Network*.

Greenbaum, Adena H., dkk. (2008). Effect of age and HAART Regimen on clinical respon in an Urban cohort of HIV infected individual. *AIDS NIH Public Access Author Manuscript*. 12:22(17).

Hughes R., Sabin C. dan Steem J. (2007). Long-term trend in CD4 count in patients HAART : UK-CHIC Study. Madrid 11<sup>th</sup> European AIDS Conference.

Jawetz, Melnick dan Adelberg. (2001). *Medical Microbiology*. twenty second Edition. USA : Mc. Graw-Hill Companies Inc.

Karp, G. (1999). *Cell and Molecular Biology*. Canada : John Willey & Sons, Inc.

Katzung, Bertram G. (2001). *Basic and Clinical Pharmacology*. Eight Edition. USA : Mc. Graw-Hill Companies Inc.

Knobel, dkk . (2008). Risk of side effect associated with the use of nevirapin in treatment naïve patient with respect of gender and CD4 cell count. *HIV Medicine*. 9. 14-18.

Kebba, Anthony. (2004). Therapeutic respon to AZT+3TC+EFV in advanced antiretroviral naïve HIV type 1-infected Ugandan patients. *Journal AIDS research and Human Retroviruses*. 18(16): 1181-187.

Lee, Anne. (2006). *Adverse drug reaction*. 2<sup>th</sup> Ed. Great Britain : Pharmaceutical Press. p.342.

Li, Taisheng. (2008). Three generic nevirapin based ARV treatment in chinese HIV/AIDS patient : multicentric obcervation cohort. China. *PLoS ONE* 3(12).

McEvoy, Gerald K. (2004). *AHFS Drug Information*. Amer Soc Health-System Pharmacists.

Minzi, OMS. (2009). HIV patients presenting common adverse drug event caused by Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in Tanzania. *Tanzania Journal of Health Research*. 11:1

Price, Sylvia A. & Wilson Lorraine M. (1992). *Phathophysiology*. Clinical Concepts of Disease processes. four edition. Mrsby Year Book. Inc.

Robbins GK., Daniels B. dan Zheng H. (2007). Predictors of antiretroviral treatment failure in an urban HIV Clinic. *J.Acquir.Immune.Defic.Syndrom*. 44(1). 30-37.

Rahmadini, Yuliani. (2006). Perbandingan kenaikan jumlah CD4 rata-rata beberapa kombinasi antiretroviral pada pasien HIV/AIDS. Analisis data rekam medik RS kanker Darmas Jakarta. Depok : Farmasi UI.

Read, Jenifer S. dan Committe on Pediatric AIDS. (2007). *Pediatrics*. Diagnosis of HIV-infected in children younger than 18 month in the United State. USA : American Academy of Pediatrics.

Richman DD. dkk. (1987, Juli 23). The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patient with AIDS and AIDS-related complex. *Nederland English Journal Medicine*. 317 (4), 192

Santoso, Singgih. (1998). Aplikasi excel dalam statistik bisnis. Jakarta : Elex Media Komputindo, Gramedia.

Sanne, Ian M. dkk. (2009). Long term outcome of antiretroviral therapy in larger HIV/AIDS care clinic in Urban South Africa : a prospective cohort study. *Journal of The International AIDSSociaty*. 12: 38. California : Licensee Biomed Central Ltd.

Segeral, Oliver. (2009). Simplified assessment of ARV adherence and prediction of virological efficacy in HIV-infected patients in Cambodia. *AIDS Research and Treatment*.

Tan Ruimin, dkk. (2008). Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naïve patient with discordant immunologic and virologic respon to highly active antiretroviral therapy. *J.Acquir.Immune.Defic.Syndrom*. 47(5). 553-557 (2008).

Tsibris MD, Athe. (2007). Up date on CCR5 inhibitor : Scientific rationale clinical evidence and anticipated uses. New York: from The PRN notebook. Vol.12. *Physicians' Research Network*.

Uyanto, Stanislaus S. (2009). *Pedoman analisis data dengan SPSS*. Edisi ketiga. Jakarta : Graha Ilmu.

