



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**EVALUASI KEJADIAN EFEK SAMPING NEUROPATI PERIFER  
DAN LIPODISTROFI PADA PENDERITA HIV/AIDS YANG  
MENGUNAKAN STAVUDIN DALAM REJIMEN  
ANTIRETROVIRAL DI RUMAH SAKIT KANKER DHARMAIS  
JAKARTA**

**TESIS**

**ASTER NILA**

**0906495160**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM PASCA SARJANA ILMU KEFARMASIAN  
DEPOK  
JANUARI 2012**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**EVALUASI KEJADIAN EFEK SAMPING NEUROPATI PERIFER  
DAN LIPODISTROFI PADA PENDERITA HIV/AIDS YANG  
MENGUNAKAN STAVUDIN DALAM REJIMEN  
ANTIRETROVIRAL DI RUMAH SAKIT KANKER DHARMAIS  
JAKARTA**

**TESIS**

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

**ASTER NILA**

**0906495160**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM PASCA SARJANA ILMU KEFARMASIAN  
DEPOK  
JANUARI 2012**

DEPOK  
JANUARI 2012

**PERNYATAAN ORISINALITAS**

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

Nama : Aster Nila

NPM : 0906495160

Tanda Tangan : 

Tanggal : 16 Januari 2012


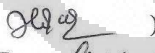
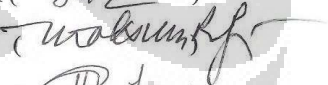
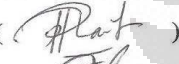

## HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :

Nama : Aster Nila  
NPM : 0906495160  
Program Studi : Ilmu Kefarmasian  
Judul Tesis : Evaluasi Kejadian Efek Samping Neuropati Perifer dan Lipodistrofi pada Penderita HIV/AIDS yang Menggunakan Stavudin dalam Rejimen Antiretroviral di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta

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

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. Retnosari Andrajati M.S., Apt. (  )  
Pembimbing : dr. Haridana Indah S.M, Sp.PD.,KAI,FINASIM (  )  
Penguji : Prof. Dr. Maksum Radji., M.Biomed, Apt (  )  
Penguji : Dr. Rani Sauriasari, M.Sc (  )  
Penguji : Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc (  )

Ditetapkan di : Depok.

Tanggal : 16 Januari 2012

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur saya panjatkan kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala, karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister Farmasi Jurusan Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

Saya menyadari bahwa dalam penyusunan tesis ini banyak sekali bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak yang saya terima. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. Retnosari Andrajati,MS., Apt, selaku pembimbing yang telah berkenan menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan tesis ini.
2. dr. Haridana Indah Setiawati Mahdi, Sp.PD.,KAI,FINASIM selaku pembimbing yang di tengah kesibukannya dapat menyempatkan diri untuk mengarahkan serta memberi petunjuk dan saran dalam penyusunan tesis ini.
3. Prof.Dr.dr.Sjamsurizal Djauzi, Sp.PD.,KAI,FACP dari RS. Kanker Dharmais Jakarta yang telah memberikan ide dan banyak membantu dalam usaha memperoleh data yang saya perlukan.
4. Para Penguji yang telah berkenan memberikan saran dan kritikan hingga terselesaikannya tesis ini dengan baik.
5. Dra. Rizka Andalusia.,MPharm., MARS, dari bagian Litbang RS.Kanker Dharmais yang telah berkenan memberikan izin penelitian saya.
6. Seluruh tim konselor HIV/AIDS RS. Kanker Dharmais Jakarta yang telah ikut membantu dalam pengambilan data penelitian ini.
7. Ibuk dan Papa, Uni dan adik tercinta yang selalu memberikan doa serta memberikan semangat dan dukungan selama pendidikan saya.

8. Seluruh rekan-rekan seangkatan Program Pasca Sarjana Ilmu Kefarmasian yang senantiasa saling membantu untuk keberhasilan bersama.
9. Semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu yang telah mendukung baik secara langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan tesis ini.

Akhir kata, saya berharap Allah Subhanahu wa Ta'ala berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga tesis ini membawa manfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan bagi kita semua..



**Penulis  
2012**

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

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

Nama : Aster Nila  
NPM : 0906495160  
Program Studi : Ilmu Kefarmasian  
Departemen : Farmasi  
Majalah : 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 :

Evaluasi Kejadian Efek Samping Neuropati Perifer dan Lipodistrofi pada Penderita HIV/AIDS yang Menggunakan Stavudin dalam Rejimen Antiretroviral di Rumah Sakit Kanker Dharmas Jakarta.

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

Dengan pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok  
Pada Tanggal : 16 Januari 2012  
Yang menyatakan



(Aster Nila)

## ABSTRAK

Nama : Aster Nila  
Program Studi : Ilmu Kefarmasian  
Judul : Evaluasi Kejadian Efek Samping Neuropati Perifer dan Lipodistrofi pada Penderita HIV/AIDS yang Menggunakan Stavudin dalam Rejimen Antiretroviral di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta

