

UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH OBAT ANTIRETROVIRAL LINI PERTAMA
TERHADAP DOSIS METADON PASIEN PROGRAM TERAPI
RUMATAN METADON DI RSKO JAKARTA DAN RSUP
FATMAWATI PERIODE 2003-2009 (STUDI PENDAHULUAN)**

TESIS

**NUR HASANAH
0706304782**

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



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH OBAT ANTIRETROVIRAL LINI PERTAMA
TERHADAP DOSIS METADON PASIEN PROGRAM TERAPI
RUMATAN METADON DI RSKO JAKARTA DAN RSUP
FATMAWATI PERIODE 2003-2009 (STUDI PENDAHULUAN)**

TESIS

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat
Untuk Memperoleh Gelar Magister Farmasi**

**NUR HASANAH
0706304782**

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

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Nur Hasanah

NPM : 0706304782

TTD :



Tgl : 31 Juli 2010

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :

Nama : Nur Hasanah
NPM : 0706304782
Program Studi : Ilmu Kefarmasian
Judul Tesis : Pengaruh Obat Antiretroviral Lini Pertama Terhadap Dosis Metadon Pasien Program Terapi Rumatan Metadon di RSKO Jakarta dan RSUP Fatmawati Periode 2003- 2009 (Studi Pendahuluan)

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 I : Dr. Retnosari Andrajati., MS., Apt. (.....)

Pembimbing II : dr. Asliati Asril, SpKj. (.....)

Penguji I : Drs. Umar Mansur, MSc., Apt. (.....)

Penguji II : Dr. Arry Yanuar, MS., Apt. (.....)

Penguji III : Dr. Maksun Radji, M. Biomed., Apt. (.....)

Penguji IV : dr. P. Sandy Noveria., MKK. (.....)

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 16 Juli 2010

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

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

Nama : Nur Hasanah
NPM : 0706304782
Program Studi : Ilmu Kefarmasian
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Tesis

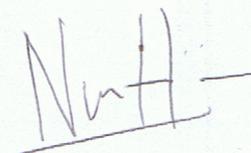
Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

“ Pengaruh Obat Antiretroviral Lini Pertama Terhadap Dosis Metadon Pasien Program Terapi Rumatan Metadon di RSKO Jakarta dan RSUP Fatmawati Periode 2003-2009 (Studi Pendahuluan)”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak bebas Royalti Non eksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (data base), merawat, dan mempublikasikan 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 : 31 Juli 2010
Yang menyatakan,



(Nur Hasanah)

KATA PENGANTAR

Puji Syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, karena atas rahmat serta hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan tesis dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Sains Kekhususan Farmasi Klinik.

Terwujudnya tesis ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak yang telah mendorong dan membimbing penulis, baik tenaga, ide-ide maupun pemikiran. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. Retnosari Andrajati., MS., Apt. dan dr. Asliati Asril, SpKj. selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan fikiran untuk mengarahkan penulis dalam penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Nuryalis., MSi., Apt selaku pembimbing dalam proses pengambilan data di RSKO Jakarta.
3. Segenap Pimpinan RSKO Jakarta dan RSUP Fatmawati beserta staf-nya yang telah memberikan ijin untuk melakukan penelitian.
4. Ayah dan Ibu yang telah memberikan segenap do'a dan dorongannya sejak memulai perkuliahan hingga terbentuknya tesis ini.
5. Teman-teman seperjuangan selama mengikuti studi
6. Bapak/Ibu Dosen Departemen Farmasi, Fakultas MIPA Universitas Indonesia yang telah banyak membimbing dan memberikan ilmu pengetahuan kepada penulis.

Semoga segala bantuan yang tidak ternilai harganya tersebut mendapat imbalan di sisi Allah SWT sebagai amal ibadah, Amiin.

Semoga tesis yang amat sederhana itu membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, terutama tentang terapi rumatan metadon dan ARV. Semoga karya yang sederhana ini dapat menjadi awal dari produktivitas pribadi penulis di masa-masa mendatang agar lebih dewasa dalam bersikap, termasuk kewajiban berbakti kepada agama, bangsa, negara serta keluarga tercinta.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu kritik saran yang membangun dari berbagai pihak sangat penulis harapkan demi perbaikan- perbaikan ke depan. *Amin Yaa Rabbal 'Alamiin.*

Depok, 31 Juli 2010

Penulis

Nur Hasanah



ABSTRAK

Nama : Nur Hasanah
Program Studi : Farmasi Klinik
Judul : Pengaruh Obat Antiretroviral Lini Pertama Terhadap Dosis Metadon Pasien Program Terapi Rumatan Metadon di RSKO Jakarta dan RSUP Fatmawati Periode 2003-2009 (Studi Pendahuluan)

Penyebaran HIV/AIDS di kalangan penasun mencapai lebih dari 50%. Sebagian besar penasun yang menderita AIDS akan menerima obat ARV selain terapi metadon. Permasalahan akan timbul pada pemberian kedua terapi tersebut, karena keduanya dimetabolisme oleh enzim CYP_{3A4}. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ARV lini pertama terhadap dosis metadon. Penelitian dilakukan secara kualitatif dan kuantitatif. Populasi yang diteliti adalah penasun yang menerima ARV saat menjalani terapi rumatan metadon di RSUP Fatmawati dan RSKO Jakarta periode 2003-2009. Penelitian kuantitatif dilakukan dengan studi potong lintang menggunakan data sekunder pasien yang menerima terapi ARV saat menjalani terapi rumatan metadon pada fase stabilisasi. Penelitian kualitatif dilakukan dengan metode wawancara pada 6 pasien yang menerima terapi ARV kurang lebih 2 tahun saat menjalani terapi metadon. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 35 pasien laki-laki. Hasil penelitian kuantitatif menunjukkan bahwa dosis metadon sebelum mengkonsumsi ARV (20,0-150,0 mg) berbeda nyata ($p=0,00$) dengan dosis rata-rata setelah 3 bulan mengkonsumsi ARV (55,4-194,8 mg). Dosis metadon pada kelompok pasien yang mengkonsumsi ARV (55,4-194,8 mg) berbeda nyata ($p=0,00$) dengan kelompok pasien yang tidak mengkonsumsi ARV (60,0-112,8 mg). Sebagian besar penasun (37,1%) membutuhkan waktu pencapaian dosis rumatan antara ≥ 6 minggu hingga < 9 minggu. Berdasarkan wawancara diketahui bahwa pada saat memulai terapi ARV partisipan mengaku mengalami keluhan putus zat sehingga membutuhkan penyesuaian dosis metadon antara 8 hingga lebih dari 10 kali. Partisipan mengaku puas terhadap dosis terakhir yang diterima (90,0-220,0 mg) walaupun sebagian dari mereka yang diwawancara mengaku masih menggunakan alkohol, obat penenang dan obat-obat lain. ARV lini pertama mempengaruhi dosis metadon.

Kata Kunci: penasun, antiretroviral, metadon, interaksi obat, RSKO Jakarta, RSUP Fatmawati

ABSTRACT

Name : Nur Hasanah
Study Program : Farmasi Klinik
Title : The Effect of First Line ARV to Methadone's dosage Patients
Methadone Maintenance Program in RSKO Jakarta and RSUP
Fatmawati on 2003-2009 period (Pre-eliminary research)

The spread of HIV/AIDS in drug abusers achieves more than 50%. Most of them takes ARV therapy beside they takes methadone therapy. The problem appears with people who take both of therapy because ARV and methadone are metabolizes by CYP_{3A4} enzyme. The research aim was knowing the effect of first line ARV to methadone's dosage. The methods of this study were qualitative and quantitative. The design of quantitative study was cross sectional with using secondary data of patients. The population were drug abusers who took methadone maintenance treatment program in stabilization phase and then took ARV therapy in RSKO Jakarta and RSUP Fatmawati on 2003-2009 period. The qualitative research used an interview method to 6 patients who received ARV therapy about 2 years when took methadone therapy. In this study the number of patient involved were 35 male patients. The quantitative study showed that there was a significant difference ($p=0,00$) between methadone's dosage (20,0-150,0 mg) before consuming ARV and mean of methadone's dosage after 3 month consuming ARV (55,4-194,8 mg), and methadone's dosage between a group of patient who is consumed ARV (55,4-194,8 mg) had a significant difference ($p=0,00$) with a group patient who is not consumed ARV (60,0-112,8 mg). Most of drug abusers (37,1%) needed a time to reached methadone maintenance dosage between ≥ 6 weeks until < 9 weeks. Based on interview, participants had an experienced withdrawal symptoms when starting ARV, so they need an adjustment dosage of methadone between 8 up to more than 10 times. Participants felt satisfied with their last dosage received (90,0-220,0 mg) even a half of them were still taking alcohol, depressants, and another drugs. The first line ARV had an effect to methadone's dosage.

Key words: drug abusers, antiretroviral, methadone, interactions of drugs, General Hospital Center of Fatmawati, Drug dependence Hospital Jakarta

DAFTAR ISI

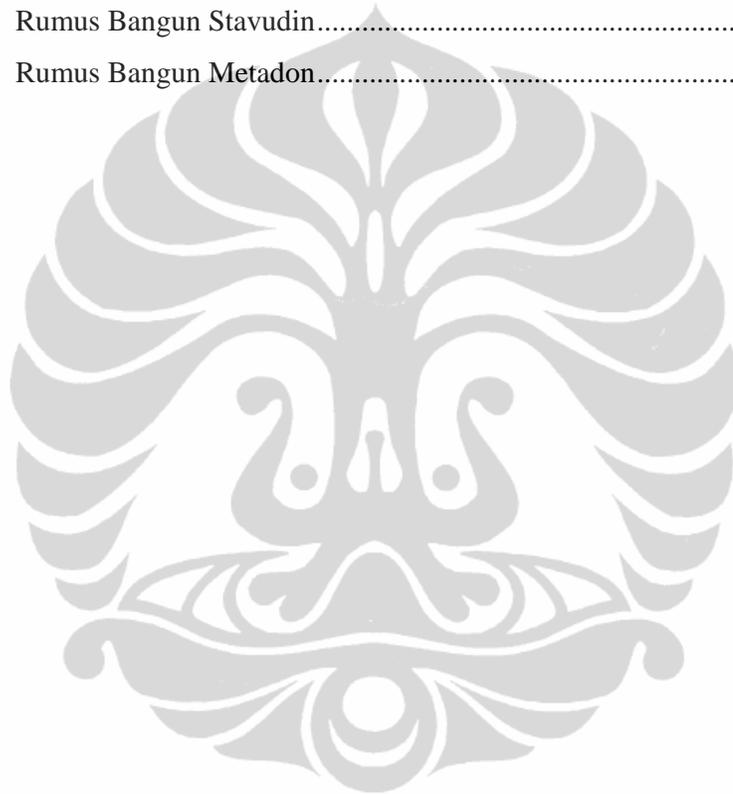
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	v
ABSTRAK	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2. Perumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Kuantitatif	5
1.3.2. Kualitatif	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Antiretroviral.....	7
2.1.1. Kelompok ARV	7
2.1.2. Rejimen ARV.....	8
2.1.3. Spesifikasi ARV lini I.....	10
2.1.3.1. Lamivudin	10
2.1.3.2. Zidovudin.....	12
2.1.3.3. Nevirapin.....	14
2.1.3.4. Efavirenz	16
2.1.3.5. Stavudin	18
2.2. Metadon	20
2.2.1. Nama lain	21
2.2.2. Nama Kimia	21
2.2.3. Rumus Molekul.....	21
2.2.4. Berat Molekul	21
2.2.5. Penggunaan	21

2.2.6.	Farmakologi dan Farmakokinetik	21
2.2.7.	Rute Pemberian.....	23
2.2.8.	Interaksi Obat.....	23
2.2.9.	Dosis	24
2.2.10.	Efek samping	25
2.3.	Terapi Rumatan Metadon	25
2.3.1.	Keefektifan Terapi Rumatan Metadon.....	25
2.3.2.	Resiko Terapi Rumatan Metadon	26
2.3.3.	Fase dalam Terapi Rumatan Metadon	27
a.	Fase induksi	27
b.	Fase Stabilisasi.....	27
c.	Fase Rumatan.....	28
2.3.4.	Penelitian Terapi Rumatan Metadon di Indonesia.....	28
2.4.	Interaksi ARV dan Metadon	28
3	METODE PENELITIAN.....	31
3.1.	Kerangka Teori, Kerangka Konsep, Hipotesis & Definisi Operasional	31
3.1.1.	Kerangka Teori	31
3.1.2.	Kerangka Konsep.....	32
3.1.3.	Hipotesa	32
3.1.4.	Definisi Operasional	33
3.2.	Desain Penelitian	35
3.3.	Waktu & Tempat Penelitian.....	35
3.4.	Populasi & Sampel.....	36
3.5.	Kriteria inklusi & Eksklusi	36
3.5.1.	Kriteria inklusi	36
3.5.2.	Kriteria eksklusi	36
3.6.	Pengumpulan data.....	36
3.7.	Pengolahan & Analisa data.....	37
3.7.1.	Pengolahan Data	37
3.7.2.	Analisis data.....	38

4	HASIL DAN PEMBAHASAN	39
4.1.	Kuantitatif	39
4.1.1.	Sampel Penelitian.....	39
4.1.2.	Statistika Deskriptif	40
4.1.2.1.	Karakteristik demografik	40
4.1.2.2.	Kombinasi ARV.....	43
4.1.2.3.	Waktu Rumatan	43
4.1.3.	Statistika Non parametrik	44
4.1.3.1.	Uji komparasi satu sampel berpasangan	44
4.1.3.2.	Uji komparasi dua sampel bebas.....	46
4.1.4.	Analisis varian 1 arah.....	48
4.2.	Kualitatif	48
4.3.	Keterbatasan Penelitian.....	61
4.4.	Kelebihan Penelitian	61
5	KESIMPULAN DAN SARAN	62
6.1.	Kesimpulan	62
6.2.	Saran	62
	DAFTAR PUSTAKA	63
	LAMPIRAN	

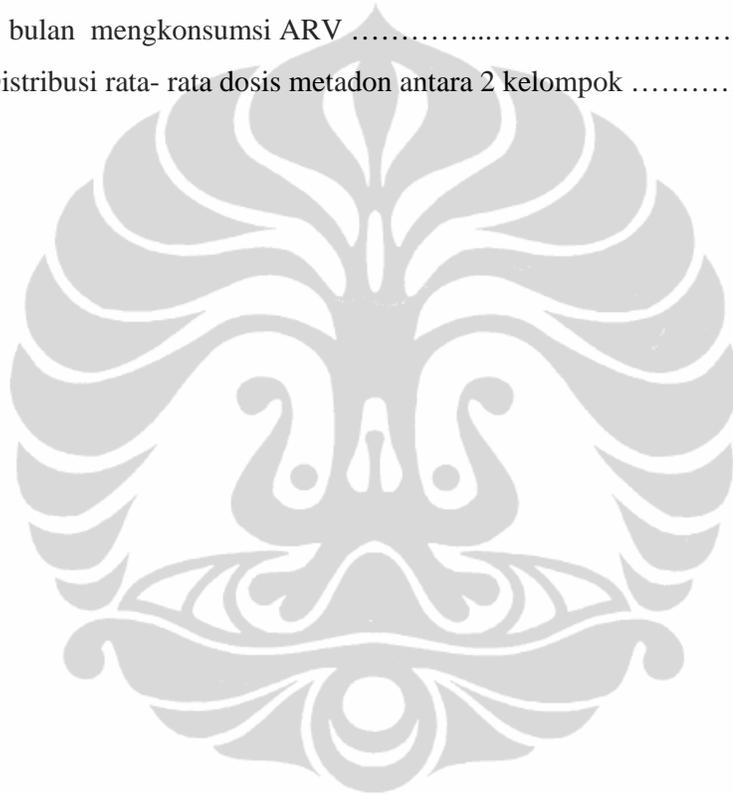
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Mekanisme Kerja ARV	9
Gambar 2.2. Rumus Bangun Lamivudin	10
Gambar 2.3. Rumus Bangun Zidovudin	12
Gambar 2.4. Rumus Bangun Nevirapin.....	14
Gambar 2.5. Rumus Bangun Efavirenz	16
Gambar 2.6. Rumus Bangun Stavudin.....	18
Gambar 2.7. Rumus Bangun Metadon.....	20



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Jumlah Sampel penelitian	40
Tabel 4.2. Karakteristik Demografik	42
Tabel 4.3. Kombinasi ARV	43
Tabel 4.4. Waktu rumatan	43
Tabel4.5. Distribusi rata- rata dosis metadon sebelum dan sesudah 3 bulan mengkonsumsi ARV	45
Tabel4.6. Distribusi rata- rata dosis metadon antara 2 kelompok	47



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Surat Selesai Penelitian dari RSUP Fatmawati
- Lampiran 2 Surat Selesai Penelitian dari RSKO Cibubur
- Lampiran 3 Alur Penelitian
- Lampiran 4 Lembar Pengumpul Data
- Lampiran 5 Hasil Statistika Deskriptif
- Lampiran 6 Hasil Statistika Non Parametrik
- Lampiran 7 Hasil Analisis Varian satu arah
- Lampiran 8 Lembar Informasi Pasien
- Lampiran 9 Lembar Persetujuan Wawancara
- Lampiran 10 Pedoman Wawancara
- Lampiran 11 Tabel hasil wawancara
- Lampiran 12 Dosis Metadon pasien ARV
- Lampiran 13 Dosis Metadon pasien non ARV

BAB 1

PENDAHULUAN

1. 1 Latar Belakang

Penggunaan Narkotika, Psikotropika zat adiktif lainnya (NAPZA) merupakan masalah serius pada ±138 negara di dunia. Diperkirakan 13,5 juta orang merupakan pengguna NAPZA, termasuk 9,2 juta orang pengguna heroin. Angka ini memperlihatkan bahwa 0,2% populasi dunia merupakan pengguna NAPZA. Epidemik global penggunaan heroin terus menyebar dan menimbulkan beberapa masalah terutama masalah sosial dan kesehatan pada negara-negara berkembang (WHO, 2003). Laporan dari Departemen Kesehatan USA, menyatakan bahwa selama lebih dari 2 dekade harga heroin menjadi lebih murah 30 kali lipat dengan tingkat kemurnian mencapai 70%. Harga yang rendah dan tingkat kemurnian yang tinggi merupakan 2 faktor yang telah membantu perkembangan penggunaan NAPZA, selain NAPZA tersebut yang dapat dikonsumsi dengan cara dihirup, ditelan atau dengan kata lain dapat dikonsumsi tanpa kebutuhan alat-alat injeksi (Leavitt, 2004).

The United Nations on Drugs and Crime memperkirakan bahwa pada akhir 2003, 200 juta orang menggunakan obat-obat ilegal, dengan 162 juta orang menggunakan *cannabis* dan 34 juta orang menggunakan zat sejenis amfetamin. Kokain diperkirakan digunakan oleh 14 juta orang, 8 juta orang menggunakan *ecstasy* dan 15 juta orang menggunakan opiat, serta 10 juta orang menggunakan heroin (WHO, 2005). Penggunaan heroin semakin meningkat di Eropa Timur, Asia Tengah dan Asia Barat Daya tapi relatif stabil di Eropa Barat. Penggunaan zat sejenis amfetamin (umumnya, metamfetamin) meningkat secara signifikan dan menjadi obat pilihan yang banyak digunakan di Asia Tenggara dan Asia Timur. Tahun 1990 sampai 1999, penggunaan zat sejenis amfetamin terus me-

ningkat hingga 30% dibandingkan dengan peningkatan penggunaan heroin yang hanya mencapai 5% per tahun (UNAIDS, 2001). Penggunaan obat-obat ilegal injeksi terus berlanjut semakin meningkat di dunia dan diperkirakan penggunaannya akan mencapai 20 juta orang (Costigan N, Crofts N dan Reid G, 2003).

Tahun 2004 penduduk dunia yang terinfeksi HIV diperkirakan mencapai 4,3-6,4 juta dan merupakan jumlah yang lebih banyak daripada tahun sebelumnya. Saat ini, diperkirakan bahwa kurang dari 40 juta orang di dunia merupakan orang dengan HIV AIDS (ODHA). HIV menyebabkan kematian 3,1 juta orang pada tahun 2004 dengan lebih dari 70 juta orang sejak kasus AIDS pertama kali diidentifikasi pada 1981 dan telah menjadi penyakit pembunuh no. 4 didunia (Department of Health & Human Services USA, 2004) .

Peningkatan kasus kelompok penasun (pengguna NAPZA suntik), tidak terlepas dari meningkatnya penggunaan NAPZA dimasyarakat terutama dengan cara suntik. Laporan penggunaan obat dunia di tahun 2009, memperkirakan bahwa antara 11-21 juta orang di dunia menggunakan narkoba jenis suntik dan dari mereka 0,8-6,6 juta diantaranya telah terinfeksi HIV (United Nations Office on Drugs and Crime, 2009). Penasun di Indonesia sampai akhir tahun 2002 diperkirakan sekitar 124-196 ribu. Merebaknya penggunaan NAPZA di berbagai wilayah Indonesia sungguh memprihatinkan, apalagi sebagian penggunaanya berusia muda. Perilaku penggunaan alat suntik yang tidak steril secara bersama menyebabkan penularan HIV yang relatif lebih cepat pada penasun. Pengamatan pada para penasun yang dirawat di RSKO Jakarta mengindikasikan peningkatan HIV yang sangat pesat sampai mencapai 48 persen di tahun 2001. Proporsi penularan melalui penggunaan jarum suntik tidak steril meningkat lebih dari 50 kali lipat pada kurun waktu 10 tahun mulai 1995-Maret 2005, dari 0,65% pada tahun 1995 menjadi 35,87% pada tahun 2005 (Depkes, 2006). Hampir separuh penasun sudah tertular HIV yang dapat menjadi sumber penularan bagi penasun yang lain, karena penggunaan bersama alat suntik yang tidak steril (KPAN, 2002).

Tingginya angka penularan HIV dan penyakit lain yang ditularkan melalui darah pada kalangan penasun meningkatkan pentingnya kebutuhan untuk melakukan upaya khusus dalam pencegahan dan penanggulangan HIV/AIDS.

Beberapa negara di Eropa Barat dan Amerika selama sekitar dua dekade terakhir telah mempunyai pengalaman yang cukup panjang dalam menerapkan pendekatan ini. Berdasarkan pengalaman berbagai Negara didunia tersebut terlihat bahwa pendekatan pengurangan dampak buruk NAPZA dapat dikatakan sebagai pendekatan yang efektif dalam upaya menjawab masalah HIV/AIDS di masyarakat, khususnya kelompok Penasun (Depkes, 2006).

Metadon, dengan pemberian secara oral, merupakan opiat dengan kerja panjang yang dapat digunakan sebagai farmakoterapi yang digunakan pada terapi ketergantungan heroin (Sweetman et al, 2007).

Pasien yang menggunakan metadon dapat merasakan gejala dan fungsi yang lebih baik dibandingkan pengguna heroin dan dapat memperbaiki hubungan dengan keluarganya, serta dapat kembali melanjutkan pendidikan dan pekerjaannya (Powers KI dan Anglin, 2000; Bell J dan Zador D, 2000). Terdapat penurunan aktivitas kriminal dan yang paling penting terdapat 15 kali penurunan angka kematian pada pasien program terapi ini, tetapi saat pasien program ini meninggalkan terapi resiko kematian akan meningkat 4 kali (Bell J dan Zador D, 2000).

Penelitian di Indonesia, menyatakan bahwa umumnya pasien metadon mendapatkan dukungan dari keluarga. Pasien merasa bahwa dengan menggunakan metadon hidupnya menjadi lebih normal, sebagian lainnya juga merasa bahwa hubungan dengan keluarga menjadi lebih dekat dan lebih baik (Puspita WHA, 2008).

Penelitian tahun 2008, menyebutkan bahwa Program Terapi Rumatan Metadon (PTRM) dinilai efektif, dengan kriteria pasien yang *drop out* pada tahun I yang kurang dari 45% (standar Depkes) dan 30% pasien sudah memiliki kegiatan tetap (bekerja/sekolah) serta kondisi kesehatan pasien yang makin membaik menurut hasil pemeriksaan medis. Tetapi program ini dinilai tidak efektif, karena lebih dari 30% pasien masih menggunakan opiat dilihat dari pemeriksaan urin yang dilakukan sewaktu-waktu (Subagyo DS, 2008).

Pasien yang sudah mencapai stabilisasi yang cukup dengan dosis metadon yang tepat dapat bekerja secara normal, mengurangi tindakan kekerasan dan menurunkan penyebaran HIV dengan menghentikan atau menurunkan penggunaan

jarum suntik. Pasien dengan dosis stabilisasi dalam terapi ini juga dapat diikutsertakan dalam konseling dan intervensi perilaku lainnya untuk mempercepat perbaikan dan rehabilitasi (NIH, 2009).

Prevalensi penularan HIV di kalangan penasun mencapai lebih dari 50%, dengan estimasi jumlah penasun tahun 2006 sebesar 191.000-248.000 orang dengan 171.000-219.000 di antaranya telah terinfeksi HIV/AIDS (KemenkoKesra, 2007). Seiring makin meningkatnya jumlah penasun yang terinfeksi HIV/AIDS dari tahun ke tahun, maka penggunaan ARV sebagai obat yang efektif dalam meningkatkan kualitas hidup ODHA makin meningkat pula.