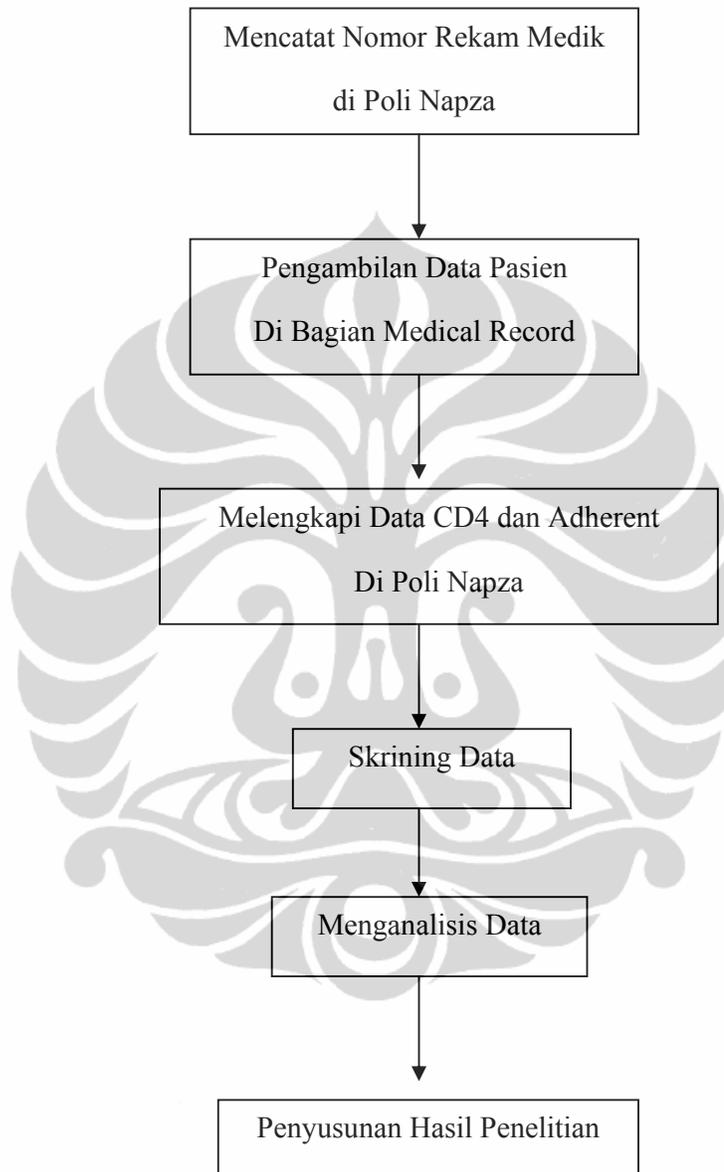
WHO. (2008). Guideline antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents.

WHO. (2009). Rapid advice : Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents.

Wibowo, Candra. (2002). *Penatalaksanaan baku dan menyeluruh pada HIV/AIDS*. dalam Cermin Dunia Kedokteran. No. 135 tahun 2002.

Wood E, dkk. (2003). Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who strat HAART when CD4 cell count is  $0.200$  to  $0.350 \times 10^6/L$ . *Annals of Internal Medicine*. 139:810-816.