Penggunaan stavudin dalam rejimen antiretroviral sering dikaitkan dengan efek yang tidak diinginkan seperti neuropati perifer dan lipodistrofi. Kejadian efek samping neuropati perifer dan lipodistrofi ini dapat menjadi lebih parah jika tidak segera dimonitor dan diatasi. Penelitian ini bertujuan untuk memberikan gambaran mengenai prevalensi kejadian efek samping neuropati perifer dan lipodistrofi pada pasien HIV/AIDS yang menggunakan stavudin dalam rejimen ARV, onset dari efek samping, serta faktor-faktor yang mempengaruhi timbulnya efek samping dari stavudin. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan rancangan studi kohort retrospektif. Sebagai kelompok intervensi adalah pasien yang menggunakan stavudin dan kelompok kontrol adalah pasien yang menggunakan zidovudin. Pengambilan data primer untuk penentuan kejadian neuropati perifer menggunakan *Subjective Peripheral Neuropathy Screen* (SPNS). Pengambilan data sekunder untuk penentuan kejadian lipodistrofi menggunakan *Carr Lipodystrophy Questionnaire* dan secara retrospektif terhadap data rekam medis pasien HIV/AIDS yang menggunakan antiretroviral di RS.Kanker Dharmais Jakarta. Pengolahan data dilakukan secara deskriptif dan analitik. Prevalensi kejadian efek samping neuropati perifer pada pasien yang menggunakan stavudin adalah 25,3% dan lipodistrofi adalah 40,9%. Perbedaan kombinasi rejimen antiretroviral adalah faktor yang berpengaruh secara bermakna terhadap kejadian efek samping neuropati perifer ( $p=0,002$ ). Umur ( $p=0,039$ ), durasi penggunaan stavudin ( $p=0,000$ ), rejimen ARV terdahulu ( $p=0,013$ ) dan perbedaan kombinasi rejimen antiretroviral ( $p=0,000$ ) adalah faktor yang paling berpengaruh secara bermakna terhadap efek samping lipodistrofi. Onset neuropati perifer karena penggunaan stavudin adalah 2-3 bulan pengobatan dan onset lipodistrofi adalah 1 tahun pengobatan. Stavudin beresiko menimbulkan neuropati perifer dibandingkan zidovudin dengan *relative risk* (RR)=3,039 (95%, CI, 1,629 – 5,670) dan *odds ratio* (OR) = 3,178 (95% CI, 1,156 – 6,660). Stavudin beresiko menimbulkan lipodistrofi dibandingkan zidovudin dengan *relative risk* (RR)=1,488 (95%,CI, 1,080 - 2,049) dan *odds ratio* (OR)= 3,353 (95% CI, 1,876 – 5,992).

Kata kunci : hiv/aids, lipodistrofi , neuropati perifer, stavudin  
xv + 146 : 10 gambar ; 22 tabel  
Daftar acuan : 62 (1998 – 2011)



## ABSTRACT

Name : Aster Nila  
Study Program : Pharmaceutical Science  
Title : Evaluation of Side Effects Events Peripheral Neuropathy and Lipodystrophy in Patients with HIV/AIDS Who Used Stavudine in Antiretroviral Regimen in Dharmais Cancer Hospital Jakarta

The use of stavudine in antiretroviral regimen is often associated with undesirable effects such as peripheral neuropathy and lipodystrophy. The incidence of side effects of peripheral neuropathy and lipodystrophy may become more severe if not monitored and treated promptly. This study aims to provide an overview of the prevalence of adverse events of peripheral neuropathy and lipodystrophy in patients with HIV/AIDS who used stavudine in antiretroviral regimen, the onset of side effects, and the factors that influence the incidence of side effects of stavudine. The study was conducted using a retrospective cohort study design. For the intervention group were patients who used stavudine and control groups were patients who used zidovudine. Primary data collection for the determination of the incidence of peripheral neuropathy using the Subjective Peripheral Neuropathy Screen (SPNS). Secondary data collection for the determination of the incidence of lipodystrophy using Carr Lipodystrophy Questionnaire and a retrospective of the medical records of patients with HIV/AIDS using antiretroviral in Dharmais Cancer Hospital Jakarta. Data processing is done in a descriptive and analytic. The prevalence of adverse events in patients with peripheral neuropathy who used stavudine was 25.3% and lipodystrophy 40.9%. Differences combination of antiretroviral regimen is factor that significantly influence the incidence of side effects of peripheral neuropathy ( $p=0,002$ ). Age ( $p=0,039$ ), duration of use stavudin ( $p=0,000$ ), previous antiretroviral regimen ( $p=0,013$ ) and differences combination of antiretroviral regimen ( $p=0,000$ ) were the factors most significantly influence the side effects of lipodystrophy. The onset of peripheral neuropathy due to the use stavudine was 2-3 months of treatment and the onset of lipodystrophy was 1 year of treatment. Stavudine likely to cause peripheral neuropathy compared zidovudine with relative risk (RR)=3.039 (95% CI, 1,629 – 5,670) and odds ratio (OR)=3,178 (95% CI, 1,156 – 6,660). Stavudine likely to cause lipodystrophy compared zidovudine with relative risk (RR = 1.488 (95% CI) and *odds ratio* (OR)= 3,353 (95% CI, 1,876 – 5,992)

Key words : hiv/aids , lipodystrophy, peripheral neuropathy, stavudine  
xv + 146 : 10 pictures ; 22 tables  
Bibliography : 62 (1998 – 2011)

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	vi
ABSTRAK .....	vii
ABSTRACT .....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Perumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan penelitian .....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>7</b>
2.1 Human Immunodeficiency Virus.....	7
2.1.1 Definisi HIV.....	7
2.1.2 Struktur HIV .....	7
2.1.3 Klasifikasi Virus.....	8
2.1.4 Siklus Virus.....	8
2.1.5 Penularan.....	9
2.1.6 Gejala Klinis.....	9
2.2 Antiretroviral (ARV).....	10
2.2.1 Penggolongan Antiretroviral.....	10
2.2.2 Tujuan Pengobatan ARV .....	11
2.2.3 Kombinasi ARV Lini Pertama.....	11
2.2.4 Efek Samping Umum ARV .....	12
2.2.5 Tingkat Toksisitas ARV.....	14
2.2.6 Manajemen Toksisitas ARV berdasarkan Derajat Keparahan .....	14
2.3 Stavudin.....	15
2.3.1 Perkembangan Stavudin dalam Terapi Antiretroviral.....	15
2.3.2 Mekanisme Kerja Stavudin .....	15
2.3.3 Efek Samping Stavudin.....	16
2.3.4 Interaksi Obat Stavudin.....	16
2.3.5 Farmakokinetika dan Farmakodinamika Stavudin.....	17