Keefektifan metadon yang telah terbukti pada berbagai penelitian menyebabkan Depkes makin mengembangkan Program Terapi Rumatan Metadon (PTRM). Saat ini di Indonesia, terdapat 10 RS pengampu dan lebih dari 40 PTRM yang terdiri dari beberapa puskesmas dan lapas/rutan. Hal ini juga diikuti dengan makin meningkatnya penasun yang terdaftar pada klinik-klinik metadon tersebut, namun disayangkan sebagian besar penasun kebanyakan telah terinfeksi HIV/AIDS saat menjadi pasien klinik. Sebagian besar dari mereka telah menjadi pasien HIV/AIDS yang memerlukan terapi ARV.

Kebutuhan penasun yang makin meningkat terhadap kedua terapi, yaitu terapi metadon dan ARV, serta dalam rangka meningkatkan pelayanan berkaitan dengan interaksi obat yang terjadi antara kedua terapi tersebut maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh ARV terhadap dosis metadon.

1.2 Perumusan Masalah

Interaksi antara metadon dan obat-obat ARV lini pertama dapat mempengaruhi kebutuhan dosis metadon pada pasien rumatan metadon. Belum pernah dilakukan penelitian tentang adanya pengaruh ARV lini pertama terhadap dosis metadon di Indonesia, khususnya di RSKO dan RSUP Fatmawati.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Kuantitatif

Tujuan umum: Mengetahui pengaruh pemberian ARV lini pertama terhadap dosis metadon.

Tujuan khusus:

1. Membandingkan dosis metadon pasien sebelum mengonsumsi ARV dan dosis metadon rata-rata setelah 3 bulan mengonsumsi ARV.
2. Membandingkan dosis metadon pasien yang mengonsumsi ARV dan pasien yang tidak mengonsumsi ARV.
3. Mengetahui waktu pencapaian dosis rumatan pada pasien terapi rumatan metadon yang kemudian menerima terapi ARV.

1.3.2. Kualitatif

Tujuan umum: Mengetahui masalah-masalah yang timbul sejak pasien mengonsumsi ARV pada saat menjalani terapi rumatan metadon hingga tercapai dosis rumatan.

Tujuan khusus:

1. Mengetahui masalah yang terjadi sebelum pasien mencapai dosis rumatan.
2. Mengetahui masalah yang terjadi sesudah pasien mencapai dosis rumatan.

1.4 Manfaat Penelitian:

1. Bagi dokter, apoteker dan pengambil kebijakan di klinik metadon RSKO Jakarta, RSUP Fatmawati dan satelit-satelit di seluruh Indonesia:
 - a. Dapat memberikan informasi dan gambaran mengenai kisaran dosis metadon pada pasien AIDS yang mendapat terapi ARV dan sedang menjalani terapi rumatan metadon di klinik metadon di RSKO dan RSUP Fatmawati.

- b. Dapat memberikan informasi tentang interaksi farmakologis antara metadon dan ARV.
 - c. Dapat memberikan masukan dalam peningkatan pelayanan terhadap pasien yang menerima terapi ARV saat menjalani terapi rumatan metadon.
2. Bagi KaSubdit AIDS P₂PL, Kasubdit NAPZA dan Direktur Kesehatan Jiwa Dirjen Bina Pelayanan Medik, hasil penelitian ini dapat menjadi masukan agar dalam pelatihan tenaga kesehatan yang menangani pasien AIDS dan NAPZA dalam hal ini metadon, dijelaskan bahwa diperlukan adanya perhatian khusus terhadap pasien metadon yang menerima ARV.
 3. Bagi peneliti lain, hasil penelitian ini diharapkan menjadi salah satu masukan pada penelitian selanjutnya yang lebih mendalam mengenai terapi rumatan metadon dan ARV.
 4. Bagi peneliti, hasil penelitian ini dapat meningkatkan pengetahuan tentang pengaruh obat ARV pada pasien yang menjalani terapi rumatan metadon.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Antiretroviral (ARV)

Antiretroviral (ARV) adalah obat yang menghambat replikasi *Human Immunodeficiency Virus* atau biasa disingkat HIV (Depkes, 2006).

Tujuan terapi ARV adalah menekan replikasi virus sebanyak mungkin dan selama mungkin, meningkatkan jumlah CD₄ menjadi normal/mendekati normal sehingga menurunkan stadium penyakit/meniadakan gejala (Brunton L, 2007).

Terapi ARV diberikan apabila pengidap HIV/AIDS telah memenuhi kriteria yang telah ditetapkan oleh *DHHS Guidelines* dan *IAS-USA Guidelines* 2004. Kriteria tersebut didasarkan pada stadium dan jumlah CD₄, yaitu: 1) Semua pasien HIV yang memiliki jumlah CD₄ ≤ 200 sel/mm³ tanpa memperhatikan gejala klinik, 2) Pasien yang memperlihatkan gejala klinik (AIDS atau gejala yang lebih parah) (Johns GB, 2006)

2.1.1. Kelompok ARV

Kelompok ARV yang dikenal secara luas, ada 4 kelompok yaitu:

1. *Nucleoside Reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)*

Mekanisme kerjanya, sebagai inhibitor kompetitif dari enzim *reverse transcriptase*. Semua golongan NRTIs hanya sedikit memiliki gugus 3'-hidroksil, sehingga penggabungan enzim ini pada proses perpanjangan gugus DNA menghasilkan penghentian perpanjangan tersebut. Obat ini memblokir replikasi HIV dan kemudian menghentikan proses infeksi terhadap sel baru, tapi hanya menghasilkan sedikit efek terhadap sel yang telah terinfeksi. NRTIs menghambat polimerase seluler dan mitokondria DNA berbagai kinase seluler sehingga menghasilkan toksisitas. Semua NRTIs dapat berpotensi menghasilkan gejala yang fatal dari laktat asidosis dan hepatomegali berat, yang berasal dari efek toksik obat-obat ini di mitokondria.

Contoh: abacavir (ABC), didanosin (ddI), lamivudin (3TC), stavudin (d4T), zalcitabin (ddC), dan zidovudin (AZT, ZDV).

2. *Nucleotide Reverse Transcriptase (NtRTIs)*

Mekanisme kerjanya, berkompetisi dengan *deoxyadenosine triphosphate* untuk masuk dalam enzim *reverse transcriptase* sehingga menghentikan perpanjangan gugus DNA.

Contoh: tenofovir (TDF)

3. *Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)*

Mekanisme kerjanya, menghambat enzim *reverse transcriptase* dengan menginduksi perubahan konformasi yang menyebabkan inaktivasi enzim.

Contoh: delavirdin (DLV), efavirenz (EFV) dan nevirapin (NVP).

4. *Protease inhibitors (PIs)*

Mekanisme kerjanya, menghambat aktivitas enzim *protease inhibitor* HIV

Contoh: amprenavir (APV), atazanavir (ATV), fosamprenavir (FPV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), dan tipranavir (TPV) (Craig CR dan Stitzel RE, 2004).

2.1.2. Rejimen ARV

Rejimen ARV Lini pertama bagi ODHA dewasa

AZT+3TC+EFV

AZT+3TC+NVP

TDF+3TC or FTC+EFV

TDF+3TC or FTC+NVP

Toksistas utama yang dapat terjadi pada pemberian rejimen ARV lini pertama ini adalah: intoleransi gastrointestinal dari ZDV, anemia, neutropenia, hepatotoksitas NVP dan ruam kulit berat.

Rejimen ARV Lini kedua

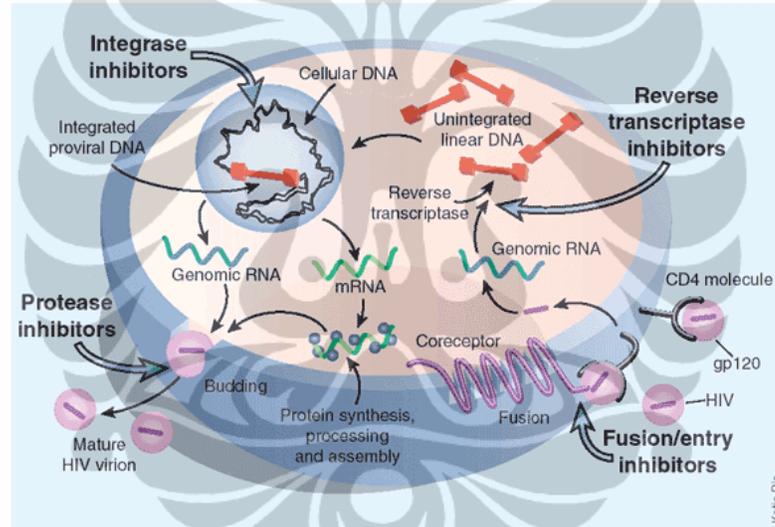
Rejimen ini diberikan pada kegagalan terapi pada rejimen lini pertama, sbb:

1. Satu pilihan obat PI dan 2 NRTIs
2. ATV/r dan LPV/r dapat ditambahkan sebagai PI pada terapi lini kedua
3. Pilihan NRTI yang dapat diberikan:

- penggunaan TDF+3TC/FTC dapat digunakan pada terapi lini kedua, jika d4T/ AZT diberikan pada terapi lini pertama.
- penggunaan AZT+3TC dapat digunakan pada terapi lini kedua, jika TDF telah digunakan pada terapi lini pertama.

Rejimen ARV lini ketiga

1. Obat baru yang memiliki aktivitas anti HIV seperti *inhibitor integrase* dan generasi kedua NNRTIs dan PI.
2. Pasien yang mengalami kegagalan pada terapi lini kedua dan tidak menemukan pilihan ARV yang baru, sebaiknya melanjutkan rejimen yang dapat ditoleransi (WHO, 2009).

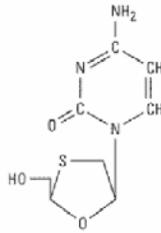


Gambar 2.1. Mekanisme kerja ARV (Anonim, 2010)

Obat-obat ARV yang digunakan pada penelitian ini adalah obat ARV lini pertama yang disediakan secara gratis oleh pemerintah, yaitu: lamivudin, zidovudin, nevirapin, efavirenz dan stavudin. Penelitian ini hanya akan membahas kelima obat ARV tersebut.

2.1.3. Spesifikasi ARV lini pertama

a. LAMIVUDIN (3TC)



Gambar 2.2. Rumus bangun lamivudin (Sweetman et al, 2007)

- Nama Lain : 3TC, 2'-deoxy-3'thiacydine, lamivudiini, lamivudin, lamivudina, lamivudinum
- Nama Kimia : 2(1H)-Pyrimidone, 4-amino-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3 oxathiolan-5-yl]-(2R-cis)
- Rumus Kimia : $C_8H_{11}N_3O_3S$
- Berat Molekul : 229.26 (Sweetman et al, 2007)
- Penggunaan :

Lamivudin merupakan obat ARV sintetik, golongan *Nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTI) yang aktif melawan virus HIV dan Hepatitis B. Lamivudin merupakan analog sitosin dengan aktivitas *in vitro* yang melawan infeksi HIV yang berjalan sinergis dengan antiretroviral analog nukleosida, termasuk zidovudin dan stavudin. Obat ini digunakan per oral dengan mekanisme kerjanya menghambat replikasi DNA virus dari RNA dengan menghasilkan sel tiruan yang mengganggu proses replikasi virus HIV (Katzung BG, 2001).

Farmakologi dan Farmakokinetik:

Lamivudin dimetabolisme secara interseluler menjadi lamivudin trifosfat dan bekerja sebagai penghenti rantai DNA serta sebagai *inhibitor* kompetitif dari enzim *reverse transcriptase* HIV. Resistensi terhadap lamivudin dapat ditunda jika obat ini dikonsumsi bersama dengan zidovudin, dan hasil kombinasi antara keduanya akan lebih menghasilkan jumlah CD4 yang lebih tinggi daripada zidovudin sebagai *monotherapy* (Anderson PO, Knoblen JE, dan Troutman WG, 2002). Bioavailabilitas oral mencapai 80% dan tidak dipengaruhi oleh makanan. Absorpsi berlangsung sangat cepat, dengan volum distribusi mencapai 1,3 L/kg.

Dalam proses metabolisme, 5,6% berupa metabolit *trans-sulfoxide*. Waktu paruh eliminasi rata-rata mencapai 2,5 jam, dimana waktu paruh interseluler metabolit aktif 5'-trifosfat pada sel yang terinfeksi HIV-1 adalah 10,5-15,5 jam. Mayoritas lamivudin dieliminasi dalam bentuk tidak berubah di urin, dan dosis sebaiknya diturunkan pada pasien dengan insufisiensi ginjal atau berat badan yang rendah. Tidak dibutuhkan penambahan dosis setelah pasien menjalani hemodialisis rutin (Katzung BG, 2001).

Interaksi obat:

Area Under Curve (AUC) lamivudin meningkat saat diberikan bersamaan dengan *Trimetoprim-Sulfametoksazole*, walaupun efek ini tidak dirasakan pada klinis pasien. Obat-obat yang dapat menurunkan efek toksisitas zidovudin yaitu, kotrimoksazol, dan analog nukleosida dapat meningkatkan resiko asidosis laktat. Obat yang dapat menurunkan efek lamivudin yaitu zalcitabin, sehingga harus dihindari penggunaannya secara bersamaan (Katzung BG, 2001).

Dosis :

Dewasa: Diberikan per oral dalam bentuk larutan mengandung 10 mg/ml atau dalam bentuk tablet yang mengandung 150 atau 300 mg obat atau tablet yang berisi kombinasi lamivudin dan zidovudin (Combivir[®]) atau tablet yang berisi abacavir, lamivudin dan zidovudin (Trizivir[®])
Dosis lamivudin yang diberikan pada pengobatan HIV pada pasien usia 16 tahun atau lebih adalah 2x150 mg/hari, atau 1x300 mg/hari. Beberapa dokter merekomendasikan bahwa pasien dengan usia 16 tahun atau lebih dengan berat badan <50 kg mendapatkan lamivudin dengan dosis 2x2mg/kgBB.

Pasien dewasa dan remaja usia 12 tahun atau lebih dapat mengkonsumsi 2x1 tablet (150 mg lamivudin dan 300 mg zidovudin) per hari, jika yang digunakan adalah bentuk sediaan kombinasi yang mengandung lamivudin dan zidovudin.

Pasien dewasa dan remaja dengan berat badan 40 kg atau lebih dapat menerima 2x1 tablet (300 mg abacavir, 150 mg lamivudin dan 300 mg zidovudin) per hari, jika yang digunakan adalah bentuk sediaan yang mengandung abacavir, lamivudin dan zidovudin.

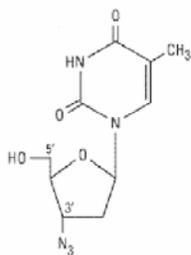
Anak-anak: Dosis yang direkomendasikan pada bayi dan anak usia 3 bulan hingga 16 tahun, adalah 2x4 mg/kg per hari sampai dosis maksimum mencapai 2x150 mg per hari.

Beberapa dokter menyarankan agar bayi dengan usia <3 bulan dapat menerima dosis 2x2 mg/kgBB per hari (Katzung BG, 2001).

Efek Samping:

Efek samping yang paling sering terjadi pada saluran cerna, dan umumnya terjadi pada awal terapi, yaitu 33% berupa mual, diare 18%, muntah 13%, anoreksia 10%, 9% mengalami nafsu makan yang menurun, nyeri abdomen 6%, dan 5% mengalami dispepsia. Sembilan persen pasien mengalami ruam kulit pada pemberian lamivudin bersamaan dengan zidovudin dan anemia juga dilaporkan terjadi pada 2,9% pasien yang menerima terapi tersebut. Netropeni terjadi pada 7,2% pasien, sedangkan trombositopeni terjadi pada 0,4% pasien. Pankreatitis dilaporkan terjadi pada kurang dari 0.5% pasien yang menerima lamivudin pada terapi infeksi HIV. Angka kejadian pankreatitis mencapai 14-18% pada pasien *pediatric* yang terinfeksi HIV dan menerima lamivudin ditemukan pada penelitian *open label*. Laktat asidosis dan hepatomegali yang parah dengan steanosis, dilaporkan jarang terjadi pada pasien yang menerima lamivudin dan NRTI lain. Peningkatan SGOT, SGPT dan bilirubin telah dilaporkan pada pasien yang menerima lamivudin bersama dengan obat ARV lain pada terapi infeksi HIV (McEvoy GK, 2004).

b. ZIDOVUDIN (ZDV/AZT)



Gambar 2.3. Rumus bangun zidovudin (Sweetman et al, 2007)

Nama Lain : Azidodeoxythymidine, Azidothymidine, AZT, Zidovudin, Zidovudina, Zidovudinas, Tsidovudiini, Zidovudinum, 3'-Azido-3'-deoxythymidine.

Nama Kimia : 3'-Azido-3'-deoxythymidine

Rumus Kimia : $C_{10}H_{13}N_5O_4$

Berat Molekul : 267,24 (Sweetman et al, 2007)

Penggunaan:

Zidovudin merupakan analog deoksitimidin, zat antiretroviral sintetik, yang termasuk golongan *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NRTI). Zidovudin digunakan sebagai terapi kombinasi obat antiretroviral pada terapi infeksi HIV pada pasien dewasa dan anak-anak. Zidovudin dapat menembus sawar darah otak (Katzung BG, 2001).

Farmakologi dan Farmakokinetik:

Zidovudin diubah menjadi bentuk aktif *monophosphate* oleh enzim *thymidin kinase* yang kemudian menjadi zidovudin trifosfat oleh enzim intraseluler. Bentuk ini digunakan pada aktivitas DNA virus *polymerase* melalui kompetisi dengan seluler deoksinukleosida dan bekerja sebagai penghenti rantai sintesis DNA (Anderson PO, Knoblen JE, dan Troutman WG, 2002). Zidovudin diabsorpsi baik oleh usus dan didistribusikan ke seluruh cairan dan jaringan tubuh, termasuk cairan serebrospinal dimana kadar obat mencapai 60-65% dalam darah. Ikatan protein dalam plasma mencapai 35%. Zidovudin melakukan penetrasi ke dalam CSF dan melewati plasenta. Waktu paruh rata-rata 1 jam dan dimetabolisme di hati, sedangkan waktu untuk mencapai kadar puncak berada di antara 30-90 menit. Zidovudin diekskresi terutama melalui ginjal, dan juga melalui reaksi glukuronidasi dalam hati. Klirens zidovudin menurun 50% pada pasien uremia, dan toksisitas dapat meningkat pada pasien dengan gangguan fungsi hati yang parah (Katzung BG, 2001).

Interaksi Obat

Kadar dalam darah zidovudin dapat meningkat dengan konsumsi yang bersamaan probenesid, fenitoin, metadon, flukonazol, asam valproat dan lamivudin, walaupun terjadi penghambatan pada metabolisme fase I atau terdapat

penurunan klirens. Zidovudin dapat menurunkan kadar fenitoin. Toksisitas hematologis dapat meningkat selama pemberian obat-obat *mielosuppressive* seperti ribavirin dan obat-obat sitotoksik (Katzung BG, 2001).

Dosis:

Dosis zidovudin dan lamivudin tidak dapat diberikan satu persatu, sehingga sediaan kombinasi tersebut sebaiknya tidak diberikan pada pasien yang membutuhkan penyesuaian dosis, seperti anak usia <12 tahun, pasien dengan gangguan fungsi ginjal (klirens kreatinin 50 ml/menit/kurang), dan pasien dengan gangguan fungsi hati.

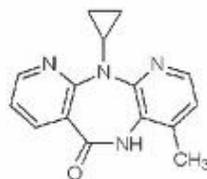
Dosis yang direkomendasikan pada pasien dewasa dan remaja adalah 600 mg yang terbagi dalam 2 dosis. Zidovudin biasanya diberikan dalam dosis 3x200 mg atau 2x300 mg per hari. Dosis dewasa yang biasanya diberikan adalah 5-6x1 mg/kgBB per hari (5-6 mg/kgBB per hari). Pasien dewasa dan remaja usia 12 tahun atau lebih sebaiknya menerima 2x1 tablet (300 mg zidovudin dan 150 mg lamivudin) per hari, jika terdapat sediaan kombinasi zidovudin dan lamivudin.

Konsumsi zidovudin oral dimulai antara 14-34 minggu pada masa kehamilan (5x100 mg per hari), melalui intra vena selama persalinan (2 mg/kg BB setelah 1 jam persalinan, kemudian dilanjutkan dengan 1 mg/kgBB/jam melalui infus) dan sirup zidovudin pada bayi sejak lahir sampai berumur 6 minggu (2 mg/kgBB tiap 6 jam) diketahui dapat menurunkan transmisi HIV secara vertikal hingga 23% (Katzung BG, 2001).

Efek Samping:

Efek samping zidovudin adalah efek hematologis (seperti: anemia dan neutropenia), mual serta sakit kepala. Intoleransi gastrointestinal, sakit kepala, dan insomnia dapat terjadi tapi cenderung sedikit selama terapi. Dosis yang sangat tinggi dapat menyebabkan anxietas (Katzung BG, 2001).

c. NEVIRAPIN (NVP)



Gambar2.4. Rumus bangun nevirapin (Sweetman SC et al, 2007)

Nama Lain : Nevirapiin, Nevirapiini, Nevirapin, Nevirapibenzody, Nevirapin, Nevirapina, Navirapine, Nevirapinum, Navirapinum Anhdricum
 Nama Kimia : 6H-Dipyridol[3,2-b:2'3'-e] [1.4] diazepin-6-satu,11-siklopropyl-5, 11-dihydro-4-methyl
 Rumus Molekul: C₁₅H₁₄N₄O
 Berat Molekul : 266,30 (Sweetman et al, 2007)

Penggunaan :

Nevirapin merupakan zat antiretroviral sintetik, termasuk golongan *Non Nucleoside reverse Transcriptase Inhibitor* (NNRTI). Nevirapin memblok *RNA dependent* dan aktifitas DNA *dependent polymerase* sehingga replikasi virus HIV terhambat. Nevirapin hanya digunakan pada pasien yang baru pertama kali menggunakan terapi ARV. Nevirapin diberikan per oral tanpa bersamaan dengan makanan (Katzung BG, 2001).

Farmakologi dan Farmakokinetik

Nevirapin tidak aktif terhadap enzim *reverse transcriptase* HIV-2. Nevirapin lebih memiliki efek yang lebih baik bila dikombinasi dengan zidovudin dan didanosin (Anderson PO, Knoblen JE, dan Troutman WG, 2002). Nevirapin secara luas dimetabolisme oleh isoform CYP3A melalui reaksi hidroksilasi dan kemudian di ekskresi, terutama melalui urin. Nevirapin dapat bekerja sebagai *substrat* maupun sebagai *inducer* pada metabolisme CYP3A, yang menghasilkan 1,5-2 kali peningkatan klirens oral obat ini sendiri. Bioavailabilitas oral obat ini mencapai >90% dan tidak dipengaruhi oleh makanan. Volum distribusi mencapai 1,2-1,4 L/kg dan obat ini dapat melalui plasenta. Obat ini sangat lipofil, kira-kira 60% terikat pada protein dan kadar dalam cairan serebrospinal mencapai 45% dari plasma (Katzung BG, 2001).

Interaksi Obat

Pemberian yang bersamaan nevirapin dan ketokonazol meningkatkan kadar nevirapin dan penurunan ketokonazol dalam darah, sehingga kedua obat ini sebaiknya tidak diberikan secara bersamaan. Kadar nevirapin juga meningkat pada pemberian inhibitor CYP3A seperti simetidin serta obat-obat makrolida, dan menurun pada pemberian *inducer* CYP3A seperti rifabutin dan rifampin.

Toksisitas nevirapin dapat meningkat jika digunakan bersama dengan obat ARV golongan PI (Katzung BG, 2001).

Dosis:

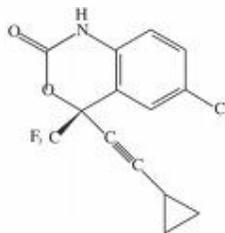
Dosis awal Nevirapin pada terapi infeksi HIV pada pasien dewasa dan remaja adalah 1x200 mg selama 14 hari pertama terapi. Dosis kemudian dinaikkan sampai 2x200 mg per hari pada pasien yang tidak mengalami ruam kulit atau gangguan fungsi hati pada dosis yang lebih rendah. Penggunaan dosis awal yang rendah ini dilakukan untuk mengurangi frekuensi ruam kulit dan regimen dosis ini sebaiknya digunakan pada penggunaan nevirapin pertama kali dan apakah nevirapin mengganggu selama lebih dari 7 hari.

Nevirapin digunakan sebagai kombinasi pada regimen ARV. Dosis tunggal nevirapin (200 mg) telah terbukti efektif pada pencegahan penularan HIV dari ibu ke bayinya (Katzung BG, 2001).

Efek Samping

Penelitian terkontrol menemukan bahwa ruam kulit terjadi pada pasien dewasa yang menerima dosis nevirapin bersamaan dengan obat ARV lainnya. Pasien yang menerima regimen mengandung nevirapin sampai 1 tahun, kira-kira 7,0-16,0% mengalami ruam kulit dan 2,0% diantaranya mengalami ruam kulit yang parah. Secara keseluruhan, 4,3% pasien pada penelitian klinis tersebut berhenti menggunakan nevirapin karena adanya ruam kulit tersebut. Hepatotoksisitas yang parah, *nekrosis hepatic*, dan gagal hati telah dilaporkan pada pasien yang menerima nevirapin. Efek samping pada gastrointestinal termasuk mual, muntah, diare, nyeri abdomen, dan stomatitis ulseratif dilaporkan pada pasien yang menerima nevirapin bersamaan dengan obat ARV lainnya (McEvoy GK, 2004).

d. EFAVIRENZ (EFV)



Gambar2.5. Rumus bangun efavirenz (Sweetman et al, 2007)

Nama lain : Efavirensi, Efavirenz, Efavirenzum

Nama Kimia : 6-Chloro-4-(cyclopropylethyl)-1,4-dihydro-4(trifluoromethyl)-2H-3,1-benzoxazin-2-one.