## LAMPIRAN 1 : Alur Penelitian



## LAMPIRAN 2 : Profil obat antiretroviral lini pertama di Rumas Sakit Dr. H. Marzoeki Mahdi Bogor

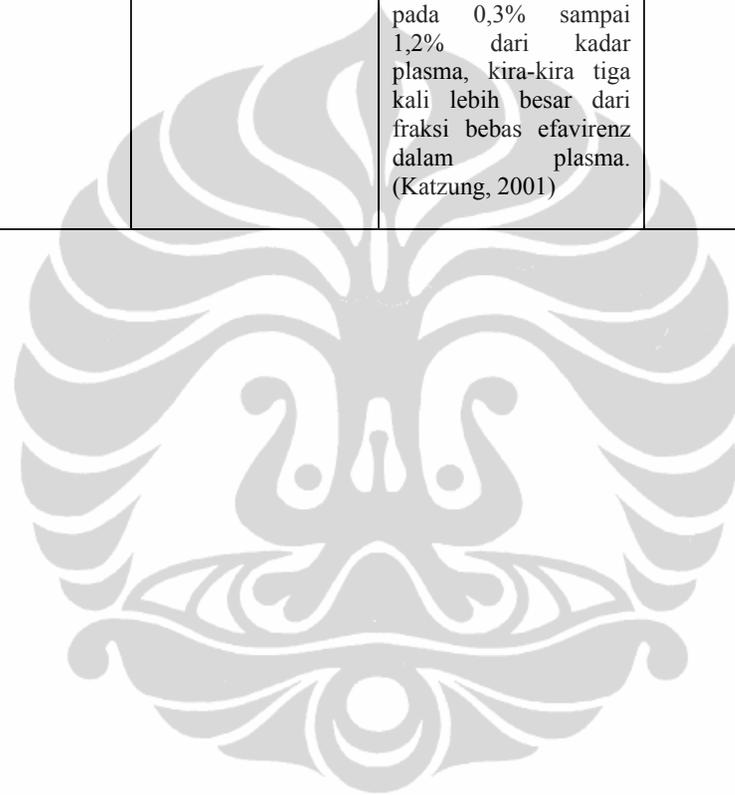
NAMA OBAT	PENGGUANAN	MEKANISME KERJA	DOSIS	FARMAKOKINETIK	ADR (Adverse Drug Reaction)	INTERAKSI OBAT
Zidovudin (AZT)	Peroral dan IV pada HIV kehamilan dan partus untuk mencegah transmisi ibu- anak dan kemoprofilaksis setelah pajanan (McEvoy, 2004)	<i>penghambat reverse transcriptase nukleosida</i> (NRTI) menghambat kompetitif <i>reverse transcriptase</i> HIV-1 dan dapat juga bergabung dengan rantai DNA virus yang berkembang dan menyebabkan terminasi.aktivitas melavan HIV-1 Dan HIV-2. (Katzung, 2001)	<i>Dewasa dan remaja</i> : 600 mg sehari, dosis terbagi 200 mg 3x sehari atau 300 mg 2 x kali sehari. berat badan $\geq$ 40 kg, 2x 1 tablet (300 mg abacair, 300 mg zidovudin dan 150 mg lamivudin) sehari. Anak usia 6 minggu sampai 12 tahun, dosis oral zidovudin pada pengobatan infeksi HIV adalah 160 mg/m <sup>2</sup> setiap 8 jam (480 mg/m <sup>2</sup> perhari sampai maksimum 200 mg/m <sup>2</sup> setiap 8 jam).	Zidovudin diserap dengan baik dari usus, didistribusikan ke sebagian besar jaringan dan cairan tubuh, termasuk cairan serebrospinal dengan kadar obat mencapai 60-65% dari kadar dalam serum. Ikatan protein plasma berkisar 35%. Waktu paruh serum rata-rata 1 jam, dan waktu paruh intrasel dari senyawa terfosforilasi adalah 3,3 jam. Zidovudin dieliminasi terutama oleh ekskresi ginjal yang diikuti dengan glukuronidasi hati. Kliren zidovudin turun sampai sekitar 50% pada pasien uremik dan toksisitas dapat berkembang pada pasien dengan insufisiensi hati lanjut.	Efek merugikan paling umum mielosupresi, mengakibatkan anemia atau neutropenia. Intoleransia gastrointestinal, sakit kepala dan insomnia. Dosis tinggi: gemetar kecemasan, kebingungan Asidosis laktat fatal hematomegali ganas , steanosis, Pengobatan harus dihentikan jika terjadi peningkatan cepat aminotransferase, perkembangan hepatomegali, asidosis laktat, asidosis metabolik yang tidak diketahui penyebabnya. (Katzung, 2001)	Peningkatan kadar serum zidovudin terjadi karena pemberian bersama probenecide, phenytoin, methadone, flukonazole, atovaquone, asam valproat dan lamivudin, melalui penghambatan pada metabolisme lintas pertama atau melalui penurunan klirens. Zidovudin menurunkan kadar phenytoin, penggunaan bersama memerlukan pemantauan. Toksisitas hematologi dapat meningkat selama pemberian bersama dengan obat-obat mielosupresi lainnya, seperti ganciclovir dan agen-agen sitotoksik. (Katzung, 2001)

NAMA OBAT	PENGGUANAN	MEKANISME KERJA	DOSIS	FARMAKOKINETIK	ADR (Adverse Drug Reaction)	INTERAKSI OBAT
Stavudin (d4T)	Digunakan pada pengobatan infeksi HIV bersama dengan agen antiretroviral lain untuk pasien dewasa dan anak-anak. (McEvoy, 2004)	(NRTI) analog <i>thymidine</i> bekerja dengan menghambat kompetitif <i>reverse transcriptase</i> HIV-1 dan dapat bergabung dengan rantai DNA virus yang berkembang dan menyebabkan terminasi. Sebagian besar mempunyai aktivitas melawan HIV-1 Dan HIV-2. (Katzung, 2001)	Dosis stavudin berdasarkan berat badan. Dosis permulaan dewasa dan remaja 40 mg 2x sehari untuk berat badan < 60 kg. Dosis anak dengan berat badan ≥ 30 kg ldirekomendasikan untuk diberikan dosis dewasa. (McEvoy, 2004)	(Katzung, 2001) availabilitas oral tinggi (86%) dan tidak tergantung makanan. Waktu paruh 1,22 jam, konsentrasi rata-rata CCS 55% dari konsentrasi plasma. Ekskresi melalui sekresi tubulus aktif dan filtrasi glomerulus. Dosis dikurangi pada pasien insufisiensi ginjal, menjalani hemodialisis dan untuk pasien dengan berat badan rendah. (Katzung, 2001)	Neuropati, pancreatitis, artralgia dan peningkatan aminotransferase serum. Seperti NRTI lain, asidosis laktat dan hepatomegali berat dengan steanosis dapat terjadi, tetapi kasusnya jarang. (Katzung, 2001)	Dengan zidovudin, karena zidovudin menurunkan fosforilasi dari stavudin, kedua obat ini secara umumnya tidak digunakan secara bersamaan. (Katzung, 2001)
Lamivudin (3TC)	Dg antiretroviral lain untuk infeksi HIV utk dewasa dan anak. Tidak boleh digunakan sbg terapi tunggal untuk infeksi HIV. Bersama AZT utk mencegah transmisi HIV dari ibu ke bayi. Dan terapi profilaksis infeksi HIV krn kecelakaan kerja (McEvoy, 2004)	<i>Nucleoside reverse transcriptase inhibitor</i> (NRTI) analog <i>cytosine</i> bekerja menghambat kompetitif <i>reverse transcriptase</i> HIV-1 dapat bergabung dgn rantai DNA virus berkembang menyebarkan terminasi. Aktivitas melawan HIV-1 sensitive dan resisten zidovudin.	larutan peroral mengandung 10 mg/ml atau tablet 150 mg atau 300 mg. Dosis untuk infeksi HIV dewasa 16 tahun atau lebih 150 mg 2 kali sehari atau 300 mg satu kali sehari. Dewasa ≥ 16 th dg berat badan < 50 kg dosis 2 mg/kg dua kali sehari. Bayi dan anak sp 3 th dosis 4	Bioavailabilitas oral > 80% dan tidak tergantung pada makanan. Kadar serum puncak 1,5± 0,5µg/mL, dan pengikatan dengan protein < 36%. Rerata waktu paruh eliminasi adalah 2,5 jam, waktu paruh intrasel dari metabolit 5'triphosphate aktif adalah 10,5-15,5 jam. lamivudin dieliminasi	Efek merugikan yang potensial terjadi adalah sakit kepala, insomnia, kelelahan dan ketidaknyamanan gastrointestinal, meskipun gangguan-gangguan ini ini sifatnya ringan. (Katzung, 2001)	AUC lamivudin meningkat bila diberikan bersama dengan trimethoprim-sulfamethoxazole. Kadar puncak zidovudin meningkat bila obat diberikan dengan lamivudin, meskipun efnya tidak bermakna secara klinis. (Katzung, 2001).