2.4 Neuropati Perifer .....	17
2.4.1 <i>Dystal Symmetrical Polyneuropathy</i> (DSP) dan <i>Antiretroviral Toxic Neurophaty</i> (ATN).....	18
2.4.2 Fitur Klinis.....	19
2.4.3 Patogenesis .....	19
2.4.4 Diagnosa .....	20
2.4.5 Manajemen dan pengobatan .....	21
2.5 Lipodistrofi .....	21
2.5.1 Fitur Metabolik dan Klinis Sindrom Lipodistrofi .....	21
2.5.2 Lipoatrofi wajah.....	22
2.5.2.1 Derajat lipoatrofi .....	22
2.5.3 Faktor Resiko .....	23
2.5.4 Patogenesis .....	23
2.5.5 Diagnosa dan Pemeriksaan .....	25
2.5.6 Manajemen Lipodistrofi.....	27
2.6 Tinjauan Umum Rumah Sakit Kanker Dharmais.....	28
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>30</b>
3.1 Rancangan Penelitian .....	30
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	30
3.3 Populasi dan Sampel .....	30
3.4 Kriteria Inklusi dan Ekslusi.....	31
3.5 Landasan Teori .....	32
3.6 Kerangka Konsep.....	33
3.7 Hipotesis Penelitian .....	34
3.8 Definisi Operasional .....	34
3.9 Prosedur Pengumpulan Data .....	38
3.10 Analisis Data.....	39
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>40</b>
4.1 Karakteristik Pasien .....	40
4.2 Karakteristik Klinis Pasien.....	42
4.3 Penggunaan Antiretroviral .....	44
4.4 Penggantian (substitusi) Rejimen ARV Terdahulu.....	47
4.5 Durasi Pengobatan Dengan Rejimen Stavudin dan Zidovudin .....	51
4.6 Kejadian Efek Samping Neuropati Perifer.....	53
4.7 Kejadian Efek Samping Lipodistrofi .....	60
4.8 Pasien yang Mengalami Efek Samping Neuropati Perifer dan juga Lipodistrofi.....	68
4.9 Lama Waktu Penggunaan ARV sampai Muncul Efek Samping Neuropati Perifer dan Lipodistrofi.....	69

4.10 Pasien yang Membutuhkan Penggantian Rejimen karena Munculnya Efek Samping Neuropati perifer dan Lipodistrofi.....	72
4.11 Penggunaan Obat-Obat Lain Bersamaan dengan Antiretroviral Stavudin .....	74
4.12 Analisis bivariat faktor perancu terhadap timbulnya efek neuropati perifer .....	74
4.12.1 Jenis Kelamin .....	74
4.12.2 Umur .....	75
4.12.3 Jumlah CD4 Terbaru .....	75
4.12.4 Lama penggunaan stavudin (durasi stavudin).....	76
4.12.5 Total Lama ARV .....	76
4.12.6 Rejimen ARV Terdahulu .....	76
4.12.7 Paparan Isoniazid .....	77
4.12.8 Tinggi Badan.....	77
4.12.9 Riwayat Alergi .....	77
4.12.10 Perbedaan Kombinasi Rejimen .....	78
4.13 Analisis bivariat faktor perancu terhadap timbulnya efek samping lipodistrofi .....	78
4.13.1 Umur .....	78
4.13.2 Jenis Kelamin .....	79
4.13.3 Jumlah CD4 Pada Saat Inisiasi ARV .....	79
4.13.4 Lama Penggunaan Stavudin (durasi stavudin) .....	80
4.13.5 Total Lama ARV .....	80
4.13.6 Rejimen ARV Terdahulu .....	80
4.13.7 Indeks Massa Tubuh .....	81
4.13.8 Riwayat Alergi .....	81
4.13.9 Perbedaan Kombinasi Rejimen .....	81
4.14 Analisis Multivariat.....	82
4.15 Analisis Perbedaan Enam Kombinasi Rejimen ARV terhadap kejadian Efek Samping Neuropati Perifer.....	83
4.16 Analisis Perbedaan Enam Kombinasi Rejimen ARV terhadap kejadian Efek Samping Lipodistrofi.....	84
4.17 <i>Relative Risk</i> (RR) Stavudin terhadap Neuropati Perifer .....	85
4.18 <i>Relative Risk</i> (RR) Stavudin terhadap Lipodistrofi.....	85
4.19 Keterbatasan Penelitian.....	86
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>87</b>
5.1 Kesimpulan .....	87
5.2 Saran.....	88
<b>DAFTAR ACUAN .....</b>	<b>89</b>