Rumus Kimia : $C_{14}H_9C_1F_3NO_2$

Berat Molekul : 315,7 (Sweetman et al, 2007)

Penggunaan :

Efavirenz merupakan obat antiretroviral sintetik, termasuk golongan *Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NNRTI). Efavirenz memblok *RNA-dependent* dan *DNA dependent polimerase* sehingga menghambat aktivitas replikasi virus HIV. Efavirenz selain digunakan pada kombinasi obat ARV pada terapi infeksi HIV pasien dewasa dan anak-anak, juga bekerja sebagai penghambat aktivitas virus hepatitis B dan virus herpes (Katzung BG, 2001).

Farmakologi dan Farmakokinetik

Waktu paruh efavirenz sangat panjang (40-55 jam), sedangkan waktu paruh eliminasi dicapai 52-76 jam pada *single dose* dan 40-55 jam untuk *multiple dose*, dan waktu untuk mencapai kadar puncak berada di antara 3-8 jam. Efavirenz diabsorpsi sedang melalui pemberian oral (45%) dan bioavailabilitas meningkat 65% dengan makanan yang mengandung tinggi lemak. Konsentrasi plasma puncak tercapai 3-5 jam setelah pemberian dosis per hari, konsentrasi plasma yang menetap dicapai setelah 6-10 hari. Efavirenz terutama dimetabolisme oleh CYP_{3A4} dan CYP_{2B6} di hati menjadi metabolit hidroksilasi inaktif. Efavirenz berikatan kuat pada albumin (>99%), serta diekskresi melalui feses dan urin. Cairan serebrospinal berada antara 0,3-1,2% kadar plasma, kira-kira 3 kali lebih tinggi dibanding fraksi efavirenz dalam plasma (Katzung BG, 2001).

Interaksi Obat

Efavirenz merupakan *substrat*, *inhibitor* dan *inducer* sedang dari CYP_{3A4}, yang menginduksi dan berinteraksi dengan metabolisme dari banyak obat. Konsentrasi plasma menurun jika efavirenz diberikan bersamaan dengan obat-obat yang menginduksi aktivitas CYP_{3A4}, termasuk fenobarbital, rifambutin dan

rifabutin. AUC *ethinil estradiol* meningkat dengan pemberian Efavirenz, dan kadar *Clarithromycin* menurun. Makanan juga menurunkan konsentrasi efavirenz. AUC nelfinavir meningkat dan efavirenz juga menurunkan kadar metadon hingga 50%. Efek atau toksisitas efavirenz meningkat dengan pemakaian cisaprid, triazolam dan midazolam (Katzung BG, 2001).

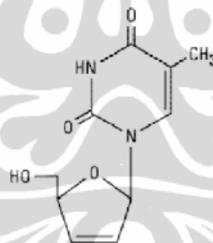
Dosis

Dosis efavirenz pasien dewasa dan remaja adalah 600 mg per hari sebagai dosis tunggal (Katzung BG, 2001).

Efek Samping

Sekitar 53% pasien dewasa yang menerima efavirenz (dosis tunggal 600 mg) pada penelitian klinis melaporkan efek samping SSP seperti agitasi, amnesia, halusinasi, konsentrasi menurun, dan insomnia. Ruam kulit terjadi pada 26% pasien yang menerima Efavirenz pada penelitian klinis dan 18% di antaranya pada pasien dewasa kelompok kontrol yang tidak menerima obat (McEvoy, 2004).

e. STAVUDIN (d4T)



Gambar 2.6. Rumus Bangun Stavudin (Sweetman et al, 2007)

Nama Lain : Estavudina, Stavudiini, Stavudin, Stavudinas, Stavudinum

Nama Kimia : (2,3-dideoxy β -glycero-pent-2-enofuranosyl)-thymine

Rumus Kimia : $C_{10}H_{12}N_2O_4$

Berat Molekul : 224.2 (Sweetman et al, 2007)

Penggunaan :

Stavudin merupakan analog *thymidine*, obat ARV sintetik, golongan *Nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTI). Stavudin oral digunakan pada kombinasi obat ARV sebagai terapi infeksi HIV pasien dewasa dan anak-anak (Katzung BG, 2001).

Farmakologi dan Farmakokinetik

Stavudin merupakan inhibitor *nucleoside reverse transcriptase* sintetik pirimidin yang secara struktural sama dengan zidovudin dan telah diteliti dapat menghambat replikasi HIV secara invitro. Stavudin difosforilasi oleh enzim seluler menjadi stavudin trifosfat, yang bekerja menjadi inhibitor kompetitif *reverse transcriptase* HIV (Anderson PO, Knoben JE, dan Troutman WG, 2002). Memiliki bioavailabilitas oral yang tinggi (86%) yang tidak dipengaruhi makanan. Waktu paruh plasma mencapai 1,22 jam, waktu paruh dalam intraseluler 3,5 jam dan rata-rata cairan serebrospinal mencapai 55% dari plasma. Waktu paruh eliminasi mencapai 1-1,6 jam. Volum distribusi mencapai 0,5 L/kg dengan protein terikat plasma dapat diabaikan. Ekskresi melalui sekresi tubuler aktif dan filtrasi glomerulus. Dosis stavudin sebaiknya diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, yang menerima hemodialisa dan pasien dengan berat badan yang kurang (Katzung BG, 2001).

Interaksi Obat

Zidovudin dapat menurunkan fosforilasi stavudin, sehingga sebaiknya kedua obat tidak dikonsumsi secara bersamaan (Katzung BG, 2001). Flukonazol yang digunakan berulang secara bersamaan dengan zidovudin selama 7 hari menghasilkan penurunan konsentrasi puncak dalam plasma stavudin. Penggunaan berulang secara bersama rifabutin dan stavudin selama 7 hari menghasilkan penurunan AUC 16% dan 31% konsentrasi puncak dalam plasma. Stavudin bila dikonsumsi bersama dengan didanosin dapat berisiko menjadi pankreatitis dan hepatotoksitas (McEvoy GK, 2004).

Dosis

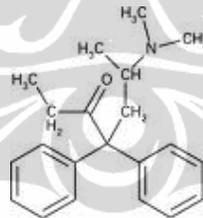
Dosis stavudin dibuat berdasarkan berat badan pasien. Dosis awal yang direkomendasikan pada pasien dewasa dan remaja dengan berat badan 60 kg atau lebih adalah 2x40 mg per hari (tiap 12 jam) dan pasien dengan berat badan kurang dari 60 kg adalah 2x30 mg per hari (tiap 12 jam). Dosis dapat diturunkan pada penderita neuropati perifer (McEvoy GK, 2004).

Efek Samping

Neuropati perifer yang parah dilaporkan terjadi pada 52% pasien yang menerima stavudin tanpa kombinasi dan pada 8-21% pasien yang menerima

stavudin dengan kombinasi obat ARV lainnya (indinavir dan lamivudin atau didanosin). Sakit kepala dilaporkan pada penelitian klinik terjadi pada 54% pasien yang menerima stavudin tanpa kombinasi dan pada 25-46% pasien yang menerima stavudin bersama dengan obat ARV lainnya (indinavir dan didanosin atau lamivudin). Peningkatan konsentrasi lipase atau amilase dalam darah dilaporkan terjadi pada 21-31% pasien yang menerima stavudin bersama dengan obat ARV lainnya (indinavir dan didanosin atau lamivudin); 4-8% dari pasien tersebut memiliki konsentrasi amilase atau lipase 2 kali lebih besar daripada keadaan normal. Diare dilaporkan terjadi pada 50% pasien dan mual serta muntah dilaporkan terjadi pada 39% pasien yang hanya menggunakan stavudin saja. Penggunaan stavudin yang bersamaan dengan obat ARV lainnya (indinavir, didanosin atau lamivudin) pada penelitian sebelumnya, menemukan terjadinya diare sebanyak 34-45%, mual 43-53% serta muntah pada 18-30% pasien. Ruam kulit terjadi pada 40% pasien yang menerima stavudin saja dan 18-30% pada pasien yang menerima stavudin dengan kombinasi ARV lainnya (indinavir dan didanosin atau lamivudin) (McEvoy GK, 2004).

2.2 Metadon



Gambar 2.7. Rumus bangun metadon (Sweetman et al, 2007)

2.2.1. Nama lain : Amidine Hydrochloride; Amidone Hydrochloride; Hidroclorurodemetadona; Metadon-hidroklorid; Metadonhydroklorid; Metadonihydrokloridi; Metadono hidrochloridas; Methadonhydrochlorid; Methadone Chlorhydrate de; (±)

Methadone Hydrochloride; Methadoni Hydrochloridum;
Phenadone, (±)-6-Dimehylamino-4,4-diphenylheptan-3-
one Hydrochloride.

2.2.2. Nama Kimia : 3- heptanone,6-(dimethylamino)-4,4-diphenyl,
hydrochloride

2.2.3. Rumus Molekul : $C_{21}H_{27}NO.HCl$

2.2.4. Berat Molekul : 345,9 (Sweetman et al, 2007)

2.2.5. Penggunaan:

Metadon hidroklorida, derivat *diphenylheptane* merupakan opioid analgesik yang bekerja terutama pada opioid agonist μ . Dosis tunggal metadon menghasilkan efek sedatif yang lebih rendah dibandingkan dosis tunggal morfin. Metadon selain digunakan pada terapi nyeri berat, juga digunakan sebagai terapi pada ketergantungan opioid (Sweetman et al, 2007).

2.2.6. Farmakologi dan Farmakokinetik

Metadon bekerja pada reseptor opioid μ di otak yang melekat dan dengan jumlah yang cukup, dapat memblokir efek dari zat opioid lain, seperti: heroin. Metadon dikenal sebagai campuran rasemik, terdiri dari 2 enansiomer, l-metadon atau R-metadon dan d-metadon atau S-metadon. Perbedaan antara 2 enansiomer ini terlihat pada farmakokinetik dan farmakodinamiknya. R-metadon memiliki afinitas 10 kali lebih tinggi pada reseptor μ dan δ dan memiliki 50 kali aktivitas analgesik daripada S-metadon pada uji coba model manusia dan hewan. Hanya R-metadon yang secara signifikan memiliki aktifitas terhadap reseptor agonis μ , dimana S-metadon tidak efektif sebagai opioid agonis. R-metadon memiliki ikatan protein plasma lebih rendah dengan asam α 1-glikoprotein sebagai pengikat protein utama, dibandingkan dengan S-metadon (Kristensen K, Christensen CB dan Christrup LL, 1995).

Metadon terdapat dalam aliran darah setelah 30 menit dikonsumsi secara oral, serta membutuhkan waktu antara 2-4 jam untuk mencapai konsentrasi puncak

dalam plasma (Eap CB, Buclin T dan Baumann P, 2002). Efek analgesik dari metadon terjadi kira-kira 15 menit setelah injeksi subkutan (Wolff et al, 1997).

Metadon per oral memiliki bioavailabilitas antara 80-95%, sangat berbeda bila dibandingkan dengan morfin melalui jalur yang sama yang hanya 30% (Eap CB, Buclin T dan Baumann P, 2002). Metadon secara luas didistribusi ke seluruh tubuh, dengan perkiraan volume distribusi 3-5 L/kg (NSW, 2006). Metadon dimetabolisme di hati, terutama melalui proses N-demetilasi dan siklisasi, dan metabolit diekskresi melalui empedu dan urin. Proses metabolisme metadon ini membentuk sejumlah metabolit yang tidak aktif dan non toksik (Moody et al, 1997), dengan metabolit utama adalah *2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenyl pyrrolidine* dan metabolit minor *2-ethyl-3,3,-diphenyl-5-methylpyrrolidine* serta metabolit lain, seperti: *methadol* dan *normethadol*. Ekskresi urin metadon bergantung terhadap pH, dan pH yang rendah menghasilkan klirens yang lebih baik (Sweetman et al, 2007). Metadon terutama disimpan di hati dan juga pada jaringan tubuh lainnya (Humaniuk et al, 2000). Metabolisme metadon terutama dilakukan oleh enzim hati yaitu isoform sitokrom P450 (enzim CYP450). Penelitian sebelumnya memperlihatkan bahwa beberapa isoform, CYP_{3A4}, CYP_{2D6} dan sedikit CYP_{1A2} serta CYP_{2C9} dan CYP_{2C19} mempengaruhi metabolisme dari metadon. Perbedaan individual dari aktivitas CYP_{1A2} dan CYP_{3A4}, serta polimorfisme CYP_{2D6} dan juga CYP_{2C9} dan CYP_{2C19}, menyebabkan perbedaan yang besar pada metabolisme metadon (Eap CB, Deglon J-J, dan Bauman P, 1999). Konsentrasi metadon dapat bervariasi, walaupun terdapat interaksi dengan zat-zat lainnya pada pasien yang mengkonsumsi dosis metadon yang sama dengan berat badan yang dianggap sama (McEvoy GK, 2004).

Waktu paruh eliminasi metadon rata-rata antara 24-36 jam pada keadaan *steady state*, tapi dapat pula berada pada 4-91 jam (Sweetman et al, 2007). Metadon dalam mencapai *steady state*, membutuhkan waktu antara 4-5 hari, walaupun beberapa individu dapat lebih membutuhkan waktu yang lebih lama (Johns GB MD, 2006; Anderson PO, Knoblen JE, dan Troutman WG, 2002).

2.2.7. Rute pemberian

Metadon umumnya diberikan dalam satu kali pemberian dosis secara oral pada terapi rumatan, dengan konsentrasi 1 mg/ml. Rute pemberian oral lebih efektif sebagai alternatif dengan bioavailabilitas mencapai 90%, walaupun bioavailabilitas intravena mencapai 100%. Kemungkinan rute pemberian metadon lainnya adalah melalui *rectal* (melalui supositoria pelepasan diperlambat), sumsum tulang belakang (dengan kateter), intravena (dengan injeksi atau infus), intramuskuler (dengan injeksi), subkutan (dengan implan) dan transdermal. Pemberian secara rektal sulit dilakukan, karena konstipasi merupakan efek samping utama terapi metadon, dan pemberian secara transdermal (sebelumnya tidak dapat diberikan) tidak efektif karena adanya variasi absorpsi. Pemberian melalui sumsum tulang belakang sulit dilakukan dan tidak dapat dilaksanakan. Teknik implan masih dalam perkembangan, dan dapat menyebabkan pasien mengalami overdosis dalam waktu satu minggu atau dua minggu, atau konsentrasi metadon dalam plasma tidak mencukupi setelah pemberian, karena dosis yang diberikan secara *implan* tidak dapat disesuaikan. Rute intravena, intramuskular, dan subkutan dapat mengembalikan pasien kepada perilaku suntik (WHO, 1996).

2.2.8. Interaksi obat

Metabolisme metadon terutama dilakukan oleh enzim hati yaitu isoform sitokrom P450 (enzim CYP450). Obat-obat yang menginduksi aktivitas enzim ini akan mempercepat metabolisme metadon, mempercepat durasi dari menurunkan kadar metadon dalam darah sehingga mempercepat gejala putus zat. Inhibitor CYP450 sebaliknya dapat memperlambat metabolisme metadon, meningkatkan kadar metadon dalam plasma dan memperpanjang durasi efek ini (Sweetman et al, 2007).

Toksitas dan kematian dapat terjadi pada interaksi antara metadon dan obat lain, yaitu:

1. Sedatif lain: Kombinasi metadon dan obat-obat sedatif lainnya, termasuk opioid, alkohol, benzodiazepin, antidepresan trisiklik, dan antihistamin dapat menyebabkan kefatalan.

2. Opioid antagonis : Efek metadon berlawanan atau dihambat oleh naltrekson dan nalokson
3. *Buphrenorphine*: Pasien yang menggunakan 40 mg metadon atau lebih setiap hari dapat mengalami gejala putus zat jika diberikan bersama dengan *buphrenorphine*. Perpindahan dari metadon dosis tinggi ke *buphrenorphine* telah diteliti oleh beberapa pusat penelitian, tapi saat ini yang direkomendasikan adalah pasien yang menerima metadon tidak berpindah ke *buphrenorphine* tanpa penurunan dosis dibawah 40 mg/hari.
4. Opioid agonis: Konsumsi opioid lain saat menerima metadon akan mempengaruhi efek farmakodinamik metadon dan menyebabkan overdosis serta kematian.
5. Penghambat dan penginduksi enzim hati: Metadon dimetabolisme oleh sistem enzim sitokrom P450_{3A4}. Obat-obat yang menginduksi sistem ini akan mempercepat metabolisme metadon dan mempercepat gejala putus zat, sedangkan pada penghambat sitokrom P450 dapat memperlambat metabolisme metadon dan menyebabkan overdosis. Konsultasi yang khusus diperlukan jika obat yang diberikan pada pasien penerima metadon mempengaruhi sitokrom P450. Contoh obat penghambat enzim hati, diantaranya: ketokonazol, dan isoniazid, sedangkan obat penginduksi diantaranya: rifampisin, carbamazepin, fenitoin, nevirapin serta efavirenz (NSW, 2006).

2.2.9. Dosis

- a. Terapi nyeri: antara 2,5-10 mg dengan interval 3-8 jam bergantung pada tipe nyeri. Rentang yang digunakan, biasanya antara 5-10 mg setiap 6-8 jam, disesuaikan dengan respon yang dihasilkan. Metadon dikonsumsi per oral atau injeksi subkutan maupun intramuskuler, dan bila dibutuhkan perulangan injeksi maka rute intramuskuler lebih dipilih daripada rute subkutan.
- b. Ketergantungan opioid: Metadon hidroklorida dengan konsentrasi 1 mg/ml digunakan pada pasien dengan ketergantungan opioid (Sweetman et al, 2007).

2.2.10. Efek Samping

Metadon memiliki efek yang lebih panjang dari morfin dan secara cepat terakumulasi dengan dosis yang berulang, sehingga menghasilkan efek depresi pernafasan yang relatif lebih tinggi daripada morfin walaupun efek sedatif yang dihasilkan lebih rendah. Terdapat resiko kematian dari toksisitas metadon selama 2 minggu pertama pasien menjalani terapi (Sweetman et al, 2007).

2.3 Terapi Rumatan Metadon

Terapi rumatan metadon telah diperkenalkan oleh Dole dan Nyswander untuk menghilangkan gejala putus zat heroin pada pasien ketergantungan opioid hampir 40 tahun yang lalu (Jamieson et al, 2002).

Estimasi pengguna heroin di Amerika Serikat menurut laporan IOM (*Institute of Medicine*) 500.000 sampai 1.000.000 orang atau lebih, tapi hanya 18-36% dari pengguna heroin yang mengikuti terapi rumatan metadon. Terapi rumatan metadon menurut review IOM dan *National Institute of Health*, dikenal sebagai terapi yang paling efektif pada penanganan ketergantungan heroin (Joseph H, Stancliff S, dan Langrod J, 2000).

Terapi metadon umumnya hanya diselenggarakan pada rumah sakit/klinik khusus (misalnya pada klinik rumatan metadon). Program terapi khusus ini menawarkan obat opioid sintetik kerja jangka panjang metadon dengan dosis yang cukup untuk mencegah gejala putus zat opioid, memblokir efek penggunaan opioid ilegal dan menurunkan kebutuhan opioid (NIH, 2009).

2.3.1. Keefektifan terapi rumatan metadon

a. Angka kematian yang menurun

Pasien dalam terapi rumatan metadon selama 1 tahun hanya menghasilkan 1% kematian dibandingkan dengan pasien yang tidak mengikuti terapi ini kurang dari 1 tahun sebesar 8% (Zanis DA dan Woody GE, 1998).

b. Penyebaran HIV

Pasien yang tidak mengikuti terapi rumatan metadon pada pengamatan selama 18 bulan, memiliki peluang lebih besar terinfeksi HIV daripada pasien yang mengikuti terapi rumatan metadon (Metzger DS et al, 1993).

- c. Penyebaran virus HCV
Penelitian sebelumnya mengindikasikan bahwa penasun yang menjalani program terapi rumatan metadon dan tidak mengonsumsi obat-obat lain serta alkohol, dapat terhindar dari infeksi HCV (Novick DM, 2000).
- d. Angka kriminalitas yang menurun
Angka kriminalitas pasien ketergantungan narkotik menurun dari 35% menjadi 9% setelah menjalani terapi metadon selama 30 hari (Bell et al, 1995 dalam Ward J, Mattick P, dan Hall W, 1998).
- e. Penggunaan obat-obat ilegal yang menurun
Penelitian hasil keluaran terapi ketergantungan obat pada pasien terapi rumatan metadon, memperlihatkan bahwa adanya penurunan penggunaan obat heroin ilegal dari 89% menjadi 28% (Hubbard et al, 1997).
- f. Memperbaiki fungsi sosial dan kualitas hidup
Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa 12 dari 17 pasien yang menggunakan terapi metadon selama kurang lebih 2 tahun tidak kembali menggunakan obat lain. Sepuluh orang diantaranya kembali bekerja dan dua orang lainnya dapat kembali melanjutkan pendidikannya (Gunne LM dan Gonbladh L, 1981). Kualitas hidup mengalami perbaikan setelah pasien 1 tahun menjalani terapi (Dazord et al, 1998).
- h. Menurunkan perilaku injeksi
Terapi rumatan metadon dapat menurunkan kebiasaan injeksi, sebesar 36% pada bulan pertama terapi (Ball JC et al, 1988).

2.3.2. Resiko Terapi Rumatan Metadon

- a. Overdosis pada fase induksi
Metadon diketahui dapat bersifat fatal terhadap individu yang tidak toleran terhadap dosis dalam terapi rumatan metadon, sehingga sangat penting untuk memastikan bahwa pasien tidak mengonsumsi dosis lebih dari yang diresepkan, khususnya pada awal menjalani terapi.

- b. Kecelakaan berupa keracunan pada anak-anak
Metadon sebaiknya dihindarkan dari jangkauan anak-anak pada pemberian *take home doses*.
- c. Penyimpangan terhadap dosis yang diterima
Pemberian *take home doses* sebaiknya hanya diperuntukkan pada pasien-pasien yang memiliki respon baik terhadap terapi untuk menghindari penyimpangan terhadap dosis yang diterima pasien (Ward J, Hall W dan Mattick RP, 1999).

2.3.3. Fase dalam terapi rumatan metadon

- a. Fase induksi (0-2 minggu)
Dosis awal yang dianjurkan adalah 15-30 mg untuk tiga hari pertama. Kematian sering terjadi bila menggunakan dosis awal yang melebihi 40 mg. Pasien harus diobservasi 45 menit setelah pemberian dosis awal untuk memantau tanda-tanda toksisitas atau gejala putus obat. Dosis akan dimodifikasi sesuai dengan keadaan, jika terdapat intoksikasi atau gejala putus obat berat.
- b. Fase stabilisasi (2-6 minggu)
Fase stabilisasi bertujuan untuk menaikkan perlahan-lahan dosis dari dosis awal sehingga memasuki fase rumatan. Pada fase ini risiko intoksikasi dan *overdosis* cukup tinggi pada 10-14 hari pertama. Dosis yang direkomendasikan digunakan dalam fase stabilisasi adalah dosis awal dinaikkan 5-10 mg tiap 3-5 hari. Hal ini bertujuan untuk melihat efek dari dosis yang sedang diberikan. Total kenaikan dosis tiap minggu tidak boleh lebih 30 mg, namun apabila pasien masih menggunakan heroin maka dosis metadon perlu ditingkatkan. Kadar metadon dalam darah akan terus meningkat selama 5 hari setelah dosis awal atau penambahan dosis. Waktu paruh metadon cukup panjang yaitu 24 jam, sehingga bila dilakukan penambahan dosis setiap hari akan berbahaya akibat akumulasi dosis, sehingga penambahan dosis dilakukan setiap 3-5 hari.

c. Fase Rumatan (> 6 minggu)

Dosis rumatan rata-rata adalah 60-120 mg per hari. Dosis rumatan harus dipantau dan disesuaikan setiap hari secara teratur tergantung dari keadaan pasien. Selain itu banyak pengaruh sosial lainnya yang menjadi pertimbangan penyesuaian dosis. Fase ini dapat berjalan selama bertahun-tahun sampai perilaku stabil, baik dalam bidang pekerjaan, emosi dan kehidupan sosial (The College of Physicians and Surgeons of Ontario, 2005).

2.3.4. Penelitian terapi rumatan metadon di Indonesia

Penelitian di Indonesia, menyatakan bahwa umumnya pasien metadon mendapatkan dukungan dari keluarga. Pasien merasa bahwa dengan menggunakan metadon hidupnya menjadi lebih normal, sebagian lainnya juga merasa bahwa hubungan dengan keluarga menjadi lebih dekat dan lebih baik (Puspita WHA, 2008).

Penelitian tahun 2008, menyebutkan bahwa Program Terapi Rumatan Metadon (PTRM) dinilai efektif, dengan kriteria pasien yang *drop out* pada tahun I yang kurang dari 45% (standar Depkes) dan 30% pasien sudah memiliki kegiatan tetap (bekerja/sekolah) serta kondisi kesehatan pasien yang makin membaik menurut hasil pemeriksaan medis. Tetapi program ini dinilai tidak efektif, karena lebih dari 30% pasien masih menggunakan opiat dilihat dari pemeriksaan urin yang dilakukan sewaktu-waktu (Subagyo DS, 2008).

Berdasarkan penelitian pada 100 kasus dalam rentang waktu 2004-2005 terhadap terapi rumatan metadon di RSKO Jakarta dan RS Sanglah Bali, menyatakan adanya perbaikan kualitas hidup dari segi fisik, psikologi, hubungan sosial dan lingkungan, penurunan angka kriminalitas, penurunan tingkat depresi serta perbaikan kembali ke anggota masyarakat pada pasien yang menerima terapi rumatan metadon (KPAN, 2002).