NAMA OBAT	PENGGUANAN	MEKANISME KERJA	DOSIS	FARMAKOKINETIK	ADR (Adverse Drug Reaction)	INTERAKSI OBAT
Nevirapin (NVP)	Digunakan untuk mengobati infeksi HIV bersama dengan agen antiretroviral lain. tidak diberikan sebagai terapi tunggal untuk mengobati HIV. Digunakan untuk mencegah transmisi infeksi HIV ibu ke anak, diberikan pada ibu sebagai single dose pada ibu dan single dose nevirapin pada neonates 48-72 jam setelah kelahiran. (McEvoy, 2004)	<i>Non -nucleoside reverse transcriptase inhibitor</i> (NNRTI) mengikat secara langsung pada situs reverse transcriptase virus yang dekat, tetapi berbeda dengan situs ikatan pada NRTI. Ikatan obat NNRTI terhadap situs aktif enzfavireim menghasilkan penghambatan terhadap aktivitas DNA polymerase yang tergantung pada RNA dan DNA. (Katzung, 2001)	Dosis permulaan pengobatan infeksi HIV dewasa dan remaja 200 mg 1x sehari untuk terapi 14 hari pertama. Dosis ditingkatkan sampai 200 mg 2 kali sehari pada pasien yg tidak mengalami ruam (rash) atau kelainan fungsi hati dengan dosis rendah. dosis permulaan utk menentukan regimen dosis selanjutnya krn sering menimbulkan ruam stlh 7hari pemberian nevirapin Dosis anak untuk infeksi HIV usia 2 bln- 15 th 4 mg/kg /hari single dose utk 14 haru terapi. anak yg tidak mengalami rash slm 14 hari dosis ditingkatkan sampai 7	tanpa perubahan dlm urine, dosis harus diturunkan pada pasien insufisiensi ginjal atau BB rendah. (Katzung, 2001)	Ruam kulit berat dan membahayakan jiwa dilaporkan terjadi selama terapi nevirapin, termasuk sindrom Steven-Johnson dan nekrolisis epidermik toksis. Terapi nevirapin harus segera dihentikan pada pasien yang terserang ruam parah. Ruam terjadi pada kira-kira 17 % pasien. Hepatitis fulminan kadang terjadi dengan atau tanpa ruam pada pasien yang menerima nivrapiine. Monitoring tes fungsi hati sangat direkombinasikan, dan terapi dihentikan jika terjadi peningkatan substansial. Efek merugikan lain dengan terapi nevirapine adalah demam, mual, sakit kepala dan rasa kantuk.	Nevirapin mendorong metabolisme obat CYP3A. pemberian bersama dengan ketokonazol menyebabkan peningkatan kadar nevirapine dan penurunan kadar ketokonazol, seharusnya tidak diberikan bersamaan. Kadar nevirapine meningkat selama pemberian bersama dengan inhibitor metabolisme CYP3A, seperti cimetidine dan agen-agen makrolida, dan menurun apabila ada inducer-inducer CYP3A seperti rifabutin dan Rifampin. Agen-agen tersebut harus berhati-hati diberikan secara bersamaan, dan hanya jika tidak ada alternative lain yang lebih baik.