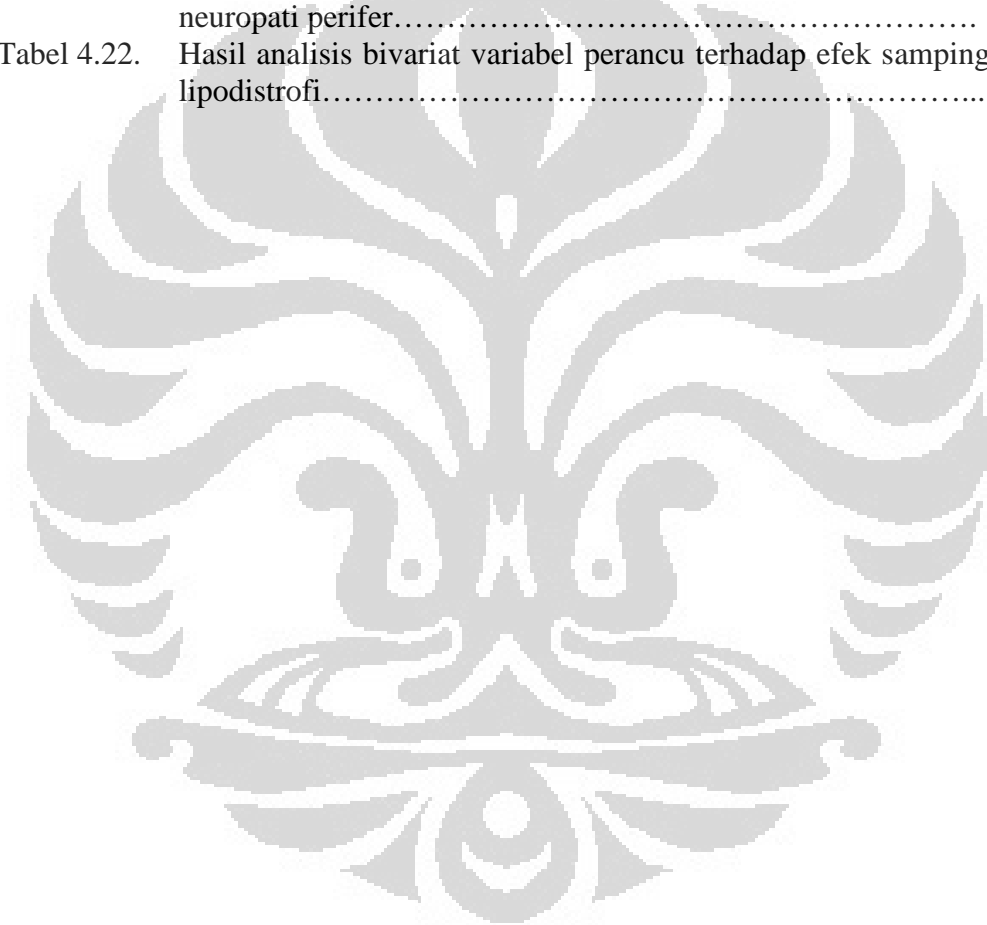
## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 4.1. Diagram kombinasi rejimen antiretroviral stavudin yang digunakan pada pasien HIV/AIDS.....	44
Gambar 4.2. Diagram kombinasi rejimen antiretroviral zidovudin yang digunakan pada pasien HIV/AIDS.....	46
Gambar 4.3. Diagram penyebab terjadinya substitusi rejimen ARV terdahulu pada pasien yang saat ini mendapatkan rejimen stavudin.....	48
Gambar 4.4. Diagram penyebab terjadinya substitusi rejimen ARV terdahulu pada pasien yang saat ini mendapatkan rejimen zidovudin.....	50
Gambar 4.5. Diagram lama penggunaan stavudin pada pasien yang menggunakan stavudin dalam kombinasi rejimen ARV.....	51
Gambar 4.6. Diagram total lama penggunaan ARV pada pasien yang menggunakan stavudin dalam kombinasi rejimen ARV.....	52
Gambar 4.7. Diagram lama penggunaan zidovudin pada pasien yang menggunakan zidovudin dalam kombinasi rejimen ARV.....	52
Gambar 4.8. Diagram total lama penggunaan ARV pada pasien yang menggunakan zidovudin dalam kombinasi rejimen ARV.....	53
Gambar 4.9. Diagram perbandingan persentase kejadian efek samping neuropati perifer dari masing-masing kombinasi stavudin (intervensi) dan zidovudin (kontrol).....	59
Gambar 4.10. Diagram perbandingan persentase kejadian efek samping lipodistrofi dari masing-masing kombinasi stavudin (intervensi) dan zidovudin (kontrol).....	64

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Pilihan kombinasi ARV untuk lini pertama.....	12
Tabel 2.2. Tata Laksana Efek Samping dan Toksisitas Antiretroviral .....	14
Tabel 4.1. Karakteristik pasien HIV/AIDS yang menjadi subyek penelitian di RS. Kanker Dharmais Jakarta .....	41
Tabel 4.2. Karakteristik klinis pasien HIV/AIDS yang menjadi subyek penelitian di RS. Kanker Dharmais Jakarta .....	42
Tabel 4.3. Frekuensi penggantian (substitusi) rejimen ARV terdahulu yang telah dilakukan pada pasien HIV/AIDS yang saat ini menggunakan rejimen stavudin.....	47
Tabel 4.4. Frekuensi penggantian (substitusi) rejimen ARV terdahulu yang telah dilakukan pada pasien HIV/AIDS yang saat ini menggunakan rejimen zidovudin.....	50
Tabel 4.5. Frekuensi kejadian efek samping neuropati perifer pada pasien yang menggunakan rejimen ARV stavudin (kelompok intervensi).....	53
Tabel 4.6. Frekuensi kejadian efek samping neuropati perifer pada pasien yang menggunakan rejimen ARV zidovudin (kelompok kontrol).....	58
Tabel 4.7. Frekuensi kejadian efek samping lipodistrofi pada pasien yang menggunakan rejimen ARV stavudin (kelompok intervensi)....	60
Tabel 4.8. Frekuensi kejadian efek samping Lipodistrofi pada pasien yang menggunakan rejimen ARV zidovudin (kelompok kontrol).....	63
Tabel 4.9. Frekuensi pasien yang mengalami pengurangan lemak perifer pada pasien yang menggunakan stavudin.....	65
Tabel 4.10. Frekuensi pasien yang mengalami penumpukan lemak sentral pada pasien yang menggunakan stavudin.....	66
Tabel 4.11. Frekuensi pasien yang mengalami pengurangan lemak perifer pada pasien yang menggunakan zidovudin.....	66
Tabel 4.12. Frekuensi pasien yang mengalami penumpukan lemak sentral pada pasien yang menggunakan zidovudin.....	67
Tabel 4.13. Persentase bagian tubuh yang mengalami pengurangan lemak perifer pada pasien yang menggunakan stavudin dan zidovudin	67
Tabel.4.14. Persentase bagian tubuh yang mengalami penumpukan lemak sentral pada pasien yang menggunakan stavudin dan zidovudin	68
Tabel 4.15. Frekuensi pasien yang mengalami kedua jenis efek samping neuropati perifer dan lipodistrofi secara bersamaan pada pasien yang menggunakan rejimen ARV stavudin (intervensi).....	69
Tabel 4.16. Frekuensi pasien yang mengalami kedua jenis efek samping	

	neuropati perifer dan lipodistrofi secara bersamaan pada pasien yang menggunakan rejimen ARV zidovudin (kontrol).....	69
Tabel 4.17.	Frekuensi saat muncul keluhan neuropati perifer pada pasien yang menggunakan stavudin dalam rejimen ARV.....	70
Tabel 4.18.	Frekuensi saat muncul keluhan neuropati perifer pada pasien yang menggunakan zidovudin dalam rejimen ARV.....	70
Tabel 4.19.	Frekuensi kejadian lipodistrofi pada pasien yang menggunakan stavudin sesuai durasi penggunaan stavudin.....	71
Tabel 4.20.	Frekuensi kejadian lipodistrofi pada pasien yang menggunakan stavudin sesuai durasi penggunaan zidovudin.....	71
Tabel 4.21.	Hasil analisis bivariat variabel perancu terhadap efek samping neuropati perifer.....	74
Tabel 4.22.	Hasil analisis bivariat variabel perancu terhadap efek samping lipodistrofi.....	78