2.4. Interaksi Antiretroviral (ARV) dan Metadon

Obat-obat ARV diketahui dapat mempengaruhi kebutuhan dosis metadon pada pasien rumatan metadon. Interaksi tersebut disebabkan karena metadon dan obat-obat ARV dimetabolisme oleh enzim yang sama yaitu enzim CYP_{3A4}. Penelitian

yang dilakukan *University of British Columbia* di Vancouver dan Kanada serta Pusat Kesehatan Masyarakat di Victoria menyatakan bahwa median peningkatan dosis metadon sebesar 20 mg/hari dari dosis awalnya pada pasien yang mendapat terapi nevirapin, dengan 32 dari 37 pasien membutuhkan peningkatan dosis per hari, dan 7,5 mg/hari pada pasien yang menerima efavirenz, dengan 11 dari 18 pasien membutuhkan peningkatan dosis per hari. Tidak ada peserta penerima kedua jenis obat ini yang mengurangi dosis metadonnya (Tossonian et al, 2007).

Konsumsi metadon meningkatkan *Area Under Curve (AUC)* zidovudin sebesar 40%, walaupun zidovudin tidak mempengaruhi konsentrasi metadon. Metadon mengganggu efek ini melalui penghambatan reaksi glukuronidasi dan melalui penurunan klirens ginjal zidovudin. Penilaian klinis peningkatan AUC zidovudin tidak terlihat pada pasien yang menerima metadon, walaupun efek samping zidovudin berhubungan dengan dosis (Schwartz et al, 1992).

Metadon menurunkan *Area Under Curve (AUC)* stavudin sebanyak 18% dan konsentrasi maksimum (*C max*) mencapai 39%, tapi angka ini tidak berpengaruh terhadap penilaian klinis (Stazsweski et al, 1998).

Tujuh pasien yang menerima nevirapin mengalami gejala putus zat akibat metadon, sehingga kemudian ada yang berhenti menggunakan nevirapin atau meningkatkan dosis metadonnya. Dosis metadon yang dibutuhkan rata-rata meningkat 45% sehubungan dengan gejala putus zat yang diderita pasien pada pasien terapi rumatan metadon yang telah mencapai dosis rumatan dan kemudian mulai menggunakan nevirapin (Stazsweski et al, 1998). Penelitian tahun 1999, menyatakan bahwa 4 dari 5 pasien yang diamati memperlihatkan gejala putus zat sehingga membutuhkan peningkatan dosis metadon rata-rata sebesar 35,0% (dengan rentang antara 22,5-50%) setelah mengkonsumsi nevirapin (Otero et al, 1999).

Penelitian retrospektif sebelumnya, menyatakan bahwa pemberian inisiasi efavirenz juga mengharuskan peningkatan dosis pada kebanyakan pasien. Penelitian tersebut, memasukkan sembilan pasien yang sudah mencapai fase rumatan diamati setelah diberikan terapi ARV. Tujuh dari sembilan pasien tersebut menggunakan efavirenz termasuk regimennya, dan enam dari pasien

tersebut memperlihatkan peningkatan dosis metadon untuk merespon gejala putus zat dari efavirenz (Clarke et al, 2001).

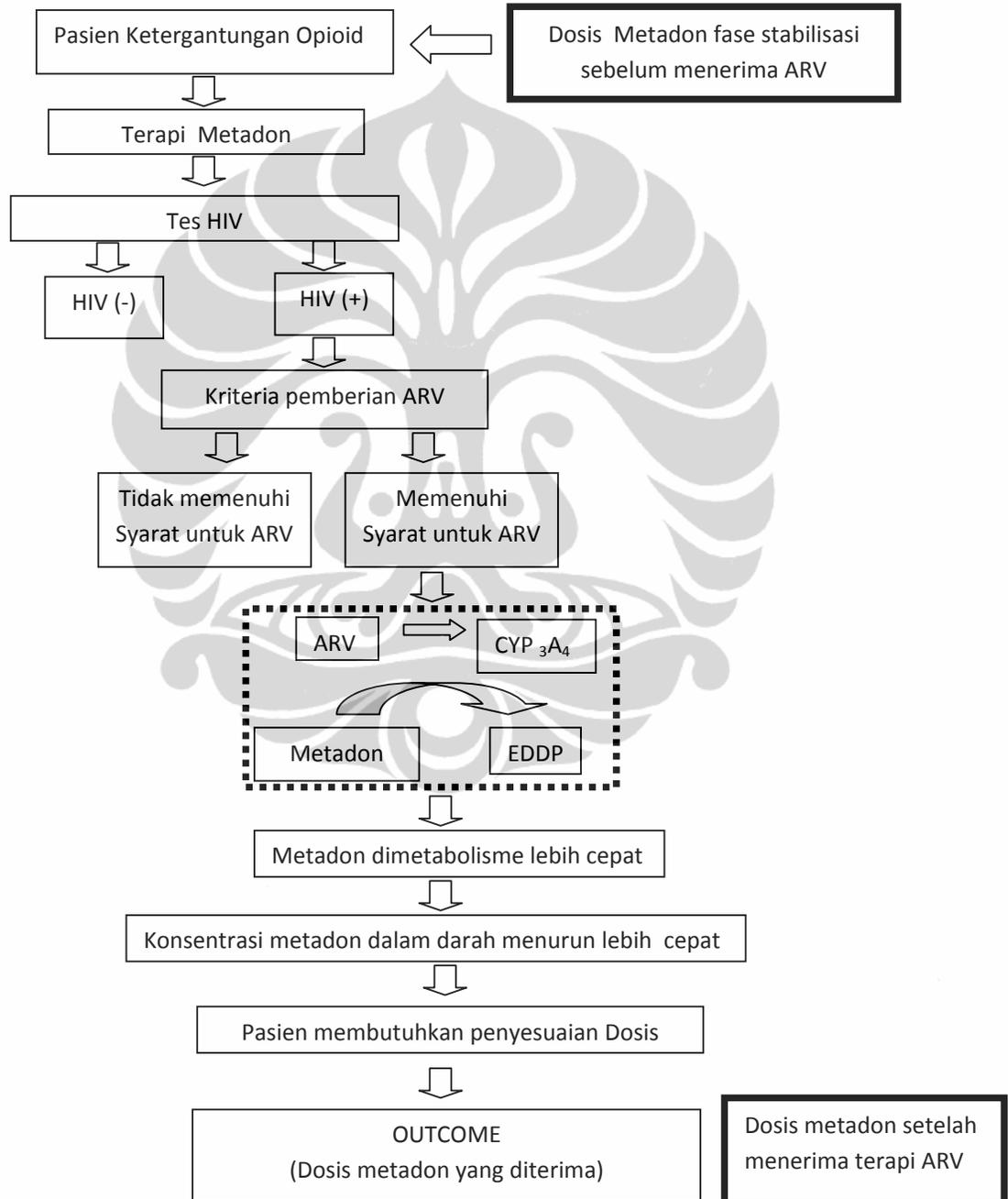
Pemberian nevirapin 1x200 mg/hari selama 7 hari pada pasien rumatan metadon yang dosisnya sudah stabil, *Area Under Curve (AUC)* dan konsentrasi maksimal (*C max*) metadon menurun menjadi 63,3% dan 55,2%, serta dosis metadon selama penelitian rata-rata meningkat 20,0% (Arroyo et al, 2007).



BAB 3
METODE PENELITIAN

3.1. Kerangka Teori, Kerangka konsep, Hipotesa dan Definisi Operasional

3.1.1. Kerangka Teori

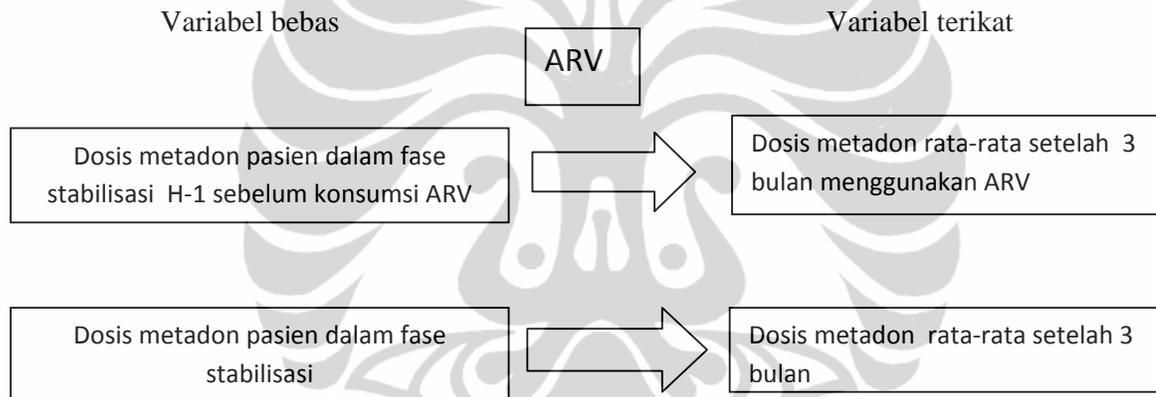


3.1.2. Kerangka Konsep

3.1.2. Kuantitatif

Dilakukan pengamatan terhadap dosis metadon yang diterima pasien di tahap fase stabilisasi (4 minggu setelah mulai terapi metadon) pada H-1 sebelum mendapatkan ARV dan dosis metadon rata-rata setelah 3 bulan menerima ARV.

Dilakukan pengamatan terhadap dosis metadon pasien non ARV setelah mencapai fase stabilisasi (4 minggu setelah mulai terapi metadon) hingga 3 bulan berikutnya, yang kemudian dibandingkan dengan dosis pasien metadon yang mengkonsumsi ARV.



3.1.2. Kualitatif

Dilakukan pengambilan data primer berupa wawancara terhadap pasien terapi rumatan metadon yang telah menerima terapi ARV kurang lebih 2 tahun.

3.1.3. Hipotesa

1. Terdapat perbedaan antara dosis metadon pada pasien sebelum menerima ARV dan dosis rata-rata setelah 3 bulan menerima ARV.
2. Terdapat perbedaan antara dosis metadon pada pasien yang menggunakan ARV dan yang tidak menggunakan ARV.

3.1.4. Definisi Operasional

a. Usia pasien

Adalah usia pasien berdasarkan data yang tercantum dalam rekam medik.

Skala: Ordinal

- | | |
|----------------|--------------------|
| 1. 18–24 tahun | 3. 31–38 tahun |
| 2. 25–30 tahun | 4. \geq 38 tahun |

b. Pendidikan

Adalah jenjang pendidikan terakhir yang berhasil diselesaikan pasien berdasarkan data yang tercantum dalam rekam medik.

Skala: Nominal

- | | |
|--------|---------------------|
| 1. SD | 3. SMU |
| 2. SMP | 4. Perguruan Tinggi |

c. Pekerjaan

Adalah kegiatan utama yang dilakukan pasien sehari-hari berdasarkan data yang tercantum dalam rekam medik.

Skala: Nominal

- | | |
|------------------|--------------|
| 1. Bekerja | 3. Mahasiswa |
| 2. Tidak bekerja | |

d. Tempat Tinggal

Adalah tempat tinggal pasien berdasarkan data yang tercantum dalam rekam medik.

Skala: Nominal

- | | |
|--------------------|------------------|
| 1. Jakarta Selatan | 4. Jakarta Utara |
| 2. Jakarta Pusat | 5. Jakarta Timur |
| 3. Jakarta Barat | 6. Luar Jakarta |

e. Status pernikahan

Adalah status pernikahan pasien sesuai hukum agama dan hukum Negara berdasarkan data yang tercantum dalam rekam medik.

Skala: Nominal

1. Menikah
2. Belum menikah

f. ARV

Adalah kombinasi ARV lini pertama untuk menghambat replikasi HIV yang diterima pasien HIV/AIDS selama perawatan.

Skala : Nominal

1. Duviral + Neviral
2. Hiviral+ Stavudin+ Efavirenz
3. Hiviral + Stavudin +Neviral

g. Waktu rumatan

Adalah waktu yang dibutuhkan pasien untuk mencapai dosis rumatan

Skala: Ordinal

- | | |
|-------------------------------|-------------------------------|
| 1. < 3 minggu | 3. \geq 6 minggu—< 9 minggu |
| 2. \geq 3 minggu—< 6 minggu | 4. \geq 9 minggu—12 minggu |

h. Dosis rumatan

Adalah dosis metadon yang paling lama diterima selama 3 bulan terapi setelah 3 bulan mengkonsumsi ARV.

i. Dosis metadon rata-rata

Adalah dosis metadon rata-rata setelah 3 bulan mengkonsumsi ARV

j. Dosis metadon sesudah

Adalah dosis metadon yang terakhir diterima selama 3 bulan mengkonsumsi ARV

3.2. Desain Penelitian

3.2.1. Kuantitatif

Desain penelitian yang dilakukan adalah studi potong lintang. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif dari data sekunder dengan memantau rekam medik semua pasien terdaftar di klinik metadon yang menerima terapi ARV saat menjalani terapi rumatan metadon dan dari Januari 2003 sampai Desember 2009.

3.2.2. Kualitatif

Desain penelitian yang dilakukan adalah studi potong lintang. Pengambilan data dilakukan dari data primer dengan mewawancarai pasien yang terdaftar di klinik metadon yang telah menerima terapi ARV selama kurang lebih 2 tahun.

3.3. Waktu dan Tempat

Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2009-Maret 2010, pada pasien yang menerima terapi ARV saat menjalani terapi rumatan metadon. Tempat penelitian dilaksanakan di Rumah Sakit Ketergantungan Obat Jakarta dan RSUP Fatmawati yang memiliki pelayanan terapi NAPZA dan ARV.

3.4. Populasi dan Sampel

Populasi dalam penelitian ini adalah semua data dosis metadon pasien dalam terapi metadon di Rumah Sakit Ketergantungan Obat Cibubur dan Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati yang terdaftar dari Januari 2003-Desember 2009.

Sampel dalam penelitian ini adalah semua data dosis metadon pasien yang menerima ARV dalam terapi metadon di Rumah Sakit Ketergantungan Obat Cibubur dan Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati yang terdaftar dari Januari 2003-Desember 2009, yang memenuhi kriteria inklusi.

3.5. Kriteria inklusi dan eksklusi

3.5.1. Kriteria inklusi

1. Data dosis metadon pasien dewasa dalam terapi rumatan metadon pada fase stabilisasi dan terdaftar pada periode Januari 2003 sampai Desember 2009.
2. Semua data dosis metadon pasien dewasa dalam terapi rumatan metadon yang kemudian mendapat terapi ARV pada fase stabilisasi dan terdaftar pada periode Januari 2003 sampai Desember 2009.

3.5.2. Kriteria eksklusi, meliputi data dosis metadon dari:

1. Pasien HIV/AIDS yang menggunakan ARV sebelum terapi metadon
2. Pasien HIV/AIDS yang menggunakan ARV sebelum terapi rumatan metadon mencapai fase stabilisasi.
3. Pasien yang menggunakan obat ARV selain lini pertama
4. Pasien yang mendapat terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) dan ARV secara bersamaan
5. Wanita hamil dan menyusui.

3.6. Pengumpulan Data

3.6.1. Kuantitatif

Pengumpulan data dilakukan di RSKO Jakarta dan RSUP Fatmawati. Pengumpulan data dilakukan dari data rekam medik pasien yang menerima terapi ARV saat menjalani terapi rumatan metadon pada tahun 2003-2009 dan disalin dalam lembar pengumpul data (Lampiran 2).

Durasi pengobatan dihitung berdasarkan kunjungan rutin pasien ke klinik dengan asumsi pasien mengambil obat ARV yang diresepkan dan meminum obat ARV sesuai regimen.

Data yang dikumpulkan berupa:

1. Data demografi, meliputi: no rekam medis, nama, usia, pendidikan, pekerjaan, tempat tinggal, serta status pernikahan pasien.
2. Data pengobatan, meliputi: kombinasi ARV, dosis metadon yang diterima dan obat-obat lain yang digunakan selama terapi. Data dosis yang dikumpulkan dalam penelitian ini data dosis metadon H-1 sebelum mengkonsumsi ARV, dosis metadon rata-rata setelah 3 bulan mengkonsumsi ARV, dosis metadon sesudah mengkonsumsi ARV setelah 3 bulan.
3. Data Laboratorium, meliputi hasil pemeriksaan CD₄.

3.6.2. Kualitatif

Pengumpulan data dilakukan dengan mewawancarai pasien terapi rumatan metadon yang telah menerima ARV selama kurang lebih 2 tahun dengan menggunakan pedoman wawancara (lihat lampiran 8).

3.7. Pengolahan dan Analisis Data

3.7.1. Pengolahan data dilakukan dengan Alat uji statistic SPSS versi 13.0 dengan tahap:

Editing : Dilakukan dengan memeriksa ulang kelengkapan pengisian data

Coding : Mengelompokkan/memberi kode dari data yang diperoleh, setiap data dimasukkan dalam file sesuai karakteristiknya kemudian diberi tanda pada file untuk masing-masing kelompok.

Entry data : Kegiatan memasukkan data dalam program komputer sesuai dengan format dalam file tersebut.

Cleaning : Membersihkan data dengan mengecek kembali data yang sudah dimasukkan ke dalam program, membandingkan dengan standar penelitian. Hal ini agar seluruh data yang masuk dapat diolah dan siap untuk dianalisa.

3.7.2. Analisis Data

3.7.2.1. Statistika Deskriptif

Statistika Deskriptif ini digunakan untuk mendapat gambaran hasil penelitian melalui besarnya proporsi tentang karakteristik pasien yang menerima terapi ARV saat menjalani terapi metadon (Usia, pendidikan, pekerjaan, tempat tinggal, status pernikahan), kombinasi ARV yang digunakan serta waktu rumatan.

3.7.2.2. Statistika Non Parametrik

Statistika Non Parametrik ini digunakan untuk membandingkan dosis metadon sebelum mengkonsumsi ARV dengan dosis metadon setelah 3 bulan mengkonsumsi ARV dan juga untuk membandingkan dosis metadon antara kelompok perlakuan (pasien yang mengkonsumsi ARV) dengan kelompok kontrol (pasien yang tidak mengkonsumsi ARV).

3.7.2.3. Analisis varian satu arah

Analisis varian satu arah ini digunakan sebagai analisis lanjutan dalam membandingkan persentase kenaikan dosis terhadap tiap-tiap kombinasi ARV.

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Kuantitatif

4.1.1. Sampel Penelitian

Berdasarkan data yang diperoleh dari data rekam medik pasien pada klinik PTRM RSKO Jakarta dan RSUP Fatmawati diketahui bahwa pasien PTRM yang mengkonsumsi ARV dan terdaftar sejak tanggal 3 Maret 2003 hingga 31 Desember 2009 sebanyak 72 orang yang terdiri dari 69 orang laki-laki (95,83%) dan perempuan 3 orang (4,17%). Lima orang drop out (6,94%) sebelum mencapai 3 bulan setelah konsumsi ARV (1 orang absen pada hari ke-5 selama 3 hari setelah konsumsi ARV dimulai, 1 orang hanya menggunakan ARV selama 1 minggu, 1 orang meninggal pada hari ke-10 memulai terapi ARV, 1 orang meninggal pada hari ke-35 memulai terapi ARV, dan 1 orang pindah ke terapi kodein setelah hari ke-35 memulai terapi ARV). Dua orang (2,78%) merupakan pasien klinik PTRM yang berasal dari pindahan PTRM lain dan telah menggunakan ARV yang kemudian melanjutkan terapinya di RSKO. Tujuh orang (9,72%) menggunakan ARV dan OAT secara bersamaan, 17 orang (23,61%) menggunakan ARV terlebih dahulu sebelum mengkonsumsi metadon, 5 orang (6,94%) menggunakan ARV sebelum mencapai fase stabilisasi, dan 1 orang (1,39%) merupakan wanita hamil yang menggunakan ARV hanya sebagai bagian dari program pencegahan penyebaran virus dari ibu ke anak sehingga tidak diikutsertakan dalam penelitian ini. Pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah total pasien yang terdaftar dan menggunakan ARV setelah mencapai fase stabilisasi (setelah 4 minggu menjalani terapi metadon) dari tanggal 3 Maret 2003 hingga 31 Desember 2009 dihitung selama 3 bulan setelah menerima terapi ARV. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 35 pasien. (lihat tabel 4.1)

Tabel 4.1. Jumlah sampel pasien metadon yang mengkonsumsi ARV

No	Sampel	Jumlah	Persentase (n=72)
1.	Kriteria Inklusi	35	48,61
2.	Kriteria eksklusi		
	a. DO sebelum 3 bulan	5	6,94
	b. Pasien pindahan yang melanjutkan terapi	2	2,78
	c. Menggunakan ARV dan OAT secara bersamaan	7	9,72
	d. Menggunakan ARV terlebih dahulu daripada metadon	17	23,61
	e. Menggunakan ARV sebelum mencapai fase stabilisasi	5	6,94
	f. Wanita hamil yang mengkonsumsi ARV sebagai PMTCT	1	1,39
	Total	72	100,00

4.1.2. Statistika Deskriptif (lihat lampiran 5)

4.1.2.1. Karakteristik Demografik

a. Usia pasien

Penelitian tahun 2001, menyebutkan bahwa usia rata-rata pasien metadon yang mengkonsumsi ARV adalah 35 tahun dengan rentang 24-45 tahun (Clarke et al, 2001), kemudian di tahun berikutnya ditemukan bahwa median usia pasien metadon yang menggunakan 3 kombinasi obat ARV adalah 48 tahun, sedangkan pada usia pasien metadon yang tidak menggunakan 3 kombinasi ARV adalah 42 tahun dengan rentang usia masing-masing antara 18-65 tahun (Akerle et al, 2002), dan dua tahun berikutnya didapatkan bahwa median usia pasien adalah 39 tahun dengan rentang antara 37-45 tahun (Lucas GM et al, 2004). Pada penelitian di tahun 2006 didapatkan bahwa median usia pasien metadon yang menggunakan ARV adalah 45 tahun dengan rentang usia 39-48 tahun (Lucas GM et al, 2004), pada penelitian di tahun yang sama ditemukan bahwa median usia pasien adalah 37 tahun dengan rentang 32-41 tahun (Berenguer J et al, 2006), dan di tahun berikutnya didapatkan bahwa median usia pasien metadon yang menggunakan ARV adalah 44 tahun dengan rentang 38-50 tahun (Lucas GM et al, 2007), walaupun pada penelitian di

tahun yang sama disebutkan bahwa median usia pasien adalah 36 tahun dengan rentang antara 28-42 tahun (Arroyo et al, 2007). Penelitian tahun 2008, mendapati bahwa median usia pasien metadon yang mengkonsumsi ARV adalah 36 tahun dengan rentang 33-39 tahun (Roux P et al, 2008), sedangkan pada penelitian ini mayoritas usia pasien metadon yang mengkonsumsi ARV adalah berada diantara rentang usia 25-31 tahun dengan persentase mencapai 65,7%.

Berdasarkan data Mabes Polri, pengguna opioid di Indonesia terus meningkat sejak tahun 1998 dengan peningkatan sebesar 90% per tahun, dan mayoritas berada pada rentang usia 20-24 tahun. Dapat disimpulkan bahwa, usia pasien saat masuk terapi rumatan metadon di Indonesia relatif lebih muda dibandingkan dengan negara lain yang telah lebih lama bermasalah dengan penggunaan heroin suntik (BNN, 2005).

b. Pendidikan

Pasien metadon yang mengkonsumsi ARV dan memiliki ijazah SMU mencapai 76% (1184 pasien dari 1558 pasien yang diteliti) pada penelitian tahun 2008 (Roux et al, 2008), hasil ini tidak berbeda pada penelitian ini yang menyatakan bahwa pendidikan terakhir pasien yang tertinggi persentasenya adalah SMU (60,0%) diikuti oleh Perguruan Tinggi (25,7%), SMP (11,4%) dan SD (2,9%). Indikasi adanya penggunaan Napza pada remaja antara lain prestasi akademik yang menurun dan seringnya membolos sekolah, sehingga mengakibatkan remaja tersebut hanya dapat menyelesaikan pendidikan sampai tingkat menengah saja, dan hanya sebagian kecil yang mampu melanjutkan ke jenjang pendidikan tinggi (Colondam V, 2007).

c. Pekerjaan

Penelitian ini menyatakan bahwa pasien metadon yang mengkonsumsi ARV dan bekerja mencapai 60,0%, yang tidak bekerja mencapai 37,1% dan yang masih berstatus sebagai mahasiswa sebesar 2,9%, berbeda dengan penelitian sebelumnya yang mendapati bahwa persentase pasien metadon yang mengkonsumsi ARV mayoritas tidak bekerja 64% (997 pasien dari 1558 pasien yang diteliti) (Roux et al, 2008). Hasil diatas menunjukkan bahwa pasien terapi rumatan metadon yang menjalani terapi ARV berada dalam

kondisi cukup sehat dan mampu menjalankan aktivitasnya dengan baik. Pasien HIV/AIDS yang patuh minum obat dan rajin periksa ke dokter, kesehatannya dapat terjaga dengan baik sehingga masih dapat bekerja. Sebaliknya, pada pasien yang kurang peduli terhadap penyakitnya menyebabkan kondisi fisiknya menurun, sehingga pasien tidak dapat bekerja (Rahmadini Y, 2007).