			mg/kg setiap 12 jam. (McEvoy, 2004)		(Katzung, 2001)	(Katzung, 2001)
NAMA OBAT	PENGGUAPAN	MEKANISME KERJA	DOSIS	FARMAKOKINETIK	ADR (Adverse Drug Reaction)	INTERAKSI OBAT
Efavirenz (EFV)	Efavirenz digunakan dengan antiretroviral lain untuk mengobati infeksi HIV tipe 1 (HIV-1) pada pasien anak dan dewasa. Efavirenz seharusnya tidak digunakan sebagai terapi tunggal pada infeksi HIV. (McEvoy, 2004)	<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor</i> (NNRTI) mengikat secara langsung pada situs reverse transcriptase virus yang dekat, tetapi berbeda dengan situs ikatan pada NRTI. Ikatan obat NNRTI terhadap situs aktif enzim menghasilkan penghambatan terhadap aktivitas DNA polymerase yang tergantung pada RNA dan DNA. (Katzung, 2001)	Pada infeksi HIV-1 dewasa dan remaja, efavirenz 600 mg dosis tunggal. Anak dengan berat badan $\geq 40$ kg diberikan dosis sama dg orang dewasa. Dosis efavirenz pada anak $\geq 3$ th dengan berat badan 10-40 kg berdasarkan berat badan. Anak dengan BB 10- $<15$ kg dosis 200 mg/hari single dose Anak dengan BB 15- $<20$ kg dosis 250 mg/hari single dose Anak dengan BB 20- $<25$ kg dosis 300 mg/hari single dose Anak dengan BB 25- $<32,5$ kg dosis 350 mg/hari single dose Anak dengan BB 32,5- $<40$ kg dosis 400 mg/hari single dose. (McEvoy, 2004)	Efavirenz dapat diberikan sekali sehari karena waktu paruhnya lama (40-45 jam). Obat ini diserap dengan baik setelah pemberian peroral (45%), bioavailabilitasnya meningkat sekitar 65% setelah pengkonsumsian makanan dengan kandungan lemak tinggi. Konsentrasi puncak plasma terjadi 3-5 jam setelah pemberian. keadaan tunak konsentrasi plasma dapat dicapai dalam 6-10 hari. Efavirenz pada prinsipnya dimetabolisme oleh CYP3A4 dan CYP2B6 menjadi metabolit hidroksilasi yang tidak aktif. Sisanya dieliminasi dalam tinja sebagai bentuk aslinya. Obat ini diikat dengan kuat pada albumin(>	Efek tidak diinginkan yang dari efavirenz melibatkan system saraf pusat (pening, agitasi, delusi, depresi, mimpi buruk, euphoria). Efek ini terjadi pada hari pertama terapi dan mereda pd pengobatan dilanjutkan, pemberian sebelum tidur dapat membantu. Ruam kulit juga dilaporkan terjadi pada awal terapi sampai 28% dari jumlah pasien dan secara tipikal mereda dengan melanjutkan pengobatan. . Dilaporkan pada lebih dari 2% ,mual dan muntah, diare, kristaluria, peningkatan enzim-enzim hati dan kenaikan total kolesterol serum sebesar 10-20%. (Katzung, 2001)	Efavirenz menginduksi CYP3A4, sehingga menginduksi metabolismenya sendiri dan juga mempengaruhi metabolisme banyak jenis obat lain. Obat yang digunakan pada jalur yang sama seharusnya tidak boleh diberikan bersamaan. (Katzung, 2001) Pemberian bersama dengan makanan meningkatkan konsentrasi plasma efavirenz. (McEvoy, 2004)

				99%). Kadar cairan cerebrospinal berkisar pada 0,3% sampai 1,2% dari kadar plasma, kira-kira tiga kali lebih besar dari fraksi bebas efavirenz dalam plasma. (Katzung, 2001)		
--	--	--	--	--	--	--



## LAMPIRAN 3. Contoh lembar persetujuan kepatuhan

## FORMULIR

## PESERTA PROGRAM AKSES DIAGNOSIS DAN THERAPY ARV

Saya yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : .....

Jenis kelamin : .....

Tempat/tgl lahir : .....

Pendidikan : .....

Status perkawinan : .....

Tgl konfirmasi test + : .....

CD4 terakhir : .....

Alamat lengkap : .....

No. Tlp : .....

Setelah mendapat penjelasan tentang indikasi, penggunaan, manfaat, efek samping dan lama pengobatan dari dokter mengenai obat antiretroviral, maka bersama ini saya mengajukan permohonan untuk mengikuti program akses therapy pengobatan di Poli Napza/instalasi Pemulihan Ketergantungan Napza RSMM Bogor.

Saya mengerti program akses therapy obat antiretroviral adalah program untuk mempermudah akses pengobatan terhadap penyakit saya, sedangkan pengobatan tetap akan dilaksanakan pada dokter yang menangani saya

Bogor, .....

Mengetahui,

Yang mengajukan permohonan  
Mengetahui

(Dr.....)