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Lembar penjelasan kepada subyek penelitian.....	96
Lampiran 2. Lembar persetujuan subyek penelitian.....	97
Lampiran 3. Lembar pengumpulan data pasien.....	98
Lampiran 4. Kuesioner Neuropati Perifer (SPNS).....	99
Lampiran 5. Kuesioner Lipodistrofi ( <i>Carr Lipodystrophy Questionnaire</i> ).....	100
Lampiran 6. Skor kuesioner neuropati perifer pasien kelompok intervensi (stavudin).....	104
Lampiran 7. Skor kuesioner neuropati perifer pasien kelompok kontrol (zidovudin).....	111
Lampiran 8. Skor kuesioner lipodistrofi pasien kelompok intervensi (stavudin).....	114
Lampiran 9. Skor kuesioner lipodistrofi pasien kelompok kontrol (zidovudin).....	127
Lampiran 10. Analisis bivariat variabel perancu terhadap kejadian efek samping neuropati perifer.....	133
Lampiran 11. Analisis bivariat variabel perancu terhadap kejadian efek samping lipodistrofi.....	134
Lampiran 12. Analisis multivariat variabel perancu terhadap kejadian efek samping neuropati perifer.....	135
Lampiran.13 Analisis multivariat variabel perancu terhadap kejadian efek samping lipodistrofi.....	139
Lampiran 14. Analisis perbedaan kombinasi rejimen terhadap kejadian efek samping neuropati perifer.....	143
Lampiran 15. Analisis perbedaan kombinasi rejimen terhadap kejadian efek samping lipodistrofi.....	144
Lampiran 16. <i>Relative risk</i> (RR) stavudin terhadap neuropati perifer.....	145
Lampiran 17. <i>Relative Risk</i> (RR) stavudin terhadap lipodistrofi.....	146



# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) merupakan kumpulan gejala penyakit yang disebabkan oleh infeksi dari *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) merupakan jenis retrovirus yang menginfeksi sistim kekebalan tubuh, menghancurkan atau merusak fungsinya. Pada saat infeksi berlangsung sistim kekebalan tubuh melemah dan penderita lebih rentan terhadap infeksi. Stadium lanjut dari infeksi ini adalah pada saat terjadi *immunodeficiency syndrome* (AIDS) sehingga penderita sangat mudah mendapatkan infeksi oportunistik (Depkes RI, 2006).

Jumlah penderita HIV/AIDS di seluruh dunia terus meningkat. Sampai bulan Desember 2008 keseluruhan jumlah penderita HIV/AIDS di seluruh dunia sekitar 33,4 juta orang. Penderita yang baru terinfeksi sekitar 2,7 juta orang dan yang meninggal disebabkan HIV/AIDS adalah sekitar 2 juta orang. Jumlah orang yang hidup dengan virus ini pada tahun 2008 meningkat lebih 20% dari tahun 2000. Prevalensinya meningkat sekitar tiga kali lipat dari tahun 1990 (AIDS Epidemic Up date, 2009).

Kasus HIV/AIDS di Indonesia merupakan fenomena gunung es. Jumlah kasus HIV/AIDS yang dilaporkan lebih sedikit dibandingkan kondisi yang sebenarnya karena sistim pelaporan yang belum sempurna. Jumlah kumulatif kasus HIV/AIDS di Indonesia sampai bulan Desember 2010 dilaporkan sebanyak 24.131 orang. AIDS/IDU sebanyak 9233 orang. Jumlah penderita yang meninggal dunia adalah sebanyak 4539 orang. Prevalensi tertinggi terjadi di propinsi Papua, diikuti propinsi Bali dan DKI Jakarta di urutan ketiga (Ditjen PPM & PL Depkes RI, 2010)

Penggunaan HAART (*Highly Active Anti Retroviral Therapy*), telah berhasil menurunkan secara signifikan mortalitas dan morbiditas terkait AIDS serta biaya perawatan rumah sakit. Akan tetapi sekitar 25% penderita menghentikan penggunaan rejimen antiretroviral (ARV) pada delapan bulan pertama pengobatan. Penyebabnya antara lain karena kegagalan pengobatan

(ketidakmampuan untuk menekan replikasi virus HIV), ketidakpatuhan dan juga karena efek toksik yang ditimbulkan. Berbagai upaya telah dilakukan untuk lebih meningkatkan durasi pengobatan termasuk penemuan antiretroviral baru untuk memaksimalkan efektifitas dan mengatasi efek samping (Montessori, V., Press, N., Harris, M., Akagi, L dan Montaner, J, 2004).

Efek toksik yang ditimbulkan oleh ARV menjadi salah satu penyebab kurangnya kepatuhan (*adherence*) pasien terhadap pengobatan. Hal ini menjadi alasan utama terjadinya kegagalan terapi (Depkes, 2007). Ketidakpatuhan terhadap terapi juga dapat menimbulkan berkembangnya resistensi obat. Sebanyak 514 pasien yang diwawancarai di Botswana, 23% menggunakan obat kurang dari 95% dosis yang harus digunakan (WHO, 2006).