Karakteristik Demografik dapat dilihat pada tabel 4.2 dibawah ini:

Tabel 4.2. Karakteristik demografik

Variabel Demografik		Persentase (n= 35)
Usia		
	18-24	28,6 (10)
	25-31	65,7 (23)
	32-38	5,7 (2)
	≥39	0,0
Pendidikan		
	SD	2,9 (1)
	SMP	11,4(4)
	SMU	60,0(21)
	PT	25,7(9)
Pekerjaan		
	Bekerja	60,0(21)
	Tidak bekerja	37,1 (13)
	Mahasiswa	2,9 (1)
Domisili		
	Jakarta Selatan	31,4 (11)
	Pusat	14,3 (5)
	Barat	8,6 (3)
	Utara	2,9 (1)
	Timur	20,0 (7)
	Luar jakarta	22,9 (8)
Status Marital		
	Menikah	51,4 (18)
	Belum menikah	48,6 (17)

d. Tempat Tinggal

Persentase tempat tinggal pasien yang tertinggi pada penelitian ini adalah di Jakarta Selatan (31,4%), karena RSUP Fatmawati berada di Jakarta Selatan dan sebagian besar pasien dalam penelitian ini merupakan pasien RSUP Fatmawati. Selain alasan diatas juga diketahui bahwa, RSKO dan RSUP Fatmawati termasuk dalam rumah sakit rujukan yang memiliki sarana laboratorium yang memadai untuk pemeriksaan HIV/AIDS dan adanya klinisi yang *concern* terhadap pengidap AIDS.

e. Status pernikahan

Status pernikahan pasien yang tertinggi adalah yang sudah menikah (51,4%) dibandingkan dengan yang belum menikah (48,6 %).

4.1.2.2. Kombinasi ARV(lihat tabel 4.3)

Kombinasi ARV yang mayoritas digunakan adalah Duviral dan Neviral (80,0%), diikuti oleh kombinasi Efavirenz, Hiviral dan Stavudin (14,3%), serta kombinasi Neviral, Hiviral dan Stavudin (5,7%).

Tabel 4.3. Kombinasi ARV

Kombinasi ARV	Jumlah	Persentase(n=35)
Duviral + Neviral	28	80,0
Efavirenz+ Hiviral+ Stavudin	5	14,3
Neviral+ Hiviral+ Stavudin	2	5,7

4.1.2.3. Waktu rumatan (lihat tabel 4.4)

Persentase waktu yang dibutuhkan untuk mencapai dosis rumatan adalah antara ≥ 6 minggu - <9 minggu (37,1%), antara ≥ 3 minggu - <6 minggu (34,3%), <3 minggu (20,0%), dan antara ≥ 9 minggu - 12 minggu (8,6%).

Tabel 4.4. Waktu yang dibutuhkan untuk mencapai rumatan

Waktu yang dibutuhkan mencapai dosis rumatan	Jumlah	Persentase (n=35)
< 3 minggu	7	20,0
≥ 3 minggu - < 6 minggu	12	34,3
≥ 6 minggu - < 9 minggu	13	37,1
≥ 9 minggu - 12 minggu	3	8,6

Sebagian besar pasien dalam penelitian ini (37,1%) membutuhkan waktu pencapaian dosis rumatan antara ≥ 6 minggu - < 9 minggu. Dosis dapat bervariasi antara satu pasien dan pasien lainnya dan tidak semua pasien akan mengalami gejala putus zat, sehingga selanjutnya diharapkan untuk mengamati secara jelas semua pasien yang mengalami gejala putus zat pada hari keempat mereka memulai terapi ARV. Dosis metadon sebaiknya ditingkatkan secara cepat sebesar 10 mg tiap 2-3 hari hingga gejala tersebut hilang, jika gejala putus zat terjadi. Proses induksi dari isoenzim P450 pada metabolisme metadon terjadi lebih lambat, umumnya membutuhkan waktu 10-21 hari untuk terlihat secara klinik. Waktu tersebut adalah waktu yang dibutuhkan pada umumnya, tapi gejala putus zat dapat terjadi setiap hari pada inisiasi *inducer* kuat seperti efavirenz atau pada timbulnya gejala selama beberapa minggu setelah inisiasi inhibitor sitokrom (Bruce RD et al, 2006).

Penurunan AUC metadon sebesar 60% akan terjadi pada awal terapi, yaitu pada periode 2-3 minggu setelah konsumsi efavirenz sehingga sebaiknya dilakukan peningkatan dosis metadon sebesar 10 mg (Clarke SM et al, 2001). Review interaksi obat antara metadon dan ARV tahun 2000 menyatakan bahwa, kenaikan dosis 20 mg dapat diberikan pada pasien program rumatan metadon yang sudah mencapai dosis stabil jika terdapat tanda-tanda gejala zat dan interaksi terhadap obat-obat lain (Gourevitch MN dan Friedland GH, 2000).

4.1.3. Statistika Non Parametrik (lihat lampiran 6)

4.1.3.1. Perbedaan antara dosis metadon sebelum mengkonsumsi ARV dengan dosis rata-rata metadon setelah 3 bulan mengkonsumsi ARV dengan uji komparasi satu sampel berpasangan

Metadon dimetabolisme di hati oleh sistem sitokrom P450. Dua sitokrom isoenzim P450 bekerja utama dalam hal ini, yaitu CYP_{3A4} dan CYP_{2D6}. Adanya variasi tambahan dalam jumlah CYP_{3A4} antar individu (sampai 17 kali-nya) menyebabkan adanya perbedaan antara dosis metadon dan konsentrasi metadon dalam plasma yang berbeda antar individu (Kristensen K, Christensen CB, dan Christrup LL, 1995).

Tabel 4.5. Distribusi rata-rata dosis metadon sebelum dan sesudah 3 bulan mengonsumsi ARV

No	Dosis metadon	
	H-1 sebelum mengonsumsi ARV	rata-rata setelah 3 bulan mengonsumsi ARV
1	60,0	97,5
2	55,0	141,0
3	70,0	84,6
4	55,0	130,6
5	85,0	97,4
6	55,0	68,1
7	45,0	55,4
8	120,0	127,2
9	150,0	194,8
10	75,0	102,9
11	45,0	141,6
12	95,0	164,0
13	20,0	73,7
14	55,0	123,1
15	70,0	85,6
16	25,0	80,3
17	70,0	135,8
18	40,0	109,6
19	70,0	148,5
20	70,0	103,8
21	55,0	107,9
22	40,0	82,8
23	100,0	100,0
24	85,0	158,4
25	50,0	69,2
26	45,0	115,8
27	60,0	114,7
28	45,0	106,8
29	105,0	150,0
30	60,0	60,0
31	60,0	79,1
32	65,0	67,7
33	80,0	116,6
34	55,0	70,1
35	80,0	136,5
Rata-rata	65,4 ± 19,2	93,4 ± 29,4
Kisaran	20,0-150,0	55,4-194,8

Nevirapin merupakan *inducer* dari CYP_{3A4} yang menyebabkan penurunan jumlah obat-obat yang dimetabolisme oleh kelompok sitokrom P450. Nevirapin juga dimetabolisme oleh CYP_{3A4}, sedangkan efavirenz dapat menginduksi maupun menghambat CYP_{3A4} (Gourevitch MN dan Friedland GH, 2000). Interaksi antara metadon dan obat-obat penginduksi CYP_{3A4} menyebabkan peningkatan proses metabolisme sehingga kadar metadon akan menurun lebih cepat, dan diketahui bahwa interaksi antara nevirapin dan metadon menyebabkan kadar AUC metadon menurun sebesar 63,3%, *C max* metadon turun sebesar 55,2% dan menyebabkan meningkatnya kebutuhan dosis metadon sebesar 19,46% (Arroyo et al, 2007). Kebutuhan dosis metadon meningkat sebesar rata-rata 22% dengan rentang peningkatan dosis antara 15-30 mg karena adanya interaksi antara efavirenz dan metadon menyebabkan AUC metadon turun >50% (Clarke et al, 2001). Sesuai dengan kedua penelitian diatas, maka dari uji Wilcoxon yang dilakukan pada penelitian ini, antara dosis metadon sebelum dan dosis rata-rata 3 bulan setelah konsumsi ARV didapat bahwa antara kedua dosis tersebut terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,00$).

4.1.3.2. Perbedaan antara dosis metadon pasien ARV dengan pasien non ARV menggunakan uji komparasi dua sampel bebas.

Uji *Mann Whitney* pada penelitian ini dilakukan untuk dapat melihat pengaruh ARV dengan lebih jelas, karena penelitian sebelumnya hanya mencakup dosis metadon sebelum mengkonsumsi ARV dan setelah mengkonsumsi ARV. Penelitian ini menemukan adanya perbedaan bermakna antara dosis metadon kelompok perlakuan (pasien ARV) dengan kelompok kontrol (pasien non ARV) ($p= 0,00$)

Tabel 4.6. Distribusi rata-rata dosis metadon antara 2 kelompok

No	Dosis metadon	
	rata2 setelah 3 bulan mengkonsumsi ARV	rata2 setelah 3 bulan dalam terapi metadon
1	97,5	70,2
2	141,0	99,4
3	84,6	97,2
4	130,6	72,7
5	97,4	89,4
6	68,1	63,0
7	55,4	75,0
8	127,2	79,6
9	194,8	76,6
10	102,9	80,4
11	141,6	79,7
12	164,0	70,0
13	73,7	112,6
14	123,1	60,0
15	85,6	87,2
16	80,3	68,1
17	135,8	70,1
18	109,6	105,2
19	148,5	70,2
20	103,8	82,7
21	107,9	85,0
22	82,8	91,6
23	100,0	80,1
24	158,4	68,1
25	69,2	69,39
26	115,8	69,1
27	114,7	72,0
28	106,8	67,8
29	150,0	63,6
30	60,0	86,5
31	79,1	84,7
32	67,7	66,7
33	116,6	89,6
34	70,0	63,8
35	136,5	66,1
Rata-rata	93,4 ± 29,4	78,1 ± 12,7
Kisaran	55,4-194,8	60,0-112,6

4.1.4. Analisis varian satu arah (Lihat Lampiran 7)

Perbandingan antara Persentase kenaikan dosis metadon terhadap jenis kombinasi ARV yang digunakan dengan menggunakan uji perbandingan berganda.

Penelitian tahun 2007, menyebutkan bahwa pasien yang sudah stabil dosis metadonnya dan kemudian diberi nevirapin, maka dosis metadonnya rata-rata akan meningkat sebesar 19,46% (Arroyo et al, 2007), dan pada 2001 ditemukan bahwa dosis metadon rata-rata meningkat secara signifikan sebesar 22,00% pada pasien yang dosis metadonnya sudah stabil setelah mengkonsumsi efavirenz (Clarke et al, 2001). Penelitian ini menemukan bahwa rata-rata persentase kenaikan dosis antara dosis sebelum konsumsi ARV dengan dosis rumatan pada kombinasi Duviral+Neviral adalah sebesar 55,9% (n=28), kombinasi Neviral+Hiviral+Stavudin adalah 67,5% (n=2), dan kombinasi Efavirenz+Hiviral+Stavudin adalah 66,0% (n=5), walaupun belum pernah ada yang meneliti seberapa besar persentase rata-rata peningkatan dosis metadon pada obat ARV yang dikombinasi. Penelitian ini juga menemukan bahwa kombinasi ARV yang menyebabkan peningkatan dosis metadon paling rendah adalah kombinasi Duviral+Neviral (55,9%).

4.2. Kualitatif

Penelitian kualitatif digunakan untuk mendukung hasil penelitian kuantitatif sehingga dapat diketahui masalah-masalah yang timbul sejak pasien mengkonsumsi ARV pada saat menjalani terapi rumatan metadon hingga tercapai dosis rumatan. Secara khusus, untuk mengetahui masalah yang terjadi sebelum dan sesudah pasien mencapai dosis rumatan. Hasil penelitian kuantitatif ini ditampilkan dalam bentuk analisis tema (lihat lampiran 11).

1. Hasil CD4 pada saat pertama kali memulai ARV

Sebagian partisipan menyatakan bahwa mereka memutuskan menggunakan ARV setelah menerima hasil CD₄ mereka dibawah 100, namun sebagian lainnya mulai mengkonsumsi ARV setelah mereka menerima hasil CD₄ antara

100-200. Hasil ini sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan oleh *DHHS Guidelines & IAS-USA Guidelines* yang menyatakan bahwa pasien dalam stadium I atau II, dengan jumlah CD₄ <200 sel/mm³ tanpa memperhatikan gejala klinik merupakan indikasi pemberian ARV (Johns GB MD, 2006).

2. Keputusan menjalani terapi ARV pada saat terapi rumatan metadon

Hampir seluruh partisipan menyegerakan untuk menjalani terapi ARV (kurang/sama dengan 2 minggu setelah dianjurkan minum ARV), hal ini karena adanya pemberitahuan tentang manfaat ARV dari dokter, adanya keinginan partisipan untuk sembuh, maupun partisipan sendiri yang merasa keadaan tubuhnya melemah karena gejala klinis yang mulai timbul.

“.....Dokter ngasih tahu tentang manfaat ARV dan kata dokter saya bisa sembuh kalo minum ARV secara teratur....” (P2)

“Saya merasa bahwa CD4 saya sudah sangat kecil” (P4)

“Dua minggu setelah itu, karena saya merasa nge-drop dan merasa bahwa berat badan saya menurun dengan drastis”(P5)

“Saya mau minum ARV baru setelah 6 bulan dari waktu yang telah ditetapkan dokter, itu juga karena saya sakit kulit yang gak sembuh-sembuh....” (P6)

Satu partisipan mengaku sudah mendapatkan penjelasan dari dokter tentang manfaat ARV. Review tahun 2000 menyatakan bahwa peran penting dokter dalam memberikan gambaran tentang keberhasilan terapi ARV sangat berpengaruh terhadap kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat (Knowlton et al, 2006), dan pelayanan yang terkoordinasi antara dokter ahli HIV dan dokter ahli metadon dapat meminimalkan gejala putus zat yang berpotensi negatif terhadap ketidak patuhan terapi ARV atau kembali menggunakan opioid ilegal. Pasien sebaiknya telah diberitahu tentang kemungkinan terjadinya gejala putus zat, sehingga mereka dapat memberitahukan pada dokter jika terjadi gejala tersebut (Bruce RD et al, 2006).

Satu partisipan lainnya, menyatakan bahwa dirinya memutuskan untuk menjalani terapi ARV setelah merasa bahwa keadaan tubuhnya melemah, baik

berupa penurunan berat badan yang drastis maupun timbulnya gejala klinis berupa sakit kulit yang tidak kunjung sembuh. Telah diketahui bahwa saat CD4 turun hingga $<200 \text{ sel/mm}^3$ maka akan terdapat peningkatan resiko infeksi oportunistik (Brunton L, 2007).

3. Gejala awal yang dialami saat awal menggunakan kedua terapi (ARV dan metadon)

Partisipan yang tidak merasakan gejala putus zat dan perasaan yang gelisah hanya satu orang. Gejala putus zat dirasakan kurang dari 2 minggu setelah mulai konsumsi ARV. Dua partisipan yang tidak merasakan susah tidur. Keringat yang berlebihan dirasakan oleh semua partisipan. Sedangkan efek mual, muntah dan sugesti yang mulai muncul kembali hanya dirasakan oleh sebagian partisipan.

“Saya merasa sakit di seluruh badan, jadi rasanya dosis metadon yang saya minum berkurang sampai $\frac{1}{2}$ -nya. Rasa ini muncul selama 3 hari setelah mulai minum ARV. Waktu itu, baru bisa tidur jam 3 pagi. Tapi setelah 3 bulan, jenis ARV-nya diganti dan sehabis diganti saya merasa lebih enak ...” (P2)

“Saya merasa sakau selama 1 minggu-an ...” (P4)

“Saya masih merasa dosis saya kurang saat awal-awal minum ARV, jadi saya ada rasa ingin pakai putau lagi. Akhirnya, saya pakai putau lagi waktu itu $\frac{1}{2}$ g per hari...” (P6)

Hampir semua partisipan pada awal terapi ARV merasakan gejala putus zat. Gejala putus zat umumnya berupa perasaan gelisah, sulit tidur, keringat yang berlebihan, mual dan muntah (White J et al, 2004). Interaksi antar obat yang menghasilkan penurunan kadar metadon ketika dikonsumsi bersama dengan nevirapin, akan membuat pasien mengalami gejala putus zat saat mengkombinasi ARV dengan metadon (Tashima et al, 1999). Tujuh pasien yang mengkonsumsi nevirapin mengalami gejala putus zat sehingga diantara mereka ada yang tidak melanjutkan konsumsi nevirapin atau meningkatkan dosis metadonnya dengan rata-rata kenaikan dosis metadon sebesar 45% untuk mengatasi gejala putus zat yang diderita (Staszweski et al, 1998). Gejala putus zat pada pasien rumatan metadon terjadi kira-kira 1 minggu setelah

konsumsi nevirapin, dengan rata-rata penurunan AUC (*Area Under Curve*) metadon sebesar 46% selama 3 minggu (Clarke et al, 2001).

Penyesuaian dosis diperlukan ketika metadon diberikan bersama dengan nevirapin, tapi karena banyaknya variabel yang mempengaruhi pasien maka penyesuaian dosis bergantung terhadap kebutuhan pasien secara individu (Stocker et al, 2004).

Gejala neurologis dengan intensitas sedang hingga tinggi digambarkan dapat terjadi pada hampir $\frac{1}{4}$ pasien yang menerima efavirenz. Gejala tersebut termasuk pusing, sakit kepala, *insomnia* (susah tidur), gangguan konsentrasi dan mimpi buruk. Gejala ini biasanya dimulai selama 1-2 hari pertama dalam terapi, dan umumnya berhenti setelah 2-4 minggu setelahnya (Adkins JC dan Noble S, 1998). Penelitian tahun 2001, menyebutkan bahwa lima dari 11 pasien mengaku mengalami gejala neurologis ringan sampai sedang, walaupun mereka tidak secara konsisten menyebutkan apakah gejala yang mereka rasakan adalah gejala neurologis atau gejala putus zat, tetapi gejala ini dimulai antara hari 1-5 dan berhenti secara bersamaan pada hari ke-14 (Clarke et al, 2001).

Pasien yang menerima kombinasi antara metadon dan zidovudin sebaiknya dimonitor terhadap toksisitas zidovudin seperti mual, muntah dan sakit kepala, walaupun implikasi secara klinis tidak begitu jelas, hal ini disebabkan karena adanya interaksi antara metadon dan Zidovudin akan menghambat glukuronidasi dari Zidovudin, sehingga menurunkan klirens ginjal Zidovudin (McCance-Katz et al, 1998).

4. Konseling mengenai interaksi metadon dan ARV

Seluruh partisipan mengaku telah mendapatkan konseling mengenai interaksi metadon dan ARV saat akan memulai terapi ARV, sehingga mereka sudah mengetahui bahwa dosis metadon mereka akan meningkat akibat interaksi antara kedua terapi tersebut. Komunikasi antara dokter ahli HIV dan dokter ahli metadon dapat sangat membantu pasien terhadap pelayanan yang diberikan sehingga interaksi antara kedua obat tersebut dapat teratasi dengan baik, dan diskusi tentang interaksi antara metadon dan antiretroviral (misalnya bahwa antiretroviral menghabiskan metadon) antara pasien dan dokter

merupakan bagian terpenting dalam mengintervensi pasien untuk tetap patuh dalam mengkonsumsi ARV (Arroyo et al, 2007).

5. Respon dokter dalam meningkatkan dosis saat menerima keluhan pasien

Tiga partisipan menyatakan bahwa dokter langsung menaikkan dosis saat mereka mengeluh dosis sudah tidak mencukupi. Dua partisipan lainnya menyatakan bahwa dokter hanya menaikkan dosis setiap 2 hari sekali. Satu partisipan lainnya mengaku naik dosis setelah 3 hari kemudian karena saat itu masih menerima *take home doses*.

“ ...Dosis boleh naik tiap 2 hari sekali aja, walaupun ada keluhan disuruh nunggu sampai 2 hari ...” (P5)

“Naik dosisnya setelah 3 hari ada keluhan, karena saat itu saya ambil metadon secara THD oleh ibu saya, dan saat itu saya masih bekerja. Padahal, jika mau naik dosis yang harus konsul adalah saya sendiri...”(P3)

Tanpa adanya respon yang baik dari dokter dalam menanggapi keluhan gejala putus zat pasien metadon yang harus mengkonsumsi ARV, maka pasien tersebut dapat mengimplementasikan keluhannya dengan cara yang salah, seperti kembali menggunakan heroin atau berhenti mengkonsumsi ARV sehingga kedua terapi tidak berjalan efektif dan terdapat kemungkinan timbulnya resistensi ARV (Richardson L, 1998). Para dokter yang mendengarkan keluhan-keluhan pasien dengan penuh perhatian umumnya dapat membangun kepercayaan yang tinggi dalam hubungan antara dokter dan pasiennya (Gourevitch MN dan Friendland GH, 2000), sehingga penting sekali bagi para dokter untuk memberikan perhatian lebih terhadap pasien-pasien ketergantungan obat yang terinfeksi HIV dan kemudian diharuskan mengkonsumsi ARV dan dokter sebaiknya juga mengerti bagaimana mengidentifikasi pasien yang mengalami gejala putus zat dan bagaimana untuk menanganinya secara tepat untuk menghindari toksisitas atau penggunaan kembali obat-obat ilegal (Knowlton et al, 2006).

Dokter sebaiknya tidak perlu enggan untuk menyarankan perubahan dosis farmakoterapi opioid, walaupun belum ada data tentang interaksi spesifik antar obat karena adanya perbedaan yang besar antara subyek yang satu

dengan yang lain. Sehingga, selanjutnya diharapkan untuk mengamati secara jelas semua pasien yang mengalami gejala putus zat pada hari ke-4 mereka memulai terapi ARV. Dosis metadon sebaiknya secara cepat ditingkatkan sebesar 10 mg tiap 2-3 hari hingga gejala putus zat hilang (Bruce RD et al, 2006).

6. Peningkatan dosis metadon yang diberikan oleh dokter

Sebagian partisipan menyatakan bahwa kenaikan dosis yang lebih sering diberikan adalah 10 mg, walaupun mereka juga pernah menerima kenaikan dosis sebesar 5 mg. Dua partisipan lainnya menyatakan bahwa kenaikan dosis bergantung pada siapa dokter yang sedang memberikan konsultasi saat partisipan tersebut minta kenaikan dosis, dan 1 partisipan lain menyatakan hanya menerima kenaikan dosis sebesar 5 mg. Dua partisipan lainnya menyatakan bahwa kenaikan dosis bergantung pada siapa dokter yang sedang memberikan konsultasi saat partisipan tersebut meminta kenaikan dosis.

“Dosis saya naik kadang 10 mg, kadang 2,5 mg. Tapi yang lebih sering ya 2,5 mg. Itu tergantung siapa dokter yang ada...klo dokter-nya dr. X dikasih cuma 2,5 mg, tapi kalo dr. Y, dr. Z, dan dr. W bisa dikasih naik 10 mg....” (P5)

Review tahun 2000 menyatakan bahwa peningkatan dosis metadon yang dapat dilakukan sebaiknya sebesar 10 mg dan jika terdapat tanda-tanda gejala putus zat serta terjadi interaksi terhadap obat-obat lain pada pasien program rumatan metadon yang sudah mencapai dosis stabil, maka kenaikan dosis yang dapat diberikan adalah 20 mg (Gourevitch dan Friedland, 2000).

7. Frekuensi kenaikan dosis yang diberikan dokter sejak awal konsumsi hingga saat ini

Sebagian partisipan menyatakan bahwa frekuensi kenaikan dosis yang diterima hingga saat diwawancara berada diantara 8-10 kali, sebagian yang lain menyatakan bahwa frekuensinya mencapai lebih dari 10 kali.

“Kira-kira naik dosis udah 8 kali, dari dosis awal yang hanya 50 mg, sekarang dosis sudah 97,5 mg” (P4)

Penelitian tentang frekuensi peningkatan dosis metadon dalam mencapai dosis yang cukup pada pasien yang menerima terapi ARV saat menjalani terapi rumatan metadon belum pernah dilakukan, namun dosis dapat bervariasi antara pasien yang satu dengan pasien lainnya, karena diketahui bahwa faktor genetik dan lingkungan dapat mempengaruhi kerja enzim CYP_{3A4} dalam memetabolisme metadon, sehingga dapat menghasilkan variasi antar individu terhadap dosis metadon yang dibutuhkan. Konsentrasi dari metadon aktif dapat bervariasi secara berbeda walaupun tidak terdapat interaksi dengan zat-zat lain pada pasien yang mengkonsumsi dosis metadon yang sama dengan berat badan yang dianggap sama (Eap et al, 2002).

8. Keluhan gejala putus zat yang dirasakan pasien hingga saat ini

“Tidur saya masih terbangun–bangun dan sering keluar keringat yang sangat banyak....” (P1)

Gejala putus zat masih dirasakan oleh satu partisipan saat diwawancara. Hal ini berbeda dengan review tahun 2000, yang menyebutkan bahwa penundaan timbulnya gejala selama terjadinya interaksi antar obat dapat sangat bervariasi. Penghambatan enzim sitokrom P450 dapat terjadi sama seperti saat awal terjadinya penghambatan terhadap obat, yang kemudian berhubungan dengan gejala yang timbul selanjutnya (Gourevitch MN dan Friedland GH, 2000). Proses induksi dan peningkatan produksi isoenzim P450 berlangsung sangat panjang, tapi biasanya berada di antara 10-21 hari. Waktu tersebut adalah waktu yang dibutuhkan pada umumnya, tapi gejala putus zat dapat terjadi setiap hari pada inisiasi *inducer* kuat seperti efavirenz atau selama beberapa minggu setelah inisiasi inhibitor sitokrom, seperti rifampisin (Knowlton et al, 2006). Review tahun 2000 juga menyatakan bahwa pasien yang mengkonsumsi metadon dengan regimen ARV yang stabil sangat tidak mungkin masih mengeluh kekurangan dosis setelah 1 bulan atau lebih mengkonsumsi kedua terapi (Gourevitch MN dan Friedland GH, 2000). Penurunan AUC metadon sebesar 60% berada pada awal terapi

yaitu pada periode 2-3 minggu setelah konsumsi efavirenz (Clarke et al, 2001).