(Pasien)

LAMPIRAN 4. Tabel karakteristik pasien inklusi

Nomor Pasien	Jenis Kelamin	Usia	Status perkawinan	Pendidikan	Domisili	Penularan	Infeksi Oportunis	Jenis ARV
1	1	31	1	3	2	1	5	4
2	1	27	1	3	3	1	0	4
3	1	33	1	3	2	1	3	4
4	1	35	1	3	1	1	4	4
5	1	29	1	3	3	1	1	4
6	1	28	1	3	3	1	2	1
7	1	27	1	3	3	1	0	1
8	1	37	2	4	1	1	1	1
9	1	29	2	4	1	1	1	1
10	1	31	1	3	1	1	3	1
11	1	29	1	3	3	1	1	1
12	1	31	2	3	2	1	1	1
13	1	30	1	3	1	1	4	1
14	1	31	1	3	3	1	0	1
15	1	28	1	3	3	1	0	1
16	1	47	1	3	3	1	0	1
17	1	26	1	3	3	1	0	1
18	1	33	1	4	1	1	5	1
19	2	33	2	3	1	2	1	1
20	1	31	1	3	2	1	1	1
21	2	30	2	3	1	1	1	1
22	1	29	1	3	2	1	5	1
23	1	29	1	2	1	1	3	1
24	1	30	1	3	3	1	1	1
25	1	29	1	4	2	1	0	1
26	1	29	1	3	1	1	2	1
27	2	37	2	3	2	2	1	1
28	1	34	1	3	1	1	2	1
29	1	30	2	3	2	1	3	1
30	1	30	1	3	3	1	0	1
31	1	30	1	4	3	4	2	1
32	1	28	2	3	3	1	3	1
33	1	31	1	3	3	1	0	1
34	1	30	1	3	3	1	1	1
35	1	31	1	3	1	1	6	1
36	1	34	1	3	1	1	5	2

Nomor Pasien	Jenis Kelamin	Usia	Status perkawinan	Pendidikan	Domisili	Penularan	Infeksi Oportunis	Jenis ARV
37	1	26	1	3	3	1	0	2
38	1	35	2	4	1	1	3	2
39	2	33	2	3	3	1	3	2
40	1	35	1	4	3	1	2	2
41	1	29	1	3	3	1	1	2
42	1	28	1	3	1	1	3	2
43	1	30	1	3	3	1	0	2
44	1	46	1	3	2	1	4	2
45	1	34	2	4	1	1	1	2
46	1	29	1	3	1	1	3	2
47	1	29	1	3	3	1	0	2
48	1	29	1	3	3	1	4	2
49	1	31	1	3	2	1	0	2
50	1	30	2	3	2	1	0	2
51	1	39	1	3	1	1	0	2
52	1	29	1	3	1	1	5	2
53	1	29	1	3	2	1	3	2
54	2	32	1	4	2	1	5	3
55	2	28	2	3	1	2	1	3
56	1	28	1	3	2	1	2	3
57	1	28	1	3	1	1	4	3
58	1	37	2	3	2	1	2	3
59	1	26	2	3	2	1	3	3
60	1	33	1	1	1	1	0	3
61	1	33	2	3	2	1	3	3
62	1	30	1	3	3	1	4	3
63	1	33	1	1	1	1	0	3
64	1	28	1	3	3	1	1	3
65	1	33	1	3	2	1	5	4
66	1	30	1	3	1	1	4	4
67	2	6	1	5	2	3	3	4
68	1	30	2	4	2	1	2	4
69	1	31	1	4	1	1	4	4
70	2	30	2	3	2	2	3	4
71	1	24	1	4	1	1	0	4
72	2	31	1	2	1	1	6	4
73	1	30	1	3	1	1	4	4

## LAMPIRAN 5. Keterangan tabel

## KETERANGAN TABEL

## Jenis Kelamin

1 = Laki-laki

2= Perempuan

## Status Perkawinan

1= Belum Menikah

2= Menikah

## Pendidikan

1= SD

2 = SLTP

3 = SLTA

4 = Universitas

## Domisili

1 = Kota Bogor

2= Kabupaten Bogor

3= Luar Bogor

## Penularan

1 = IDU

2= Heterosex

3 = Perinatal

4= tindik

## Infeksi oportunistik

0 = tidak terdapat catatan mengalami infeksi oportunistik

1-5 = mengalami 1-5 jenis infeksi oportunistik

LAMPIRAN 6 . Kenaikan CD4 pasien di Rumah Sakit Dr.H. Marzoeeki Mahdi Bogor  
Periode Maret 2006-Maret 2010

No. Pasien	Kombinasi ARV	CD4 awal	CD4 Akhir	Delta CD4
1		6	110	104
2		9	73	64
3		9	73	64
4		12	110	98
5		12	101	89
6		31	225	194
7		53	156	103
8		53	168	115
9		54	83	29
10		68	149	81
11		87	145	58
12		90	145	55
13		91	129	38
14		119	200	81
15		137	170	33
16	Lamivudin (3TC)	148	165	17
17	+	173	251	78
18	Zidovudin (AZT)	176	352	176
19	+	179	249	70
20	Nevirapin (NVP)	194	331	137
21		201	275	74
22		202	322	120
23		205	352	147
24		206	286	80
25		207	219	12
26		225	286	61
27		230	250	20
28		237	309	72
29		251	299	48
30		253	291	38
31		277	375	98
32		293	492	199
33		316	370	54
34		322	362	40
35		328	391	63