Masing-masing antiretroviral umumnya menimbulkan efek samping tersendiri. Efek samping yang ringan dan umum terjadi pada awal terapi seperti kembung, mual dan diare. Efek ini mungkin bersifat sementara atau dapat pula bertahan selama penggunaan obat. Efek samping umum lainnya yang terjadi seperti kelelahan dan sakit kepala yang disebabkan oleh zidovudin (AZT) serta mimpi buruk yang ditimbulkan oleh efavirenz (EFV). Efek samping yang cukup serius seperti anemia karena pemakaian AZT. Neuropati perifer terkait penggunaan stavudin (d4T). Toksisitas retinoid seperti pruritus dan kuku jari tumbuh ke dalam pada pemakaian antiretroviral golongan *protease inhibitor* (PI) (Montessori, V., Press, N., Harris, M., Akagi, L dan Montaner, J, 2004).

Stavudin (d4T) merupakan salah satu HAART golongan *Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors* (NRTI). Obat ini umum digunakan karena harganya yang murah dan mudah didapatkan. Harga stavudin 30 mg dan 40 mg @60 kapsul adalah masing-masing 3,26 dan 3,48 US \$. Sedangkan harga untuk zidovudin 100 mg @100 kapsul dan zidovudin 300 mg @60 tablet adalah masing-masing 8,45 dan 12,82 US \$ (WHO, 2006). Oleh karena itu stavudin masih menjadi obat pilihan dengan memantau gejala toksisitasnya. Stavudin merupakan antiretroviral yang termasuk dalam rejimen ARV lini

pertama, tetapi hanya merupakan pilihan alternatif karena terkait resiko toksisitasnya. Dalam rejimen ARV lini kedua stavudin tidak termasuk di dalamnya (Depkes RI, 2007).

Stavudin sering dikaitkan dengan toksisitas mitokondria yang dapat menimbulkan lipoatrofi, neuropati perifer, laktasidosis dan pankreatitis. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa 21% penderita di negara berkembang yang menggunakan stavudin dapat mengalami neuropati perifer (Scarsella et al., 2002). Penelitian Sacktor, et al., (2008) di Uganda, pada 102 pasien HIV yang menggunakan stavudin dalam rejimen ARV, 31% mengalami neuropati perifer setelah 6 bulan pengobatan.

Lipodistrofi merupakan bagian dari sindroma metabolik yang dapat terjadi pada penderita HIV/AIDS. Gambaran klinis yang utama adalah terjadinya lipoatrofi di bagian wajah, tungkai dan bokong disertai dengan penumpukan lemak dibagian perut dan dada. Kondisi ini lebih disebabkan karena pemakaian antiretroviral *protease inhibitor* (PI), meskipun NRTIs terutama stavudin juga dapat menimbulkan efek yang sama (Montessori, V., Press, N., Harris, M., Akagi, L dan Montaner, J, 2004). Penelitian Mutimura, E., et al (2007) di Rwanda pada penderita yang mendapatkan stavudin pada rejimen terapinya mengalami lipodistrofi sebanyak 34 % pada pengobatan > 6 bulan.

Kecenderungan lipodistrofi terkait penggunaan stavudin yang dapat mengubah fitur wajah menimbulkan kekhawatiran dan penurunan kepatuhan penderita pada rejimen ARV (Subbaraman, R., Krisna, S, Mayer, C., Flanigan, T dan Kumarasamy, 2007). Studi yang dilakukan pada 410 orang etnik Cina di Singapura menemukan bahwa lipodistrofi dapat mempengaruhi hubungan sosial pasien sebanyak 23% dan mempengaruhi *mood* sebanyak 36%. Meskipun hanya 1% penderita yang ingin menghentikan pengobatan karena perubahan ini (Paton et al., 2002). Sebaliknya, studi yang dilakukan pada pasien HIV/AIDS di Brazil menyebutkan bahwa 14% pasien menghentikan pengobatan karena efek samping ini (Subbaraman, R., Krisna, S., Mayer, C., Flanigan, T dan Kumarasamy, 2007).

Kondisi lipodistrofi dapat menimbulkan perubahan pada kualitas hidup penderita HIV/AIDS. Beberapa alasan antara lain karena perubahan bentuk badan dapat menimbulkan rasa malu, penurunan rasa percaya diri, mempengaruhi hubungan sosial maupun seksual, kecemasan dan depresi (Collins, et al., 2000). Bagi sebagian penderita, manfaat ARV untuk kelangsungan hidup masih menjadi pertimbangan dibandingkan dengan efek lipodistrofi yang tidak diinginkan. Akan tetapi pada sebagian penderita dapat menimbulkan perasaan depresi sehingga mempunyai keinginan untuk menghentikan pengobatan.

Monitoring efek samping obat dilakukan untuk memantau apakah timbul efek samping pada penggunaan ARV, baik yang bersifat simptomatik maupun gejala toksisitas. Efek samping yang terjadi perlu diatasi dengan pemberian obat-obatan atau penghentian/penggantian terapi jika timbul toksisitas yang membahayakan (Depkes RI, 2006).

Pada tahun 2006 WHO merekomendasikan untuk menghentikan penggunaan stavudin dalam kombinasi rejimen ARV dengan alternatif penggantinya adalah zidovudin atau tenofovir. Rekomendasi ini juga sesuai dengan pedoman pengobatan HIV/AIDS di Amerika Serikat dan Inggris. Negara Thailand juga sudah mulai menghentikan penggunaan stavudin dalam rejimen ARV. Sedangkan di Indonesia sendiri khususnya di RS.Cipto Mangunkusumo Jakarta telah mulai menggunakan stavudin selama 6 bulan pertama saja, selanjutnya pengobatan diteruskan dengan zidovudin. Oleh karena itu penelitian untuk mengevaluasi efek samping yang ditimbulkan stavudin khususnya di Indonesia perlu dilakukan. Hal ini dapat menjadi pertimbangan untuk menghentikan penggunaan stavudin dalam rejimen antiretroviral di Indonesia.