9. Kepuasan pasien terhadap dosis yang diterima

“Saya memang masih merasa sakau, tapi tidak berani minta naik dosis karena takut kalo dosis terlalu tinggi nanti sakaunya tinggi juga....” (P1)

“.....Saya malas konsul aja, karena saya biasa datang pagi biar gak sakau duluan abis minum ARV sebelumnya, tapi pagi-pagi dokternya belum ada yang datang. Padahal, kalo mau konsul belum boleh minum metadon... “ (P6)

Empat partisipan sudah merasa cukup dengan dosis yang diterima, tetapi dua orang lainnya tidak. Besarnya dosis dan kepuasan terhadap terapi sangat mempengaruhi retensi pasien (lamanya waktu bertahan pasien dalam terapi) (Villafranca et al, 2005).

10. Perkiraan dosis yang diterima dimana pasien merasa nyaman

Dosis lebih kecil dari 100 mg sudah dirasakan cukup oleh satu partisipan. Empat partisipan lain menyatakan bahwa mereka merasa cukup dengan dosis antara 100–200 mg, sedangkan satu partisipan lain merasa dosis yang cukup adalah diatas 200 mg. Pasien-pasien penerima dosis yang tidak mencukupi akan merasa tidak puas terhadap terapi yang diterima, sehingga memperkecil retensi atau pasien tersebut tidak melanjutkan terapi (Villafranca et al, 2005).

11. Keefektifan ARV dalam meningkatkan nilai CD₄

Tiga orang partisipan menyatakan bahwa hasil CD₄ mereka meningkat setelah mengkonsumsi ARV. Dua orang partisipan menyatakan mereka belum kembali melakukan pemeriksaan CD₄, karena terkait biaya yang harus dikeluarkan dan satu partisipan lainnya mengaku lupa terhadap hasil CD₄ yang diterima.

“.....Hasil CD₄ terakhir saya 179, padahal saat ditetapkan minum ARV cuma 79. Hasil CD₄ ini dicapai setelah saya mengkonsumsi ARV selama 4 bulan....”(P3)

“ ...CD₄ terakhir 259 dari awalnya cuma 113, hasil itu diterima setelah 5 bulan saya minum ARV...” (P5)

“ Terakhir periksa CD₄ 6 bulan yang lalu, hasilnya 123, setelah saya minum ARV selama 5 bulan”(P6)

Jumlah sel CD₄ merupakan ukuran yang penting terhadap fungsi imun pasien dan berkurangnya jumlah sel-sel ini berhubungan kuat dengan keparahan infeksi dan resiko perkembangan AIDS (Harrison et al, 1997). Penelitian tahun 2006, menemukan bahwa 32% pasien metadon yang menjalani terapi ARV dapat mencapai jumlah RNA HIV <400 kopi/ml dan menghasilkan median peningkatan nilai CD₄ sebesar 21 sel/mm³ (Lucas et al, 2007).

12. Penggunaan alkohol selama mengikuti kedua terapi (ARV dan metadon)

“...Saya minum alkohol kalo lagi pengen aja, kira-kira 1 minggu 1-2 kali...”(P4)

“ ...Alkohol masih minum kalo lagi nongkrong aja, kira-kira 1 minggu 1 kali ...”(P5)

“Saya masih minum alkohol kalo lagi ada masalah aja, paling cuma 2-3 gelas ...”(P6)

Sebagian partisipan mengaku masih mengkonsumsi alkohol hingga saat ini. Satu partisipan mengaku minum alkohol hanya jika sedang ada masalah, satu partisipan mengaku minum alkohol jika sedang bersama-sama dengan teman-teman, satu partisipan lainnya mengkonsumsi alkohol hanya jika partisipan tersebut merasa ada keinginan untuk mengkonsumsi. Sebagian partisipan lainnya mengaku tidak mengkonsumsi alkohol sama sekali. Para peminum alkohol hanya memiliki kepatuhan 50-60% dalam mengkonsumsi ARV bila dibandingkan dengan kelompok yang tidak mengkonsumsi alkohol/ kelompok yang hanya meminum alkohol relatif sedikit (Hendershot et al,

2009) Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara konsumsi alkohol dengan kadar metadon yang menurun dalam darah (Oliver P, Forrest R, dan Keen J, 2007).

13. Penggunaan obat dan zat-zat lain selama mengikuti kedua terapi (ARV dan metadon)

“ ...Saya minum alprazolam tidak setiap hari, hanya 4 hari sekali tapi sudah 2 bulan ini sudah tidak minum itu lagi...” (P1)

“ ...Saat awal-awal minum ARV karena saya merasa sakit di seluruh badan jadi baru bisa tidur jam 3 pagi, saya dikasih Piroksikam oleh saudara saya yang dokter supaya saya bisa tidur. Tapi, obat itu cuma diminum 3 hari aja...” (P2)

“ ...Saya masih minum obat tidur sampai sekarang, obat campuran herbal dan CTM tapi cuma tiap 2 hari sekali, ganti-gantian aja antara dua obat itu ...”(P5)

“...Saya masih minum alprazolam 4 tablet per hari, dan saya bisa minum obat itu setiap hari dalam 1 minggu kalo alprazolam-nya lagi ada ...” (P6)

Satu partisipan mengaku masih mengkonsumsi alprazolam hingga 4 tablet per hari dan partisipan tersebut bisa mengkonsumsi alprazolam (golongan benzodiazepin) setiap hari dalam satu minggu. Satu partisipan lainnya, mengaku masih mengkonsumsi alprazolam tiap 4 hari sekali, namun partisipan tersebut sudah tidak lagi mengkonsumsi obat tersebut dalam 2 bulan terakhir.

Terdapat interaksi yang merugikan antara obat ARV dan zat-zat tambahan yang bersifat ilegal dan dapat secara langsung berhubungan dengan konsekuensi klinis yang serius. Para dokter sebaiknya memberikan pemahaman pada pasien tentang interaksi-interaksi ini untuk menghindari penurunan efikasi ARV dan peningkatan resiko toksisitas dari obat-obat lain tersebut, dan interaksi antara alprazolam dan efavirenz dapat meningkatkan konsentrasi antar keduanya serta menempatkan pasien dalam resiko toksisitas

seperti timbulnya sedasi yang kuat dan depresi pernafasan (Antoniou T dan Tseng LI, 2002).

Benzodiazepin umumnya digunakan oleh beberapa orang untuk meningkatkan efek dari obat-obat sedatif lain seperti opioid dan alkohol atau untuk mempercepat kerja dari obat-obat yang memiliki efek stimulan, seperti ekstasi atau kokain, padahal benzodiazepin dapat menimbulkan efek berupa depresi pernafasan pada pasien dengan penyakit paru. Terdapat peningkatan resiko overdosis ketika benzodiazepin dikombinasi dengan sedatif lain, seperti alkohol/barbiturat, atau dengan obat-obat yang mengandung kodein/obat-obat opioid lain. Resiko terhadap ketergantungan benzodiazepin dapat meningkat jika benzodiazepin dikonsumsi secara terus menerus selama lebih dari beberapa bulan, khususnya saat dikonsumsi dengan dosis yang lebih tinggi

dari dosis normal. Pasien yang mengkonsumsi benzodiazepin dapat menghasilkan toleransi terhadap efek yang dihasilkan yang membutuhkan jumlah dan dosis yang lebih tinggi untuk menimbulkan intensitas efek yang sama seperti saat mereka pertama kali mengkonsumsi obat (CAMH, 2003).

Penelitian di Israel, disebutkan bahwa dari 196 pasien yang mengikuti MMT (*Methadone Maintenance Treatment*) selama kurang lebih 1 tahun dan diantaranya merupakan pengonsumsi benzodiazepin, maka pasien pengonsumsi benzodiazepin ditemukan lebih beresiko untuk menjadi pecandu lebih dari 1 macam obat (*cannabis*, heroin dan kokain), dan dosis metadon yang mereka konsumsi lebih tinggi daripada pasien yang bukan pengonsumsi benzodiazepin (Bleich et al, 2002), dan ditemukan bahwa terdapat kecenderungan mengkonsumsi kokain dan amfetamin selama 1 bulan terakhir pada pengguna benzodiazepin dalam terapi metadon (Drake S, Swift W, Hall W dan Ross M, 1993). Pasien metadon yang juga mengkonsumsi benzodiazepin secara reguler juga memperlihatkan komorbiditas psikiatrik yang lebih signifikan, dengan menyalahgunakan alkohol serta obat-obat psikoaktif lainnya secara signifikan dan menerima dosis metadon per hari yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien

metadon yang mengkonsumsi benzodiazepin hanya berdasarkan resep dokter (Meiler et al, 2005).

Penggunaan lebih dari satu obat seringkali terjadi pada pasien MMT dan kondisi ini seharusnya dapat diatasi dengan baik agar dapat mengoptimalkan efek terapi dari MMT itu sendiri. Kasus overdosis akibat metadon yang disebabkan oleh penggunaan kombinasi antara metadon dan benzodiazepin adalah sebesar 54% dan secara keseluruhan terdapat 80% kematian yang berhubungan dengan metadon akibat dari penggunaan satu atau lebih obat-obat lain (Dipiro et al, 2008).

Satu partisipan lainnya, mengaku mengkonsumsi antihistamin dan campuran obat herbal yang memiliki indikasi untuk meningkatkan kualitas tidur. Konsumsi kedua obat ini digunakan oleh partisipan, untuk mengurangi gejala putus zat berupa susah tidur, karena dosis metadon yang diterima dirasakan belum cukup. Antihistamin dapat memperlihatkan efek sedatif dan termasuk dalam obat generik yang dapat diperuntukkan sebagai obat dalam mengatasi susah tidur. Obat ini efektif pada terapi *insomnia* ringan dan secara umum aman digunakan (Dipiro et al, 2008), namun obat ini dapat menyebabkan kantuk sepanjang hari dan tidak direkomendasikan untuk dikonsumsi secara terus-menerus karena juga dapat menimbulkan efek toleransi (Wafford KA dan Ebert B,2008).

Satu partisipan yang lain mengaku sempat mengkonsumsi piroksikam (golongan NSAIDs) selama 3 hari pada awal terapi ARV untuk mengatasi gejala putus zat yang diderita berupa rasa nyeri pada seluruh tubuh. NSAIDs digunakan pada terapi nyeri ringan sampai sedang, karena memiliki efek analgesik. Obat ini mencegah pembentukan prostaglandin yang menghasilkan respon pada saraf *noxious*, sehingga dapat menurunkan *impulse* nyeri yang diterima oleh SSP. Penggunaan piroksikam (analgesik non opioid) dan metadon (analgesik opioid) secara bersamaan dapat menghasilkan efek analgesik yang sangat tinggi, sehingga dapat mengatasi gejala putus zat yang diderita partisipan tersebut (Dipiro et al, 2008).

14. Penggunaan vitamin, suplemen makanan serta susu selama mengikuti kedua terapi (ARV & metadon)

“ ...Dulu sempet minum produk herbal bentuk jus, kira-kira 2 bulan pas awal-awal tapi sekarang udah nggak lagi soalnya harganya mahal banget....”(P3)

“Saya minum vitamin B kompleks kalo lagi inget aja, bisa setiap hari selama 2 minggu per bulan ...” (P6)

“Saya minum susu baru belakangan ini aja, untuk jaga tulang supaya gak keropos”(P3)

“ Saya minum susu tiap pagi ...” (P4)

“ Saya minum susu satu gelas tiap hari ...” (P6)

Satu partisipan mengaku mengkonsumsi 2 macam suplemen makanan dan 1 jenis herbal sejak awal mengkonsumsi hingga saat diwawancara. Suplemen makanan menghasilkan perlindungan jangka pendek dan dapat berfungsi sebagai sumber energi yang bermanfaat dalam membantu pasien untuk tetap produktif atau kembali berproduktif (Caldwell R, Huddle J, dan Luma J, 2005). Partisipan lainnya, menyatakan bahwa sempat mengkonsumsi produk herbal berbentuk jus pada 2 bulan pertama mengkonsumsi ARV namun sekarang tidak lagi karena terkait biaya. Interaksi yang terjadi antara ARV, metadon dan produk herbal belum diketahui, karena umumnya kandungan zat aktif serta dosis yang tepat dalam produk herbal tidak diketahui secara detail.

Dua partisipan yang lain menyatakan bahwa mereka hanya mengkonsumsi suplemen makanan yang diresepkan oleh dokter. Suplemen makanan yang diberikan tersebut, berindikasi memperbaiki fungsi hati sehubungan dengan kemungkinan menurunnya fungsi hati akibat penggunaan obat-obat ARV dan metadon secara bersamaan. Satu partisipan lain, menyatakan mengkonsumsi vitamin B kompleks setiap hari selama 2 minggu per bulan walaupun tidak rutin sepenuhnya atau hanya jika pasien tersebut ingat. Vitamin B kompleks pada pasien HIV/AIDS dapat digunakan untuk

menurunkan kolesterol, menurunkan tingkat depresi dan stress yang umumnya diderita pasien HIV/AIDS, mencegah terjadinya asidosis laktat yang disebabkan oleh obat-obat ARV serta meningkatkan sistem kekebalan tubuh (Lyons L, 2000). Hampir semua partisipan mengkonsumsi susu, karena diketahui hanya satu partisipan yang mengaku tidak minum susu. Asupan gizi yang cukup akan memperbaiki absorpsi dan toleransi terhadap ARV, serta dapat membantu dalam memperbaiki status kesehatan dan kualitas hidup pasien HIV (Raiten DJ, Grinspoon S, Arpadi S, 2005; Kotler et al, 1990).

4.3. Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan rancangan *cross sectional* secara retrospektif, sehingga analisis hubungan sebab akibat tidak cukup kuat. Selain itu, data yang dikumpulkan merupakan data sekunder, sehingga validitas data sangat ditentukan oleh kelengkapan pencatatan yang dilakukan oleh klinisi dan tim medis, dan tidak dapat dilakukan pengawasan kepatuhan minum obat. Hal lain yang menjadi keterbatasan akibat metode retrospektif adalah tidak terdapatnya catatan mengenai kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi ARV, dan tidak dapat dilakukan pemantauan secara prospektif mengenai gejala klinis infeksi oportunistik pasien. Jumlah sampel yang diteliti hanya sedikit, karena keterbatasan data sehingga data yang dapat dianalisis adalah 35 orang yang seluruhnya adalah laki-laki, sehingga hasil tidak bisa secara umum diterapkan pada wanita. Penelitian ini hanya menganalisis perubahan data dosis metadon selama 3 bulan.

4.4. Kelebihan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian pertama di Indonesia yang mengungkapkan adanya pengaruh ARV lini pertama terhadap dosis metadon.

Penggabungan antara penelitian kuantitatif dan kualitatif, dimana penelitian kualitatif mendukung hasil penelitian kuantitatif.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- a. Dosis metadon sebelum mengonsumsi ARV (rentang dosis 20,0-150,0 mg) berbeda nyata dengan dosis rata-rata setelah 3 bulan mengonsumsi ARV (rentang dosis 55,4-194,8 mg) ($p=0,00$).
- b. Dosis metadon pada kelompok pasien yang mengonsumsi ARV (rentang dosis 55,4-194,8 mg) berbeda nyata dengan kelompok pasien yang tidak mengonsumsi ARV (rentang dosis 60,0-112,8 mg) ($p=0,00$).
- c. Sebagian besar pasien (37,1%) membutuhkan waktu pencapaian dosis rumatan antara 6 minggu hingga <9 minggu.
- d. Berdasarkan wawancara diketahui bahwa pada saat memulai terapi ARV partisipan mengaku mengalami keluhan putus zat sehingga membutuhkan penyesuaian dosis metadon. Penyesuaian dosis dilakukan antara 8 hingga lebih dari 10 kali. Partisipan mengaku puas terhadap dosis terakhir yang diterima (90,0-220,0 mg) walaupun sebagian dari mereka yang diwawancara mengaku masih menggunakan alkohol, obat penenang dan obat-obat lain.

5.2. Saran

- a. Perlu pendokumentasian yang lebih baik rekam medis pasien yang menerima ARV saat menjalani terapi rumatan metadon.
- b. Perlu diadakan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih banyak dan mencakup baik jenis kelamin laki-laki maupun perempuan.
- c. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat dijalankan secara prospektif dan dengan jangka waktu pengamatan yang lebih panjang.
- d. Perlu ditingkatkannya fungsi pengawas minum obat pasien dan kartu kontrol jadwal minum obat yang diperiksa secara berkala oleh petugas kesehatan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adkins JC dan Noble S. (1998). *Efavirenz*. [Abstrak]. *Drugs*: 56: 1055- 1064
- Akerele EO, Levin F., Nunes E., Brady R., and Kleber H. (2002). *Effects of HIV Triple therapy on Methadone Levels*. *The American Journal on Addiction*: 11: 308-14.
- Anderson PO, Knoben JE, Troutman WG. (2002). *Handbook of Clinical Drug Data*. McGrawHill.
- Anonim (2010). Didownload dari http://www.hivandyou.com/images/hiv_biology.gif tanggal 9 Mei 2010
- Antonioniou T, and Tseng LI.(2002). *Interactions Between Recreational Drugs and Antiretroviral Agents*. [Abstrak]. *The Ann Pharmacother*: 36: 1598-1613.
- Arnsten JH, Li X, Mizuno Y, Knowlton AR, Gourevitch MN, Handley K, Knight KR and Metsch LR. (2007). *Factors Associated with Antiretroviral Therapy Adherence and Medication Errors among HIV-infected Injection Drug Users*. *J Acquir Immune Defic Syndr*: 46 (Suppl 2), Nov, pp. S64-S71.
- Arroyo E,Valenzuela B, Portilla J, Climent-Grana E,Perez-Ruivo JJ, Merino Z. (2007). *Pharmacokinetics of methadone in HIV-infected patients receiving Nevirapine once daily*. *Eur J Clin Pharmacol*. Jul 63(7): 669-75.
- Ball JC, Lange WR, Myers CP, Friedman SR. (1988). *Reducing the risk of AIDS through methadone maintenance treatment*. In: Ward J, Mattick P, Hall W.(1998). *Methadone Maintenance treatment and othe opioid replacement therapies*. Harwood academic publisher: Amsterdam.
- Bell J, Ward, J Mattick, RP, Hay A, Chan J, Hall W. (1995). *An evaluation of private methadone clinics*. In: Ward J, Mattick P, Hall W. (1998). *Methadone Maintenance treatment and othe opioid replacement therapies*. Harwood academic publisher: Amsterdam.
- Bell,J dan Zador,D.(2000). *A risk-benefit Analysis of methadone maintenance treatment*. [Abstract]. *Drug Saf*: 22(3): 179-190.
- Berenguer J, Elias MJP, Bellon JM., Knobel H, Gonzales PR, Gatell JM., Miguelez M, Quero JH, Flores J, Soriano V, Santos I, Podzamczar D, Sala M, Camba M, Resino S, dan The Spanish Abacavir .(2006). *Lamivudine and Zidovudine Cohort Study Group*. *J Acquir Immune Defic Syndr*: 41 (2): 154-60.

- Bleich A, Gelkopf M, Weizman T, Adelson M. (2002). *Benzodiazepine abuse in a methadone maintenance treatment clinic in Israel: Characteristics and a pharmacotherapeutic approach.*[Abstrak]. *Isr J Psychiatry Relat Sci*: 39 (2): pp. 104-12
- BNN. (2005). *Indonesia Country Profile on Drugs 2003*. Jakarta: Indonesia
- Bruce RD, Altice FL, Gourevitch M, dan Friedland GH. (2006). *Pharmacokinetic Drug Interactions Between Opioid Agonist Therapy and Antiretroviral Medications: Application and Management for Clinical Practice*. *Critical Review. J Acquir Immune Defic Syndr*: 41(5), April. pp. 563-578.
- Brunton L. (2007). *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. McGraw Hill: San Diego.
- Caldwell, R, Huddle J, Luma J. (2005). *Food Aid and Chronic Illness: Insights from the Community and Household Surveillance Surveys*. International Conference on HIV/AIDS and Food and Nutrition Security International Food Policy Research Institute (IFPRI); Durban, South Africa 14-16 April 2005 ([http://reliefweb.int/rw/RWFiles2005.nsf/FilesByRWDocUnidFilename/EVIU-6D4CMQ-csafe-souafr-16apr.pdf/\\$File/csafe-souafr-16apr.pdf](http://reliefweb.int/rw/RWFiles2005.nsf/FilesByRWDocUnidFilename/EVIU-6D4CMQ-csafe-souafr-16apr.pdf/$File/csafe-souafr-16apr.pdf)) tanggal 1 Mei 2010.
- Clarke SM., Mulcahy FM., Tjia J., Reynolds HE., Gibbons SE., Barry MG., and Back DJ (2001). *The Pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz*. *Br J Clin Pharmacol*: 51: 213-7.
- Colondam V. (2007). *Raising Drug-Free Children*. Yayasan Cinta Anak Bangsa: Jakarta, Indonesia.
- Costigan G, Crofts N, Reid G .(2003). *Manual for reducing drug related harm in Asia 2nd ed*. Melbourne, Centre for harm reduction, Macfarlane Burnet Institute for Medical Research & Public Health, Asian Harm Reduction Network (<http://www.fhi.org/NR/rdonlyres/emxx4ky3gpw4kcvair7nadpxclirSvp33lhdm15s3n4ynu7z2e5d6aog2vuxf3syupy6jhevqgf4uo/index1.pdf>) tanggal 27 April 2010.
- Craig CR, dan Stitzel RE. (2004). *Medical Pharmacology with Clinical Applications 6th edition* . Lippincott Williams & Wilkins.
- Dazord A, Mino A, Page D, dan Broers B. (1998). *Patients on methadone maintenance treatment in Geneva*. [Abstrak].*Eur Psychiatry*: 13: 235-241

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2006. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 494/Menkes/SK/ VII/ 2006 tentang Penetapan Rumah Sakit dan Satelit Uji Coba Pelayanan Terapi Rumatan Metadon serta Pedoman Program Terapi Metadon. Depkes RI: Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2006). Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 567/Menkes/SK/VIII/2006 tanggal 2 Agustus 2006. *Pedoman Pelaksanaan Pengurangan Dampak Buruk Narkotika, Psikotropika, dan Zat Adiktif (Napza)*.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2006). *Pedoman Pelayanan Kefarmasian untuk Orang dengan HIV/AIDS(ODHA)*. Jakarta. (<http://tunggulpharmacist.files.wordpress.com/2010/03/pedoman-pelayanan-farmasi-untuk-odha.pdf>) didownload tanggal 26 Februari 2010.
- Department of Health & Human Services USA. (2004). *Achieving an HIV-Free Generation: Recommendations for a New American HIV Strategy*. (<http://www.aids.gov/federal-resources/policies/pacha/pacharev113005.pdf>) tanggal 27 April 2010.
- Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey M. (2008). *Pharmacotherapy A Pathophysiology Approach 7th edition*. McGraw Hill e-book.
- Drake S, Swift W, Hall W, Ross M. (1993). *Drug use, HIV risk-taking and psychological correlates of benzodiazepine use among methadone maintenance clients*. [Abstrak]. *Drug Alcohol Depend*: 34: 67-70.
- Eap CB, Buclin T, Baumann P. (2002). *Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence*. *Clin Pharmacokinet* 41: 1153-1193
- Gourevitch MN dan Friedland GH. (2000). *Interactions between Methadone and Medications Used to treat HIV Infection: A review*. *Mt Sinai J Med*: 67(5-6) Oct-Nov. pp. 429-436.
- Gunne, LM dan Gronbladh L. (1981) *The Swedish methadone maintenance program: A controlled Study*. In : Ward J, Mattick P, Hall W. *Methadone Maintenance treatment and othe opioid replacement therapies*. Harwood academic publisher: Amsterdam.
- Harrison, TR, A.S. Fauci, S.L. Hauser and E. Braunwald. (1997). *Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed*. New York: McGraw-Hill.
- Heelon MW and Meade LB. (1999). *Methadone withdrawal when starting an antiretroviral regimen including nevirapine*. [Abstrak]. *Pharmacotherapy*: Apr ; 19 (4): 47-472.