No. Pasien	Kombinasi ARV	CD4 awal	CD4 Akhir	Delta CD4
36		8	48	40
37		10	73	63
38		36	89	53
39		79	195	116
40		96	143	47
41		108	184	76
42		129	238	109
43	Lamivudin (3TC)	137	177	40
44	+	184	224	40
45	Zidovudin (AZT)	188	240	52
46	+	191	321	130
47	Efavirenz (EFV)	195	245	50
48		205	246	41
49		206	279	73
50		216	272	56
51		252	313	61
52		267	296	29
53		280	406	126
54		3	84	81
55		18	120	102
56		58	140	82
57	Lamivudin (3TC)	64	90	26
58	+	70	174	104
59	Stavudin (d4T)	90	199	109
60	+	129	151	22
61	Nevirapin (NVP)	133	171	38
62		140	173	33
63		147	217	70
64		199	211	12
65		5	78	73
66		7	38	31
67	Lamivudin (3TC)	12	101	89
68	+	22	65	43
69	Stavudin (d4T)	44	151	107
70	+	120	199	79
71	Efavirenz (EFV)	126	174	48
72		134	190	56
73		135	162	27

## LAMPIRAN 7. Hasil uji regresi linier masing-masing kombinasi ARV

## 1. Hasil uji regresi linier kombinasi ARV LZN

SUMMARY OUTPUT					
<i>Regression Statistics</i>					
Multiple R	0,899367592				
R Square	0,808862066				
Adjusted R Square	0,803070007				
Standard Error	47,51033678				
Observations	35				
ANOVA					
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression	1	315222,8835	3152	139,65	2,11248E-13
Residual	33	74488,65933	2257		
Total	34	389711,5429			
	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	<i>Lower 95%</i>
Intercept	86,72927698	14,97634061	5,791	1,7E-06	56,25968307
CD4 Awal	0,958649671	0,081122097	11,817	2,1E-13	0,793605525

## 2. Hasil uji regresi linier kombinasi ARV LZE

SUMMARY OUTPUT					
<i>Regression Statistics</i>					
Multiple R	0,106581307				
R Square	0,011359575				
Adjusted R Square	-				
Standard Error	94,75787814				
Observations	18				
ANOVA					
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression	1	1650,723592	1650,724	0,183841	0,67380932
Residual	16	143664,8875	8979,055		
Total	17	145315,6111			
	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	<i>Lower 95%</i>
Intercept	129,1546794	47,80597421	2,701643	0,015719	27,81054
CD4 Awal	0,117049075	0,272989619	0,428767	0,6738093	-0,46166306

## 3. Hasil uji regresi linier kombinasi ARV LSN

## SUMMARY OUTPUT

<i>Regression Statistics</i>					
Multiple R		0,793166741			
R Square		0,629113479			
Adjusted R Square		0,587903865			
Standard Error		29,08819824			
Observations		11			
<i>ANOVA</i>					
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression	1	12917,07233	12917,07	15,26618246	0,00357999
Residual	9	7615,109491	846,1233		
Total	10	20532,18182			
	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	<i>Lower 95%</i>
Intercept	99,65079276	17,15847505	5,807672	0,000256993	60,83562559
CD4 Awal	0,603083996	0,154352113	3,907196	0,00357999	0,253915258

## 4. Hasil uji regresi linier kombinasi ARV LSE

## SUMMARY OUTPUT

<i>Regression Statistics</i>					
Multiple R		0,8947152			
R Square		0,80051529			
Adjusted R Square		0,77201747			
Standard Error		28,2377212			
Observations		9			
<i>ANOVA</i>					
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression	1	22398,41771	22398,41	28,0904	0,001123321
Residual	7	5581,582285	797,3688		
Total	8	27980			
	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	<i>Lower 95%</i>
Intercept	68,995153	14,67496996	4,701553	0,00220	34,29436318
CD4 Awal	0,88767541	0,16748471	5,300038	0,00112	0,491637003

## LAMPIRAN 8 . Hasil analisis ANOVA

**Test of Homogeneity of Variances**

DeltaCD4

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.053	3	69	.375

**ANOVA**

DeltaCD4					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5055.369	3	1685.123	1.042	.379
Within Groups	111546.658	69	1616.618		
Total	116602.027	72			

**DeltaCD4**

JenisOBAT	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	
Scheffe <sup>a</sup> Obat LSE	9	61.44	
Obat LSN	11	61.73	
Obat LZE	18	66.78	
Obat LZN	35	80.29	
Sig.		.676	

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 13,979.