Rumah Sakit Kanker Dharmais adalah salah satu rumah sakit rujukan bagi pasien HIV/AIDS. Jumlah pasien HIV/AIDS di RSKD terus meningkat setiap tahunnya, sehingga penggunaan ARV juga terus meningkat. Beberapa penelitian telah dilakukan pada pasien HIV/AIDS di RSKD. Mukaddas (2008), meneliti respon imunologik dan virologik terapi ARV lini II yang mengalami kegagalan ARV lini I. Rahmadini (2007), meneliti tentang

perbandingan jumlah kenaikan CD4 rata-rata beberapa kombinasi ARV. Sampai saat ini sekitar 400 pasien HIV/AIDS di RSKD menggunakan antiretroviral stavudin dalam rejimen antiretroviral. Sehingga dapat dilakukan penelitian untuk mengevaluasi efek samping yang terjadi pada penggunaan stavudin dalam kombinasi ARV.

## 1.2 Perumusan Masalah

Stavudin telah digunakan secara luas sebagai salah satu analog nukleosid dalam kombinasi rejimen ARV. Hal ini disebabkan harganya yang cukup murah, dapat ditoleransi dengan baik, serta efektif pada uji klinik. Akan tetapi penggunaannya tidak terlepas dari efek samping yang ditimbulkan. Efek samping yang ditimbulkan stavudin seperti neuropati perifer dan lipodistrofi dapat menjadi lebih parah jika tidak segera dievaluasi. Hal ini dapat mempengaruhi kepatuhan pasien dalam pengobatan karena ketidaknyamanan pasien dengan adanya efek yang tidak diharapkan sehingga sasaran terapi tidak tercapai.

Munculnya efek samping yang mempengaruhi kondisi fisik pasien juga dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien. Pengaruh dari efek samping ini juga menyebabkan beberapa pasien membutuhkan penggantian rejimen. Umumnya efek samping yang mulai muncul tidak dimonitor oleh petugas kesehatan atau tidak dilaporkan oleh pasien.

Berdasarkan hal tersebut maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian yaitu:

- Bagaimana pengaruh stavudin dalam kombinasi rejimen ARV terhadap timbulnya efek samping lipodistrofi dan neuropati perifer.
- Apakah ada faktor-faktor lain yang mempengaruhi timbulnya efek samping seperti: umur, jenis kelamin, riwayat alergi, tinggi badan, indeks massa tubuh, jumlah CD4, lama penggunaan retroviral (stavudin), total lama ARV, penggunaan rejimen ARV sebelumnya dan paparan obat lain yang menimbulkan efek samping yang sama.

### 1.3 Tujuan Penelitian

- Mengevaluasi prevalensi kejadian efek samping neuropati perifer dan lipodistrofi pada pasien yang mendapatkan stavudin dalam rejimen ARV.
- Membandingkan resiko neuropati perifer dan lipodistrofi yang ditimbulkan oleh stavudin dengan zidovudin.
- Mengevaluasi lama waktu penggunaan antiretroviral stavudin sampai timbul efek samping neuropati perifer dan lipodistrofi.
- Menganalisis jumlah pasien yang harus melakukan penggantian rejimen antiretroviral stavudin ke rejimen lain karena timbul efek samping neuropati perifer dan lipodistrofi.
- Mengevaluasi faktor-faktor yang mempengaruhi timbulnya efek samping neuropati perifer dan lipodistrofi karena penggunaan stavudin.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah :

#### 1. Bagi RS Kanker Dharmais :

- Dapat memberikan informasi tentang pengobatan HIV/AIDS. Sehingga menjadi masukan dalam pemantauan hasil pengobatan dan monitoring efek samping obat.
- Memberikan informasi tentang metode untuk menilai efek samping obat sehingga dapat mengatasi efek samping yang muncul dan memberikan hasil pengobatan yang lebih baik bagi penderita HIV/AIDS di RS. Kanker Dharmais Jakarta.

#### 2. Bagi peneliti, sebagai sumber informasi untuk lebih meningkatkan peran dalam pelaksanaan pelayanan kefarmasian.

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Human Immunodeficiency Virus

#### 2.1.1 Definisi HIV

*Human Immunodeficiency Virus* (HIV) adalah virus yang dapat menyebabkan penurunan daya kekebalan tubuh. HIV termasuk genus retrovirus dan tergolong kepada famili lentivirus. Infeksi dari famili lentivirus ini khas dengan sifat latennya yang lama, masa inkubasinya yang lama, replikasi virus yang persisten, dan keterlibatan dari susunan saraf pusat (SSP). Ciri khas famili retrovirus yaitu dikelilingi oleh membran lipid, mempunyai kemampuan variasi genetik yang tinggi, mempunyai cara yang unik untuk replikasi serta dapat menginfeksi seluruh jenis vertebrata (Depkes RI, 2006).

#### 2.1.2 Struktur HIV

Virion HIV berbentuk sferis dengan diameter 80-100nm dan memiliki inti berbentuk kerucut. dikelilingi oleh selubung lipid yang berasal dari sel hospes. Inti virus mengandung protein kapsid terbesar yaitu p24, protein nukleokapsid p7/p9, dua kopi RNA genom, dan tiga enzim virus yaitu protease, *reverse transcriptase* dan integrase.

Protein p24 adalah antigen virus yang cepat terdeteksi dan merupakan target antibodi dalam tes skrining HIV. Inti virus dikelilingi oleh matriks protein dinamakan p17, yaitu merupakan lapisan dibawah selubung lipid. Selubung lipid virus mengandung dua glikoprotein yang sangat penting dalam proses infeksi HIV dalam sel yaitu gp 120 dan gp 41.