- Hendershot, Christian S, Stoner, Susan A, Pantalone, David W, Sononi, Jane M. (2009). *Alcohol Use and Antiretroviral Adherence: Review and Meta-analysis*. [Abstrak]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*: Oct, 52(2).pp. 180-202.
- Hubbard R, Craddock S, Flynn P, Anderson J, Etheridge RM. (1997). *Overview of one-year follow up outcomes in the Drug Abuse Treatment Outcome Study (DATOS)*. *Psychol Addict Behav*. [Abstrak]. 11(4): 261-278.
- Humeniuk R, Ali R, White J, Hall W, Farrell M. (2000). *Proceedings of Expert Workshop on the induction and Stabilisation Onto methadone. Monograph series No. 39*. Commonwealth Department of Health and Aged Care: Adelaide, South Australia. Department of Health and Aged Care: Adelaide, SouthAustralia. ([http://www.pherp.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/87AFC56E26122571CA2570370007714F/\\$File/mono39.pdf](http://www.pherp.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/87AFC56E26122571CA2570370007714F/$File/mono39.pdf)) didownload tanggal 27 April 2010.
- Jamieson, Beals, Lalonde & Associates, Inc. (2002). *Literature review: Methadone Maintenance Treatment*. Minister of Public Works and Government Services Canada: Ontario.
- Johns G. B., M.D. (2006). *Pocket Guide to Adult HIV/AIDS Treatment*. John Hopkins HIV Care Program.
- Joseph, H., Stancliff S., Langrod, J. (2000). *Methadone, Maintenance Treatment (MMT). A review of Historical and Clinical issues*. [Abstrak]. *Mt Sinai J Med*. 67(5-6): 347-364.
- Katzung BG. (2001). *Basic & Clinical Pharmacology 8th edition*. McGraw Hill Companies Inc.
- Kementerian Koordinator bidang Kesejahteraan Rakyat Republik Indonesia. (2007). *Peraturan Menteri Koordinator bidang Kesejahteraan Rakyat Republik Indonesia Nomor 02/Per/Menko/Kesra/I/2007 tentang Kebijakan Nasional Penanggulangan HIV dan AIDS melalui pengurangan Dampak Buruk Penggunaan NAPZA suntik*.
- Knowlton A, Arnsten J, Eldred L, Wilkinson J, Gourevitch M, Shade S, Dowling K, Purcell D, and the INSPIRE Team. (2006). *Individual, Interpersonal, and Structural Correlates of Effective HAART Use Among Urban Active Injection Drug Users*. *J Acquire Immue Defic Syndr*: 41(4): April. pp. 486-492.
- Komisi Penanggulangan AIDS Nasional. (2002). *Ancaman HIV/AIDS di Indonesia semakin Nyata, perlu penanggulangan Lebih Nyata*. ([http://www.ternyata.org/hiv/reports on hiv/HIV Indonesia 2002 id.PDF](http://www.ternyata.org/hiv/reports%20on%20hiv/HIV%20Indonesia%202002%20id.PDF)) tanggal 27 April 2010.

- Kotler DP, Tierney AR, Culpepper-Morgan JA, Wang J, Pierson RN Jr. (1990) *Effect of Home Total Parenteral Nutrition on Body Composition in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome*. [Abstrak]. *JPEN J Parenteral Nutr*: 14: 454-458.
- Kristensen K, Christensen CB, Christrup LL. (1995). *The $\mu 1$, $\mu 2$, δ , χ opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine*. [abstract]. *Life Sci* : 56: 45-50.
- Leavitt SB .(2004). *A community centered solution for opioid addiction Methadone Maintenance Treatment*. (http://www.atforum.com/pdf/com_ctrd_mmt.pdf) tanggal 27 April 2010.
- Lucas GM, Mullen BA, McCaul ME., Weidle PJ., Hader S., Moore RD. (2007). *Adherence, Drug Use, and Treatment Failure in a Methadone Clinic-Based Program Directly Administered Antiretroviral Therapy*. *AIDS PATIENT CARE and STDs*. 21(8): 564-73.
- Lucas GM, Weidle PJ., Hader S., Moore R. (2004). *Directly Administered Antiretroviral Therapy in an Urban Methadone Maintenance Clinic: A Nonrandomized Comparative Study*. *Clinical Infectious Diseases* 2004: 38 (Suppl 5): S409-13.
- Lyons L. (2000). *Vitamin B complex*. Canadian AIDS treatment information Exchange. (<http://www.catie.ca/pdf/Supple/Vitamin%20B%20Complex.pdf>) tanggal 9 Mei 2010.
- Lucas GM, Mullen BA, McCaul ME, Weidle PJ, Hader S, Moore RD.(2006). *Directly Administered Antiretroviral Therapy in Methadone Clinics Is Associated with Improved HIV Treatment Outcomes, Compared with Outcomes among Concurrent Comparison Groups*. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42: 1628-35.
- McEvoy GK.(2004). *AHFS Drug Information 2004*. Amer Soc of Health System.
- McCance-Kantz EF, Rainey PM, Jatlow P, Friedland G. (1998). *Methadone effects on Zidovudine disposition (AIDS clinical trials group 262)*. [Abstrak]. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*: 18(5): 435-443
- Meiler A, Mino, Chatton A, Broers B.(2005). *Benzodiazepine use in Methadone Maintenance Programme; Patient Characteristics and the Psychian's dilemma*. *Schweizer Archiv fur Neurologie und Psychiatrie*: 6: 310-317.
- Metzger DS, Woody GE, McLellan AT, O'Brien CP, Druley P, Navaline H, DePhilippis D, Stolley P, Abrutyn E. (1993). *Human Immunodeficiency virus*

seroconversion among intravenous drug users in and out of treatment: an 18 month prospective follow up. J Acquir Immune Defic Syndr.6(9): 1049-1056.

Moody DE, Alburges ME, Parker RJ, Collins JM, Strong JM. (1997). *The involvement of cytochrome P450 3A4 in the N-demethylation of L-acetylmethadol (LAAM),norLAAM, and methadone.* Drug Metab Dispos: 25(12): 1347-1353

National Institute of Health.(2009). *Principles of Drug Addiction Treatment A research based guide.* Second edition. 2009. (<http://www.drugabuse.gov/PDF/PODAT/PODAT.pdf>) didownload tanggal 29 Maret 2010.

New South Wales Departement of Health. (2006). *New South Wales Opioid Treatment Program Guidelines: Clinical Studies for Methadone and Buphrenorphine treatment of opioid dependence.* (http://www.health.nsw.gov.au/policies/gl/2006/pdf/GL2006_019.pdf) didownload tanggal 18 Januari 2010.

Novick,DM.(2000). *The impact of Hepatitis C Virus Infection on Methadone Maintenance Treatment.* The Mount Sinai Journal of Medicine, 67(5&6),pp.437- 443.

Oliver P, Forrest R, and Keen J. (2007). *Does the Combined Use of Heroin/methadone and other substances increase the risk of overdose?.* National Treatment Agency for Substance Misuse.pp. 1- 4. (http://www.nta.nhs.uk/uploads/nta_rb27_combined_opiate_overdose.pdf) pada 27 April 2010.

Otero MJ, Fuertes A, Sanchez R, Luna G. (1999). *Nevirapine-induced withdrawal symptoms in HIV patients on methadone maintenance programme: an alert.* AIDS:13(8) : 1004-5

Payte JT dan Khuri ET. (1993).*Principles of methadone dose determination.* In: Parrino MW. *State Methadone Treatment Guidelines.*Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 1. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services;CSAT.47- 58. (<http://www.drugpolicy.org/library/methpayt.cfm>) tanggal 27 April 2010.

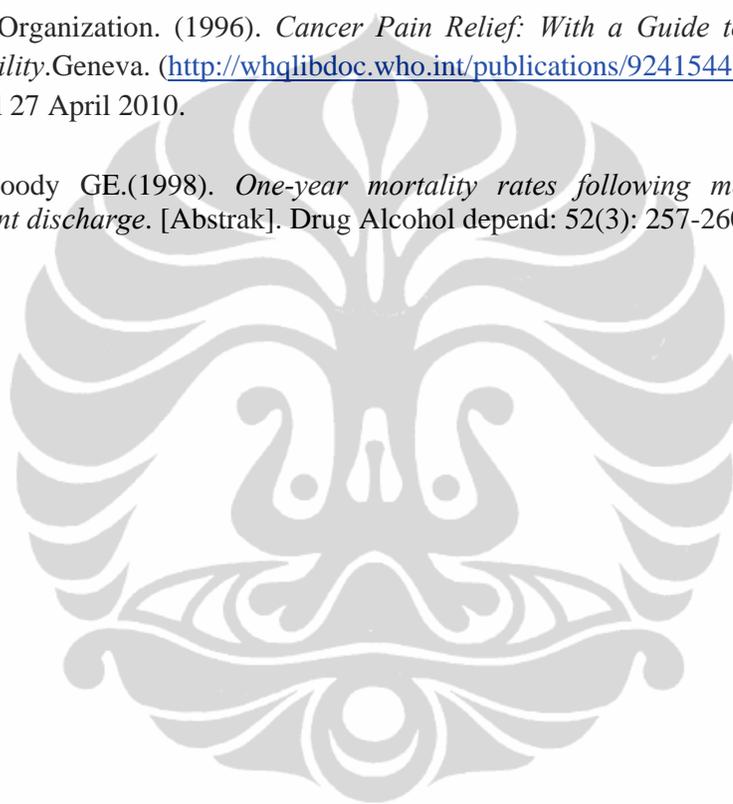
Peltzer K, Preez NF, Ramlagan S, Anderson J. (2010). *Antiretroviral treatment adherence among HIV patients in Kwazulu-Watal, South Africa.* BMC public Health: 10:111.

- Powers, K.I. dan Anglin, M.D. (1998). *A Differential assessment of the cumulative versus stabilizing effect of methadone maintenance treatment*. Abstract. Eval Rev : 22(2):175-206.
- Puspita, WHA.(2008). *Dinamika Program Rumatan Metadon di RSKO Jakarta*. Fakultas Kesehatan Masyarakat. Skripsi. 2008.
- Rahmadini Y. (2007). *Perbandingan Kenaikan Jumlah CD4 rata-rata beberapa kombinasi Antiretroviral pada Pasien HIV/AIDS Analisis Data Rekam Medis di RSK Dharmais Jakarta Tahun 2005-2006*. Universitas Indonesia: Jakarta.
- Raiten, DJ, Grinspoon S, Arpadi S. (2005). *Nutritional Considerations in the use of ART in Resource-limited Settings*. WHO 2005. (http://www.who.int/nutrition/topics/consultation_nutrition_and_hivaids/en/) tanggal 1 Mei 2010.
- Richardson L. (1998). *Addicts avoid AIDS drugs, fearing they affect methadone*. NY Times. Jul 19; Sect 1: 23(col.2)
- Roux P., Carrieri MP., Villes V., Dellamonica P., Martin IP., Ravoux I., dan Spiro B. (2008). *The impact of methadone and ongoing injection on Highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence : evidence from the MANIF2000 cohort study*. Addiction 2008; 103: 1828-1836.
- Schwartz EL, Brechbuhl AB, Kahl P, Miller MA, Sewlyn PA, Friedland GH. (1992). *Pharmacokinetic interactions of Zidovudine and methadone in intravenous drug- using patients with HIV infection*. [Abstract]. J Acq Immune Def Synd; 5: 519-26
- Staszewski S, Harberl A, Gute P, Nisius G, Miller V, Carlebach A.(1998). *Nevirapine/didanosine/Lamivudine once daily in HIV-1 infected intravenous drug users*. Antivir Ther; 3 (Suppl 4): 55-56
- Stocker H., Kruse G., Kreckel P., Herzman C, Arasten K., Claus J., Jessen H., Cordes C., Hintsche B., Schlote F., Schneider L., and Kurowski M. (2004). *Nevirapine significantly reduces the levels of racemic methadone and (R)-methadone in human immunodeficiency virus-infected patients*. [Abstrak]. Antimicrob Agents Chemother. Nov; 48 (11): 4148-53.
- Subagyo, DS.(2008). *Efektivitas Program Terapi Rumatan Metadon bagi Pasien Terdaftar di Puskesmas Kecamatan Tebet tahun 2007-2008*. Fakultas Kesehatan Masyarakat. Tesis. 2008.
- Sweetman SC, Blake PS., McGlashan JM., Neathercoat GC, Parsons AV. (2007). *Martindale: The Complete Drug Reference 35th ed (2)*.
- Tashima K, Bose T, Gormley J, Sousa H, Flanigan TP.(1999). *The potential impact of efavirenz on methadone maintenance*. [Abstract]. Presented at the 9th

European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Maret 21-24. Berlin, Jerman.

- Tossonian HK, Raffa JD, Grebely J, Trotter B, Viljoen M, Mead A, Khara M, McLean M, Duncan F, Fraser C, DeVlaming S, Conway B. (2007). *Methadone Dosing Strategies in HIV-Infected Injection Drug Users Enrolled in a Directly Observed Therapy Program*. *J Acquir Immune Defic Syndr*: 45(3): 324-327
- UNAIDS.(2001). Drug Abuse and HIV/AIDS: lessons learned. Geneva. (<http://www.unaids.org/publications/documents/spesific/injecting/JC673-Drug Abuse-E.pdf>) tanggal 28 April 2010.
- United Nations Office on Drugs and Crime.(2009). *World Drug Report 2009*. (http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2009/WDR2009_eng_web.pdf) tanggal 27 April 2010.
- Villafranca SW, Mckellar JD., Trafton JA, Humphreys K. (2005). *Predictors of retention in methadone programs: A signal detection analysis*. *Drug and Alcohol dependence*. (<http://www.sciencedirect.com>)
- Wafford KA dan Ebert B. (2008). *Emerging anti-insomnia drugs: tackling sleeplessness and the quality of wake time*. [Review]. *Nat Rev Drug Discov*: 7: 530- 540.
- Wanjohi NA. (2009). *Factors that influence non adherence to antiretroviral therapy among HIV & AIDS patients in Central province, Kenya*. School of Health Sciences of Kenyatta University: Kenyatta.
- Ward J, Hall W, Mattick RP. (1999). *Role of Maintenance treatment in opioid dependence*. [Abstrak]. *The Lancet*: 353: 221-226.
- White J, Chadderton T, Banner L, Anderson G, Hurley E, and Angelos P. (2004). *Guide for Pharmacists: Addiction Treatment and Maintenance Pharmacotherapy (Methadone and Buprenorphine) Programs in South Australia*. Drug & Alcohol Services Council. pp. 23-33.
- Wolff K, Rostami-Hodjegan A, Shires S, Hay AW, Freely M, Calvert R, Raistrick D, Tucker GT.(1997). *The pharmacokinetics of methadone in healthy subjects and opiate users*. *Br J Clin Pharmacol* 44: 325-344.
- World Health Organization.(2003). *WHO Collaborative Study in Substitution Therapy of Opioid dependence and HIV/AIDS*. General Protocol (http://www.who.int/substance_abuse/activities/en/substituion_therapy_opioid_dependence_general_protocol%20v2.pdf) tanggal 23 Desember 2009.

- World Health Organization. (2005). *Policy and Programming Guide For HIV/AIDS Prevention and Care among injecting Drug users*. (<http://www.unodc.org/documents/hivaids/policy%20programming%20guide.pdf>) didownload tanggal 28 April 2010
- World Health Organization. (2009). *Rapid advice: Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescent*. November 2009. (<http://www.who.int/hiv/pub/mtct/advice/en/>) di download tanggal 26 Februari 2010
- World Health Organization. (1996). *Cancer Pain Relief: With a Guide to Opioid Availability*. Geneva. (<http://whqlibdoc.who.int/publications/9241544821.pdf>) Tanggal 27 April 2010.
- Zanis DA, Woody GE.(1998). *One-year mortality rates following methadone treatment discharge*. [Abstrak]. *Drug Alcohol depend*: 52(3): 257-260



Lampiran 1. Surat Selesai Penelitian dari RSUP Fatmawati



KEMENTERIAN KESEHATAN RI
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT FATMAWATI
 Jalan RS. Fatmawati, Cilandak, Jakarta Selatan 12430 | Telepon. 021. 750 1524, 766 0552, (Hunting) 766 0574
 Fax. 021. 769 0123 | E-mail. rsupf@cbn.net.id & pffatmaw@indosat.net.id | www.rsupfatmawati.com



Nomor : DM.03.02.3...*717* 07 Juni 2010
 Perihal : **Keterangan selesai penelitian**

Yang terhormat :

Dekan
 Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam
 Universitas Indonesia
 Kampus UI Depok, 16424 Telp.(021)7270031, 7864049,
 78884557, 78849001-3 Fax. 021.7863433

Menindaklanjuti surat Kami Nomor :DM.03.02.3.168 tanggal 03 Februari 2010,
 perihal *Izin Penelitian*, dengan ini diberitahukan bahwa mahasiswa Saudara :

Nama : Nur Hasanah
 NPM : 1706304782
 Institusi : Program Pasca Sarjana, Program Studi Ilmu Kefarmasian
 Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
 Universitas Indonesia

Telah selesai melakukan Penelitian dan telah mempresentasikan hasil
 penelitiannya di RSUP Fatmawati dengan judul : "**Pengaruh Obat Antiretoviral Lini
 Pertama terhadap Dosis Metadon Pasien Program Rumatan Metadon di RSKO
 Jakarta dan RSUP Fatmawati periode 2003 - 2009**". Mulai bulan Februari sampai
 dengan bulan Maret 2010.

Demikian, atas perhatian dan kerjasamanya yang baik diucapkan terima kasih.



Direktur Umum, SDM dan Pendidikan

 drg. Setiawaty, MKes
 NIP. 5011101986012001

Tembusan Yth ;

1. Direktur Utama RSUP Fatmawati (sebagai Laporan);
2. Ka. Program S2 Ilmu Kefarmasian FMIPA UI;
3. Ka. Komite Etik dan Hukum RSUP Fatmawati;
4. Ka. Instalasi Farmasi RSUP Fatmawati;
5. Ka. Instalasi Rawat Jalan RSUP Fatmawati;
6. Ka. IRMIK RSUP Fatmawati;
7. Pj. Klinik Wijaya Kusuma RSUP Fatmawati;
8. Pj. PTRM RSUP Fatmawati.

Lampiran2. Surat Selesai Penelitian dari RSKO Jakarta

SURAT KETERANGAN

No:

Rumah Sakit Ketergantungan Obat Jakarta dengan ini menyatakan bahwa :

Nama : Nur Hasanah

NPM : 0706304782

Institusi Pendidikan : Program Pascasarjana
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Indonesia - Depok

Telah selesai melaksanakan dan mengambil data penelitian di RSKO Jakarta serta sudah tidak ada tanggungan apapun baik berupa biaya maupun buku/data rekam medis yang dipakai untuk kegiatan penelitiannya. Adapun penelitiannya berjudul "**Pengaruh Obat Antiretroviral Lini Pertama terhadap Dosis Metadon Pasien Program Rumatan Metadon di RSKO Jakarta dan RSUP Fatmawati periode 2003- 2009**" dari bulan Desember 2009 sampai dengan bulan Januari 2010.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Jakarta, 1 Juni 2010

Direksi RSKO Jakarta

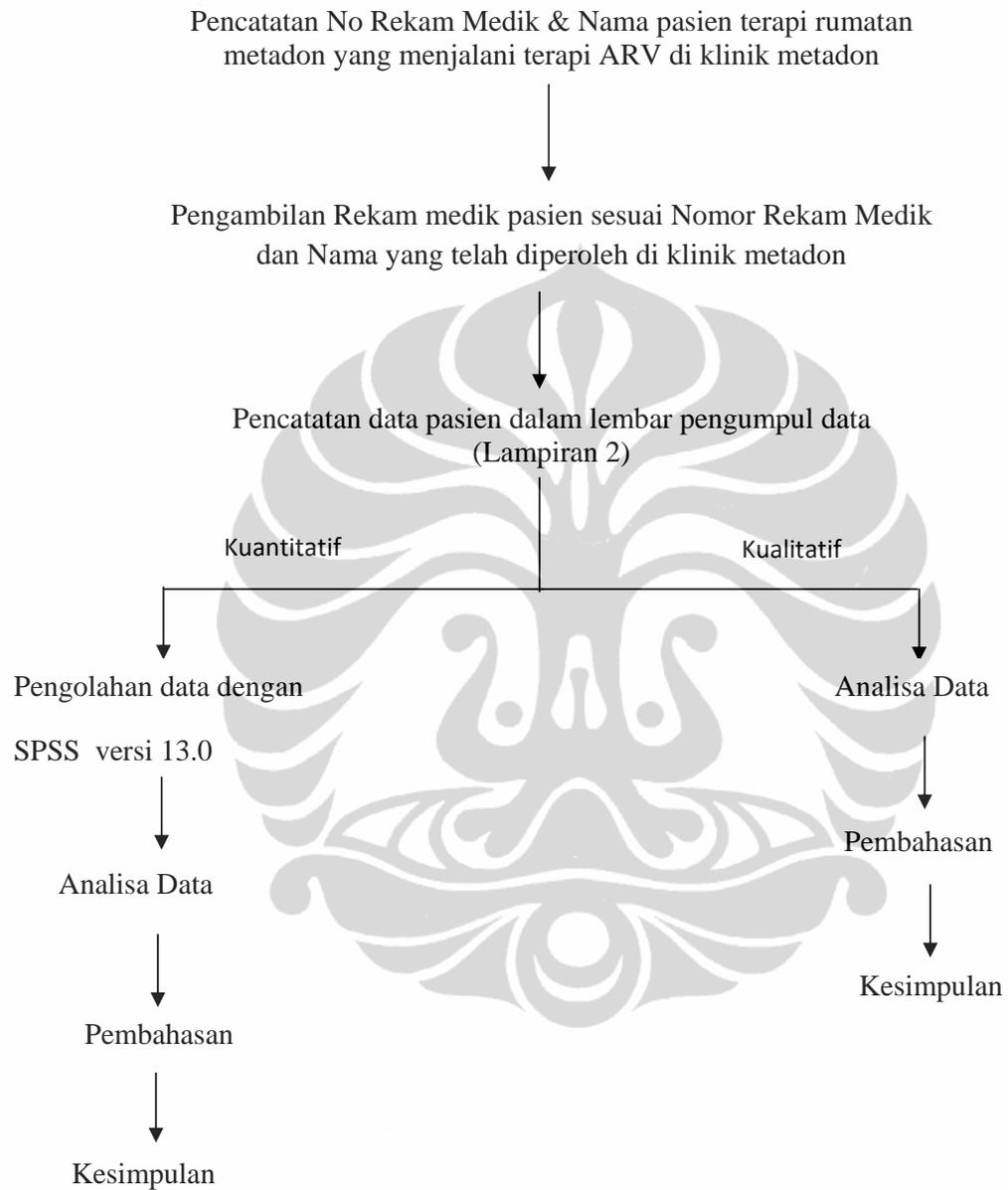
u.b.

Kepala Bagian Pendidikan dan Pelatihan



Octavia Lubis

Lampiran 3. Alur Penelitian



No RM: Nama pasien : Usia Pendidikan: Tempat Tinggal: Pekerjaan:

Kombinasi ARV: Tgl Mulai ARV : Dosis metadon H-1 sebelum konsumsi ARV: mg

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
BULAN 1																														
BULAN 2																														
BULAN 3																														

	Dosis metadon (mg)
Rata2 3 bulan	
Rata2 2 minggu pertama	
Rata2 2 minggu berikutnya	
Dosis rumatan	
waktu rumatan	

No	Obat lain yang digunakan selama menjalani kedua terapi

No	Tgl Periksa	Hasil CD4

Lampiran 5. Hasil Statistika deskriptif

Frequencies**Statistics**

umur pasien saat awal terapi

N	Valid	35
	Missing	0

kode umur pasien

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	18-24	10	28.6	28.6	28.6
	25-31	23	65.7	65.7	94.3
	32-38	2	5.7	5.7	100.0
	Total	35	100.0	100.0	

Frequencies**Statistics**

pendidikan pasien saat awal terapi

N	Valid	35
	Missing	0

pendidikan terakhir pasien

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	SD	1	2.9	2.9	2.9
	SMP	4	11.4	11.4	14.3
	SMU	21	60.0	60.0	74.3
	PT	9	25.7	25.7	100.0
	Total	35	100.0	100.0	

Frequencies**Statistics**

pekerjaan pasien

N	Valid	35
	Missing	0

status bekerja pasien

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	bekerja	21	60.0	60.0	60.0
	tidak bekerja	13	37.1	37.1	97.1
	mahasiswa	1	2.9	2.9	100.0
	Total	35	100.0	100.0	

Lampiran 5. Hasil Statistika deskriptif (lanjutan)

Frequencies**Statistics**

status pernikahan pasien

N	Valid	35
	Missing	0

status pernikahan pasien

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	menikah	18	51.4	51.4	51.4
	belum menikah	17	48.6	48.6	100.0
	Total	35	100.0	100.0	

Frequencies**Statistics**

daerah tempat tinggal pasien

N	Valid	35
	Missing	0

daerah tempat tinggal pasien

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	selatan	11	31.4	31.4	31.4
	pusat	5	14.3	14.3	45.7
	barat	3	8.6	8.6	54.3
	utara	1	2.9	2.9	57.1
	timur	7	20.0	20.0	77.1
	lainnya	8	22.9	22.9	100.0
	Total	35	100.0	100.0	

Frequencies**Statistics**

jenis kombinasi ARV yang digunakan

N	Valid	35
	Missing	0

jenis kombinasi ARV yang digunakan

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	duv+ nev	28	80.0	80.0	80.0
	nev+ hiv+ stav	2	5.7	5.7	85.7
	efav+ hiv+ stav	5	14.3	14.3	100.0
	Total	35	100.0	100.0	

Lampiran 5. Hasil Statistika deskriptif (lanjutan)