## Multiple Comparisons

Dependent Variable:DeltaCD4

	(I) JenisOBA T	(J) JenisOBAT	Mean Differenc e (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Scheffe	Obat LZN	Obat LZE	13.508	11.662	.720	-19.91	46.93
		Obat LSN	18.558	13.898	.621	-21.27	58.39
		Obat LSE	18.841	15.027	.667	-24.22	61.91
	Obat LZE	Obat LZN	-13.508	11.662	.720	-46.93	19.91
		Obat LSN	5.051	15.388	.991	-39.05	49.15
		Obat LSE	5.333	16.415	.991	-41.71	52.37
	Obat LSN	Obat LZN	-18.558	13.898	.621	-58.39	21.27
		Obat LZE	-5.051	15.388	.991	-49.15	39.05
		Obat LSE	.283	18.072	1.000	-51.51	52.07
	Obat LSE	Obat LZN	-18.841	15.027	.667	-61.91	24.22
		Obat LZE	-5.333	16.415	.991	-52.37	41.71
		Obat LSN	-.283	18.072	1.000	-52.07	51.51
Bonferroni	Obat LZN	Obat LZE	13.508	11.662	1.000	-18.17	45.19
		Obat LSN	18.558	13.898	1.000	-19.19	56.31
		Obat LSE	18.841	15.027	1.000	-21.98	59.66
	Obat LZE	Obat LZN	-13.508	11.662	1.000	-45.19	18.17
		Obat LSN	5.051	15.388	1.000	-36.75	46.85
		Obat LSE	5.333	16.415	1.000	-39.26	49.92
	Obat LSN	Obat LZN	-18.558	13.898	1.000	-56.31	19.19
		Obat LZE	-5.051	15.388	1.000	-46.85	36.75
		Obat LSE	.283	18.072	1.000	-48.81	49.37
	Obat LSE	Obat LZN	-18.841	15.027	1.000	-59.66	21.98
		Obat LZE	-5.333	16.415	1.000	-49.92	39.26
		Obat LSN	-.283	18.072	1.000	-49.37	48.81

## LAMPIRAN 9. Hasil analisis regresi variable perancu

## 1. Umur pasien

## SUMMARY OUTPUT

<i>Regression Statistics</i>					
Multiple R	0,205348285				
R Square	0,042167918				
Adjusted R Square	0,028677325				
Standard Error	39,66144803				
Observations	73				
<i>ANOVA</i>					
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression	1	4916,864739	4916,8647	3,125728	0,081361578
Residual	71	111685,1627	1573,0304		
Total	72	116602,0274			
	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	<i>Lower 95%</i>
Intercept	7,884989568	36,46837231	0,2162144	0,829441	-64,83087857
Umur	2,051140493	1,160165226	1,7679727	0,081362	-0,262163233

## 2. CD4 awal

## SUMMARY OUTPUT

<i>Regression Statistics</i>					
Multiple R	0,047200867				
R Square	0,002227922				
Adjusted R Square	-				
Standard Error	40,47991107				
Observations	73				
<i>ANOVA</i>					
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression	1	259,7802048	259,7802	0,158535	0,69170307
Residual	71	116342,2472	1638,623		
Total	72	116602,0274			
	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	<i>Lower 95%</i>
Intercept	74,6377106	8,483719171	8,797758	5,553E-13	57,72165525
CD awal	-0,02066817	0,051908507	-0,398165	0,69170307	-0,124170791

## 3. Infeksi oportunistik

## SUMMARY OUTPUT

<i>Regression Statistics</i>					
Multiple R		0,133005445			
R Square		0,017690448			
Adjusted R Square		0,003855103			
Standard Error		40,1650267			
Observations		73			
<i>ANOVA</i>					
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression	1	2062,742148	2062,742	1,278642	0,261957021
Residual	71	114539,2852	1613,229		
Total	72	116602,0274			
	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	<i>Lower 95%</i>
Intercept	65,67333644	7,197047974	9,125038	1,38E-13	51,32283055
Infeksi oportunistik	2,959516054	2,617256511	1,13077	0,261957	-2,259145137

## 4. Lama pengobatan

## SUMMARY OUTPUT

<i>Regression Statistics</i>					
Multiple R		0,05543837			
R Square		0,00307341			
Adjusted R Square		-0,0109678			
Standard Error		40,4627565			
Observations		73			
<i>ANOVA</i>					
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression	1	358,3661502	358,3661502	0,218885	0,641323738
Residual	71	116243,6612	1637,234665		
Total	72	116602,0274			
	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	<i>Lower 95%</i>
Intercept	74,4078971	7,256490497	10,25397844	1,19E-15	59,93886618
LAMA PENG	-0,2206539	0,471632393	-0,4678515	0,641324	-1,161062191

## 5. Interaksi obat

**Test of Homogeneity of Variances**

delta CD4

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.441	1	71	.509

**ANOVA**

delta CD4					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2502.549	1	2502.549	1.557	.216
Within Groups	114099.478	71	1607.035		
Total	116602.027	72			