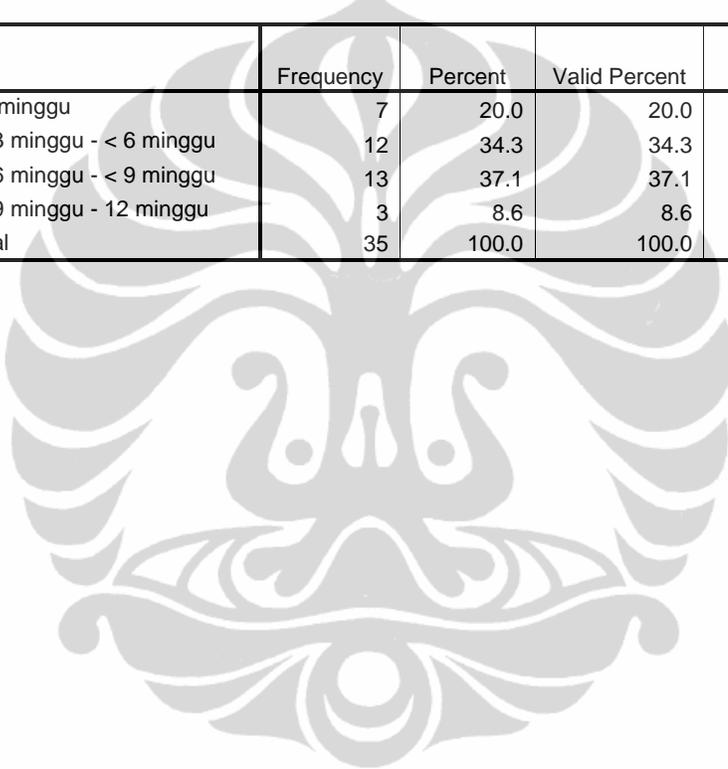
Frequencies**Statistics**

waktu yang dibutuhkan mencapai dosis rumatan

N	Valid	35
	Missing	0

waktu yang dibutuhkan mencapai dosis rumatan

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	< 3 minggu	7	20.0	20.0	20.0
	>= 3 minggu - < 6 minggu	12	34.3	34.3	54.3
	>= 6 minggu - < 9 minggu	13	37.1	37.1	91.4
	>= 9 minggu - 12 minggu	3	8.6	8.6	100.0
	Total	35	100.0	100.0	



Lampiran6. Hasil Statistika Non Parametrik

Wilcoxon Signed Ranks Test**Ranks**

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
dosis rata2 setelah 3 bulan konsumsi ARV - dosis sebelum pasien konsumsi ARV	Negative Ranks	0(a)	.00	.00
	Positive Ranks	64(b)	32.50	2080.00
	Ties	6(c)		
	Total	70		

a dosis rata2 setelah 3 bulan konsumsi ARV < dosis sebelum pasien konsumsi ARV

b dosis rata2 setelah 3 bulan konsumsi ARV > dosis sebelum pasien konsumsi ARV

c dosis rata2 setelah 3 bulan konsumsi ARV = dosis sebelum pasien konsumsi ARV

Test Statistics(b)

		dosis rata2 setelah 3 bulan konsumsi ARV - dosis sebelum pasien konsumsi ARV
Z		-6.955(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)		.000

a Based on negative ranks.

b Wilcoxon Signed Ranks Test

Descriptives**Descriptive Statistics**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
dosis sebelum pasien konsumsi ARV	70	20.00	150.00	65.4286	19.21923
Valid N (listwise)	70				

Descriptives**Descriptive Statistics**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
dosis rata2 setelah 3 bulan konsumsi ARV	70	55.40	194.80	93.3470	29.36978
Valid N (listwise)	70				

NPar Tests

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
dosis metadon di Fatma sebelum - dosis metadon di RSKO sebelum	Negative Ranks	2(a)	4.00	8.00
	Positive Ranks	5(b)	4.00	20.00
	Ties	0(c)		
	Total	7		

a dosis metadon di Fatma sebelum < dosis metadon di RSKO sebelum

b dosis metadon di Fatma sebelum > dosis metadon di RSKO sebelum

c dosis metadon di Fatma sebelum = dosis metadon di RSKO sebelum

Test Statistics(b)

		dosis metadon di Fatma sebelum - dosis metadon di RSKO sebelum
Z		-1.022(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)		.307

a Based on negative ranks.

b Wilcoxon Signed Ranks Test

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
dosis metadon di RSKO sebelum	7	45.00	85.00	60.7143	13.04753
Valid N (listwise)	7				

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
dosis metadon di RSKO rata2 3 bulan	7	55.40	141.00	96.3714	31.04334
Valid N (listwise)	7				

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
dosis metadon di Fatma sebelum	28	20.00	150.00	67.5000	28.23512
Valid N (listwise)	28				

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
dosis metadon di Fatma rata2 3 bulan	28	60.00	194.80	111.6586	33.68397
Valid N (listwise)	28				

Lampiran6. Hasil Statistika Non Parametrik (lanjutan)

NPar Tests**Wilcoxon Signed Ranks Test****Ranks**

	N	Mean Rank	Sum of Ranks
dosis metadon di Fatma rata2 3 bulan - dosis metadon di RSKO rata2 3 bulan			
Negative Ranks	0(a)	.00	.00
Positive Ranks	7(b)	4.00	28.00
Ties	0(c)		
Total	7		

a dosis metadon di Fatma rata2 3 bulan < dosis metadon di RSKO rata2 3 bulan

b dosis metadon di Fatma rata2 3 bulan > dosis metadon di RSKO rata2 3 bulan

c dosis metadon di Fatma rata2 3 bulan = dosis metadon di RSKO rata2 3 bulan

Test Statistics(b)

	dosis metadon di Fatma rata2 3 bulan - dosis metadon di RSKO rata2 3 bulan
Z	-2.366(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)	.018

a Based on negative ranks.

b Wilcoxon Signed Ranks Test

Lampiran6. Hasil Statistika Non Parametrik (lanjutan)

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
dosis rata2 setelah 3 bulan konsumsi ARV	perlakuan	35	45.41	1589.50
	kontrol	35	25.59	895.50
	Total	70		

Test Statistics(a)

	dosis rata2 setelah 3 bulan konsumsi ARV
Mann-Whitney U	265.500
Wilcoxon W	895.500
Z	-4.076
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000

a Grouping Variable: perlakuan

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
dosis kelompok kontrol sesudah 3 bln	35	60.00	125.00	84.4286	16.66148
Valid N (listwise)	35				

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
dosis kelompok perlakuan sesudah 3 bln	35	60.00	200.00	121.9286	37.46609
Valid N (listwise)	35				

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
dosis rata2 setelah 3 bln dlm terapi metadon	35	60.00	112.58	78.0929	12.72418
Valid N (listwise)	35				

Lampiran7. Hasil Analisis Varian satu arah

Oneway**Descriptives**

selisih antara dsesudah 3 bln dgn dseblum

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
duv+ nev	28	55.0893	37.77665	7.13912	40.4410	69.7375	.00	135.00
nev+ hiv+ stav	2	67.5000	3.53553	2.50000	35.7345	99.2655	65.00	70.00
efav+ hiv+ stav	5	66.0000	35.95136	16.07794	21.3605	110.6395	20.00	105.00
Total	35	57.3571	36.15196	6.11080	44.9385	69.7758	.00	135.00

Test of Homogeneity of Variances

selisih antara dsesudah 3 bln dgn dseblum

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.332	2	32	.113

ANOVA

selisih antara dsesudah 3 bln dgn dseblum

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	723.259	2	361.629	.265	.769
Within Groups	43713.527	32	1366.048		
Total	44436.786	34			

Lembar Informasi Pasien**PENGARUH OBAT ANTIRETROVIRAL TERHADAP DOSIS METADON PASIEN PROGRAM TERAPI RUMATAN METADON DI RSKO JAKARTA DAN RSUP FATMAWATI PERIODE 2003- 2009**

Mohon agar informasi ini dibaca dengan baik.

Tujuan

Partisipasi saudara diharapkan dalam penelitian ini karena penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian antiretroviral terhadap perubahan dosis metadon. Informasi dari Saudara akan sangat bermanfaat untuk dapat memprediksi pemberian dosis metadon orang yang menggunakan Antiretroviral.

Kerahasiaan

Informasi dan identitas Saudara akan kami rahasiakan dan hanya diketahui oleh peneliti.

Kesukarelaan dalam berpartisipasi

Saudara bebas untuk menentukan bersedia atau tidak diwawancara, tanpa ada sanksi apapun juga.

Peneliti

Apabila Saudara ingin bertanya tentang hal-hal yang berkenaan dengan penelitian ini, saudara dapat menghubungi peneliti di bawah ini:

Nur Hasanah , No Hp: 088-210-5330-10 atau (021) 933-811-68

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN WAWANCARA

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama :

Usia :

Alamat :

No PRM :

Dengan ini menyatakan bahwa saya telah mendapat penjelasan dan telah mengerti tentang penelitian ini dan saya bersedia memberikan keterangan sebenarnya sehubungan dengan proses peningkatan dosis yang saya konsumsi.

Jakarta,

Pasien

Peneliti

(.....)

(.....)

Lampiran10. Pedoman wawancara

1. Berapa nilai CD4 anda saat pertama kali ditetapkan harus menggunakan ARV?
2. Berapa lama jangka waktu saat anda ditetapkan untuk minum ARV dengan saat anda memutuskan minum ARV? Kenapa?
3. Perubahan apa yang anda rasakan setelah penggunaan ARV dan metadon, dibandingkan pada saat hanya menggunakan metadon?
4. Apakah ada konseling mengenai interaksi metadon dan ARV sebelum memulai kedua terapi?
5. Saat anda mengeluh saat memulai terapi ARV, apakah dokter langsung memberikan kenaikan dosis tersebut?
6. Menurut anda, peningkatan dosis metadon yang dilakukan oleh dokter saat anda memulai terapi ARV, berada pada rentang dosis berapa?
7. Setelah menggunakan ARV dan metadon secara bersamaan hingga saat ini, kira-kira berapa kali dosis metadon anda dinaikkan?
8. Apakah sampai saat ini anda masih merasakan gejala putus zat?
9. Apakah saat ini anda sudah merasa bahwa dosis yang diberikan cukup?
10. Berapa dosis terakhir anda saat ini?
11. Berapa nilai CD4 anda saat ini / terakhir anda periksa?
12. CD4 diatas dicapai, setelah anda mengkonsumsi ARV berapa lama?
13. Apakah anda mengkonsumsi alkohol selama menggunakan ARV dan metadon ?
14. Apakah saat ini anda masih mengkonsumsi alkohol ?
15. Apakah anda mengkonsumsi obat penenang maupun obat lain selama menggunakan ARV dan metadon?
16. Apakah saat ini anda masih mengkonsumsi obat penenang maupun obat lain tersebut?
17. Apakah anda mengkonsumsi vitamin dan suplemen makanan selama menggunakan ARV dan metadon ?
18. Apakah saat ini anda masih mengkonsumsi vitamin dan suplemen makanan tersebut ?
19. Apakah anda juga mengkonsumsi susu selama menggunakan ARV dan metadon?

TABEL HASIL WAWANCARA

No	Tema	Kategori	Kata Kunci	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆
1	CD4 sat memulai ARV		91 sel/mm ³	v					
			< 100 sel/mm ³		v				
			79 sel/mm ³			v			
			128 sel/mm ³				v		
			113 sel/mm ³					v	
			163 sel/mm ³						v
2	Keputusan menjalani terapi ARV	Konseling dokter	"..dokter ngasih tahu manfaat ARV..."	v					
		kesadaran pasien	"...CD4 saya sudah sangat kecil.."				v		
			"...saya mau sembuh ..."		v				
		Infeksi Opportunistik	"...sakit kulit.."						v
			"...merasa nge-drop.."					v	
	Penurunan BB	"...BB saya menurun..."					v		
3	Gejala awal	Nyeri	"...sakit seluruh badan ..."		v				
		Sakau	"...merasa sakau ..."				v		
		Dosis kurang	"...dosis kurang ..."						v
		susah tidur	"...bisa tidur jam 3 pagi"		v				
		mual				v		v	v
		muntah				v		v	v
		keringat berlebihan			v	v	v	v	v
		Gelisah			v	v	v	v	v
		Sugesti (+)			v			v	v

No	Tema	Kategori	Kata Kunci	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆
4	Konseling interaksi Obat	Ada		v	v	v	v	v	v
5	Respon dokter	satu hari		v	v		v		
		dua hari	"...disuruh nunggu 2 hari.."					v	v
		3 hari atau lebih	"..setelah 3 hari ..."			v			
6	Peningkatan dosis	2.5 mg	"...kadang 2.5 mg.."				v		
			"..seringan 2.5 mg..."					v	
		5 mg	" ...pernah 5 mg..."	v		v			v
			"..kira- kira 2x dapet 5 mg..."				v		
10 mg	" ..seringan 10 mg..."	v	v	v					
7	Frekuensi kenaikan dosis	8x					v		
		9x			v				
		10x		v					
		> 10x			v		v	v	
8	Keluhan gejala putus zat	Tidak ada			v	v	v	v	v
		Masih Ada	"..tidur masih bangun- bangun dan sering keluar keringat yang banyak.."	v					
9	Kepuasan pasien	Cukup			v	v	v	v	
		Tidak cukup	"...saya memang masih sakau..."	v					
			"...saya malas konsul..."						v

No	Tema	Kategori	Kata Kunci	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆
10	Dosis terakhir yang diterima saat ini	< 100 mg	90 mg				v		
			100 mg				v		
		≥ 100 mg	120 mg	v					
			140 mg		v				
			185 mg						v
		> 200 mg	220 mg			v			
11	Keefektifan ARV	belum periksa		v			v		
			lupa		v				
		> 100 sel/mm ³	123 sel/mm ³						v
			179 sel/mm ³			v			
		> 200 sel/mm ³	259 sel/mm ³					v	
12	Penggunaan alkohol	Masih	"...minum kalo lagi pengen aja..."				v		
			"...masih minum kalo lagi nongkrong..."					v	
			"...minum kalo lagi ada masalah ..."						v
		Tidak		v	v	v			
13	Penggunaan Obat penenang dan obat lain	Alprazolam	"...saya minum alprazolam..."	v					
			"...saya masih minum alprazolam ..."						v
		Piroksicam	"...saya dikasih piroksicam ..."		v				
		Obat tidur	"... minum obat tidur..."					v	
		Tidak pakai apapun				v	v		

No	Tema	Kategori	Kata Kunci	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆
14	Penggunaan vitamin, suplemen makanan dan susu	Vitamin	"...vitamin B kompleks..."						v
		Suplemen	"...2 jenis suplemen dan 1 jenis herbal..."		v				
			"...herbal dalam bentuk jus..."			v			
			"...suplemen dari dokter..."				v	v	
		Susu	"...minum ..."		v	v	v	v	v

No	ARV	H-1 ARV	BULAN 1 (mg)																													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1	D+N	60	63	70	70	70	75	75	75	75	75	75	75	75	80	80	80	85	85	85	85	85	90	90	90	90	90	90	90	95	95	95
2	D+N	55	55	60	60	60	65	65	70	75	80	85	95	100	100	105	110	110	115	115	120	120	125	125	125	125	130	133	138	138	138	138
3	E+H+S	70	70	70	70	70	75	75	75	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	85	85
4	D+N	55	55	55	55	60	65	70	75	80	85	90	90	90	95	100	100	100	105	105	105	105	105	105	105	110	110	110	110	110	110	115
5	D+N	85	85	85	85	85	85	85	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	100	100
6	D+N	55	55	55	55	55	55	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	65	65	65	65	65	65
7	D+N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	55	55	55	55	55	TD	55	55	55
8	D+N	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120
9	D+N	150	150	155	155	155	165	165	165	165	175	175	175	185	185	185	185	195	195	195	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
10	D+N	75	80	80	80	80	80	85	85	85	90	90	90	90	90	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	100	100	100
11	D+N	45	55	65	75	85	90	90	90	90	90	90	90	100	100	100	100	100	100	100	100	100	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110
12	D+N	95	100	100	100	110	110	120	130	140	150	150	150	150	150	155	155	155	155	155	160	160	160	160	160	160	160	165	165	165	165	165
13	S+H+N	20	30	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	50	50	50	60	60	60	60	60	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
14	D+N	55	55	55	65	75	85	95	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	110	110
15	D+N	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
16	D+N	25	25	25	25	25	25	35	35	45	55	60	60	60	60	70	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
17	D+N	70	70	70	70	80	80	90	100	115	125	135	145	150	150	150	150	150	150	150	150	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
18	D+N	40	40	50	50	50	60	60	65	65	65	65	70	70	75	75	75	75	80	80	80	80	80	85	85	85	85	85	85	85	85	85
19	S+H+E	70	70	70	80	80	80	90	100	100	110	115	125	125	130	135	135	135	145	145	145	145	145	145	145	145	155	155	155	155	155	155
20	D+N	70	70	70	70	70	70	70	75	75	75	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
21	S+H+N	55	55	55	55	55	65	65	70	70	75	75	80	85	85	90	90	95	95	95	95	100	105	110	110	110	110	110	110	110	110	115
22	D+N	40	45	45	50	50	50	50	50	50	55	55	55	55	60	60	60	65	65	70	70	70	75	75	75	75	80	80	80	80	85	85
23	D+N	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
24	S+H+E	85	85	85	95	105	105	110	115	115	115	125	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	145	145	150	150	150	150

Lampiran12. Dosis metadon pasien ARV

No	ARV	H-1 ARV	BULAN 1(mg)																														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
25	D+N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	60	60	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
26	D+N	45	45	45	50	50	55	55	55	55	60	60	70	70	70	80	80	80	80	80	80	80	80	80	85	90	90	90	100	100	105	105	
27	S+H+E	60	60	60	70	75	75	75	75	75	75	75	75	80	80	90	90	90	90	90	90	90	90	95	95	100	100	110	115	115	125		
28	D+N	45	45	55	55	60	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	70	70	70	70	75	75	85	85	85	95	95	95	95	100	100		
29	D+N	105	105	105	105	105	110	120	125	130	130	130	130	130	130	130	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	150	150	150	150	150		
30	D+N	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60		
31	D+N	60	60	60	65	70	70	75	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80		
32	D+N	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65		
33	S+H+E	80	90	90	100	100	100	100	100	100	100	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	120	120	120	120	120	120	120	120	120		
34	D+N	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55		
35	D+N	80	85	85	90	90	95	95	95	105	110	110	110	115	115	TD	115	115	115	115	120	120	120	120	120	120	120	125	125	125	125		

No	BULAN 2 (mg)																													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1	95	95	95	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105
2	138	138	138	138	138	138	145	145	145	150	150	155	155	160	160	160	160	160	160	160	160	165	165	165	165	165	165	165	165	165
3	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	90
4	115	115	115	120	120	120	120	125	130	135	140	140	145	145	145	145	150	150	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155
5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
6	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	75
7	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	60	60	60	60	60
8	120	120	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130
9	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
10	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	TD	100	100	100	100	100	105	105	105	105	105	105	105	105
11	110	110	110	110	110	110	110	110	110	120	120	130	140	140	140	150	150	160	170	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180
12	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	170	170	170	170	170	170	170
13	70	70	70	70	70	70	70	70	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
14	110	110	110	110	110	110	110	TD	120	120	120	130	130	130	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
15	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	80	80	80	80	80	80	80	80	85	85	85	85	90	90	95	95	95	95	100	100
16	80	80	80	80	80	80	80	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
17	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
18	85	90	90	90	100	100	100	110	110	110	110	110	110	110	110	120	120	120	120	120	120	120	120	120	125	125	125	135	135	
19	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155	155
20	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	90	90	100	105	110	110	120	120	125	125	125	130	130	130	130	130	130	130
21	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115
22	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	90	90	90
23	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
24	150	155	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	170	170	170	170	170	170	170	170	170	170	170	170	170	170	170	170	175

No	BULAN 2 (mg)																															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30		
25	65	65	65	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75		
26	105	110	120	120	120	120	125	125	125	125	135	135	135	135	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140		
27	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130		
28	100	100	100	100	100	100	100	100	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	120	120	120	130	130	130	130
29	150	150	150	150	150	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	
30	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
31	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	
32	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
33	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120		
34	55	55	65	65	65	65	65	75	75	75	75	75	75	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	
35	125	135	135	135	135	135	135	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	145	145	TD	145	145	145	145	145	150	150	150	



No	BULAN 3 (mg)																													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1	105	105	105	105	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110
2	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165
3	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
4	155	160	160	160	160	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	
5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	105	105	105
6	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
7	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
8	130	130	130	130	130	130	130	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135
9	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
10	105	105	105	105	105	105	105	105	105	115	115	115	115	115	115	115	115	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120
11	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180
12	170	170	170	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	185
13	80	80	80	80	80	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
14	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
15	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
16	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
17	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
18	135	135	135	135	135	135	135	135	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145
19	155	155	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165
20	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130
21	115	115	115	115	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120
22	90	90	90	90	90	95	95	95	95	95	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	105	105	105
23	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
24	175	175	175	175	175	175	175	175	175	175	175	175	175	175	175	185	185	185	185	185	185	185	185	185	185	185	185	190	190	190

No	BULAN 3 (mg)																														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
25	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
26	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
27	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130
28	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
29	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160
30	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
31	80	80	80	TD	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
32	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
33	12	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120
34	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
35	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	155	155	155	155	155	160	160	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165



No	BULAN 1 (mg)																														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
1	65	70	70	TD	70	70	70	70	70	70	70	TD	70	70	70	70	70	70	70	70	65	TD	TD	65	TD	65	65	TD	65	65	
2	80	85	85	85	85	90	TD	TD	90	90	90	90	95	95	95	95	TD	95	95	TD	TD	95	95	95	95	95	TD	95	95	95	
3	65	65	65	65	65	70	70	70	70	70	70	70	70	75	75	75	75	75	75	75	80	80	85	85	85	85	85	85	85	90	
4	55	55	55	55	55	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	TD	65	TD	65	TD	65	65	65	65	65	65	65	TD	65	65	
5	75	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	85	85	85	85	
6	50	55	55	55	55	55	60	60	TD	TD	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
7	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	
8	55	55	55	60	60	60	60	60	60	60	60	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	70	70	70	70	
9	65	65	65	65	65	70	70	70	70	70	70	70	70	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	
10	70	70	70	70	75	75	75	75	75	75	75	75	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	85	85	85	85	85	
11	55	55	55	55	55	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	80	80	
12	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
13	70	70	70	75	75	75	75	75	80	80	90	90	90	90	95	95	95	95	95	95	105	105	105	105	110	110	110	110	110	115	115
14	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
15	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	75	80	80	80	80	85	85	85	85	85	85	90	90	90	90	90	95	95	
16	60	60	60	60	60	60	60	60	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	70	70	70	
17	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	60	60	60	60	60	60	65	65	65	70	70	75

No	BULAN 1 (mg)																													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
18	75	75	75	75	75	80	80	80	85	85	85	90	90	90	90	90	95	95	95	95	95	95	95	95	100	100	100	100	100	100
19	55	55	55	55	60	60	60	60	60	60	60	60	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	70	70	70	70	70
20	65	65	70	70	70	70	70	70	70	70	70	75	75	75	75	75	75	75	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
21	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
22	70	70	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	85	85	85	85	85	85	85	85	90	90	90	90	90	90	90	95	95	95
23	70	70	70	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
24	TD	60	60	60	60	TD	60	65	65	TD	65	65	TD	TD	65	65	65	TD	65	65	65	65	TD	65	65	65	65	65	65	
25	60	60	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
26	60	60	60	60	60	60	65	65	65	65	65	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
27	60	60	60	60	60	60	60	65	65	65	65	65	65	65	65	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
28	60	60	60	60	60	60	60	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
29	55	55	55	55	55	55	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	65	65	65	65	65	65	65	65	65
30	65	70	70	70	70	70	75	75	75	75	75	75	75	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
31	70	70	70	70	70	70	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	80	85
32	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	65	65	65	65	65	65	65	65	65
33	85	85	85	85	85	85	85	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
34	55	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	65	65	65	65	65	65	65	65	65
35	60	60	60	60	60	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65

No	BULAN 2 (mg)																													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1	65	65	TD	65	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
2	TD	95	TD	95	95	TD	TD	95	TD	95	TD	TD	95	95	95	95	95	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
3	90	90	90	90	90	90	95	95	95	95	95	100	100	100	100	100	105	105	105	105	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110
4	65	65	TD	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	70	70	80	80	80	TD	80	80	80	80	80	80	80	80	80
5	85	85	85	85	85	85	85	85	85	90	90	90	90	90	90	90	90	90	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95
6	60	60	60	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
7	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
8	70	70	75	75	75	75	75	75	75	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	85	85	TD	85	85	85	85	85	85	85	85
9	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
10	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
11	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
12	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
13	115	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	123	123	123	123	123	123	123	123	123	123	123	123	123	123	123	123	123	123
14	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	TD	60
15	95	95	95	95	95	95	95	95	95	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
16	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
17	75	75	75	75	80	80	80	80	80	80	80	80	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
18	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	110	110	110	110	110	110	110	110	110	115	115	115	115	115	115	115	115	115
19	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
20	80	80	80	80	80	80	80	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
21	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	TD	85	85	TD	TD	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
22	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95
23	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
24	TD	65	65	65	TD	TD	65	TD	65	TD	65	TD	65	TD	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70

Lampiran 13. Dosis metadon pasien non ARV (lanjutan)

No	BULAN 2 (mg)																														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
25	65	65	65	65	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
26	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
27	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	
28	65	65	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
29	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	
30	80	80	85	85	85	85	85	85	85	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	
31	85	85	TD	85	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	
32	65	65	65	65	65	65	65	65	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
33	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	
34	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	
35	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	TD	TD

No	BULAN 3 (mg)																														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
1	TD	75	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
2	100	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	
3	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	115	115	115	115	115	115	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	
4	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	
5	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
6	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	70	70	70	
7	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	
8	85	85	85	90	90	90	90	90	90	90	95	95	95	95	95	95	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
9	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	
10	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	
11	87.5	87.5	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95		
12	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
13	123	123	123	123	123	123	123	123	123	123	123	123	123	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	125	
14	60	TD	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
15	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	95	95	95	
16	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
17	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	
18	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	
19	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	
20	85	85	85	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	
21	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	TD	85	85	85
22	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	
23	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	85	85	85	85	85	85	85	
24	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	75	75	75	75	75	

No	BULAN 3 (mg)																														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
25	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	80	80	80	80	80	80	80
26	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
27	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	80	80	80	80	80	80	80	80
28	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
29	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
30	TD	90	90	TD	90	90	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	100	100	100	100	100	100
31	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
32	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
33	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
34	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
35	65	65	65	65	65	65	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70