Genom virus terdiri dari tiga gen yang dibutuhkan untuk replikasi retrovirus yaitu: *gag*, *pol* dan *env*. Hasil translasi berupa protein precursor yang besar dan harus dipotong oleh protease menjadi protein *mature* (Jawet, Melnick dan Adelberg, 2001)

### 2.1.3 Klasifikasi Virus

HIV merupakan kelompok virus RNA :

Famili : Retroviridae

Sub famili : Lentivirinae

Genus : Lentivirus

Species : - Human Immunodeficiency Virus (HIV-1)

- Human Immunodeficiency Virus (HIV-2)

### 2.1.4 Siklus Virus

Setelah HIV memasuki tubuh manusia, glikoprotein terluar (gp 160) diekspresikan pada virus sehingga memungkinkan untuk berikatan dengan reseptor CD4. Glikoprotein terdiri dari dua subunit, yaitu gp 120 dan gp 41. Subunit gp 120 mempunyai afinitas tinggi terhadap reseptor CD4 dan bertanggung jawab untuk memulai ikatan dengan sel. Ikatan yang terjadi antara virus dan sel diperkuat oleh koreseptor kemokin CCR5 dan CXCR4.

Setelah internalisasi, virus membuka cangkangnya untuk persiapan replikasi. Materi genetik HIV adalah utas tunggal RNA (ss-RNA) positif-sense. Selanjutnya terjadi transkripsi RNA menjadi DNA untuk proses replikasi yang optimal dalam tubuh manusia. Normalnya transkripsi terjadi dari DNA menjadi RNA, pada HIV proses ini berlangsung terbalik, sehingga disebut retrovirus. Proses ini dibantu oleh enzim *RNA-dependent DNA polymerase (reverse transcriptase)*. Bagian RNA dari hibrid DNA-RNA kemudian sebagian dihapus oleh ribonuklease H (RNase H), sehingga *reverse transcriptase* dapat menyelesaikan sintesis untai ganda DNA (dsDNA). Setelah proses transkripsi produk akhir dsDNA akan bermigrasi ke nucleus dan diintegrasikan ke dalam kromosom sel inang oleh enzim integrase. Ketika sel yang terinfeksi mensintesis protein baru, proviral DNA yang terintegrasi juga diterjemahkan ke dalam "building block" protein virus baru. Komponen virus kemudian berkumpul di permukaan sel dan kuncup keluar sebagai partikel virus belum matang. Pematangan akhir virus baru memerlukan enzim protease untuk mencerna komponen yang besar menjadi virion menular (Dipiro, 2005).



### 2.1.5 Penularan

HIV terdapat dalam cairan tubuh penderita dan dapat ditularkan melalui cairan tersebut. Meskipun menurut penelitian virus terdapat dalam saliva, air mata, cairan cerebrospinal dan urin tetapi tidak terbukti beresiko menularkan karena kadarnya yang sangat rendah. Selain itu juga tidak ada mekanisme yang memfasilitasi untuk masuk ke dalam darah, kecuali ada luka.

Cara penularan yang lazim adalah melalui hubungan seksual yang tidak aman (tidak menggunakan kondom) dengan mitra seksual yang terinfeksi HIV, kontak dengan darah yang terinfeksi (tusukan jarum suntik, pemakaian jarum suntik secara bersama, produk yang terkontaminasi) dan penularan dari ibu ke bayi. Cara lain yang lebih jarang adalah pembuatan tato, transplantasi organ dan jaringan, inseminasi buatan dan tindakan medis semi invasif (Depkes RI,2006).

### 2.1.6 Gejala Klinis

Gejala klinis pada infeksi HIV biasanya bervariasi, pada umumnya terjadi sindrom retroviral akut. Gejala klinis yang terjadi pada infeksi HIV adalah :

- a. Demam, lemah, radang tenggorongan, penurunan berat badan dan mialgia
- b. 40-80% pasien menunjukkan bintik merah (rash)
- c. Diare, mual dan muntah
- d. Limfadenopati, berkeringat di malam hari
- e. Meningitis aseptik (demam, pusing, fotofobia dan kaku leher)
- f. Viral load (lebih dari 50.000 copy/mL pada dewasa atau 500.000 copy/mL pada anak-anak)
- g. Penurunan limfosit CD4 yang persisten (Dipiro, 2005)

## 2.2 Antiretroviral (ARV)

### 2.2.1 Penggolongan Antiretroviral

Antiretroviral (ARV) adalah obat yang menghambat replikasi HIV (Depkes, 2006). Terdapat lebih dari 20 antiretroviral yang digolongkan dalam enam golongan berdasarkan mekanisme kerjanya.

#### a. *Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTI)*

NRTI bekerja dengan cara menghambat kompetitif *reverse transcriptase HIV-1* dan dapat bergabung dengan rantai DNA virus yang sedang aktif dan menyebabkan terminasi. Obat golongan ini memerlukan aktivasi intrasitoplasma, difosforilasi oleh enzim menjadi bentuk triposfat. Golongan ini terdiri dari: analog deoksitimidin (zidovudin), analog timidin (stavudin), analog deoksiadenosin (didanosin), analog adenosin (tenofovir disoproxil fumarat /TDF), analog sitosin (lamivudin, zalcitabin), dan analog guanosin (abacavir), (Katzung, B, 2004).

#### b. *Non nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)*

NNRTI bekerja dengan cara membentuk ikatan langsung pada situs aktif enzim *reverse transcriptase* yang menyebabkan aktifitas polimerase DNA terhambat. Golongan ini tidak bersaing dengan nukleosida triposfat dan tidak memerlukan fosforilasi untuk menjadi aktif. Golongan ini terdiri dari nevirapin, efavirenz dan delavirdin (Katzung, B, 2004).

#### c. *Protease Inhibitors (PI)*

Selama tahap akhir siklus pertumbuhan HIV, produk-produk gen *gag*, *pol* dan *env* ditranslasikan menjadi poliprotein dan kemudian menjadi partikel yang belum matang. Protease bertanggung jawab pada pembelahan molekul sebelumnya untuk menghasilkan protein bentuk akhir dari inti virion matang dan protease penting untuk produksi virion matang selama replikasi. Obat golongan ini menghambat kerja enzim protease sehingga mencegah pembentukan virion baru yang infeksius. Golongan ini terdiri dari: saquinavir, ritonavir, nelfinavir dan amprenavir.

d. *Fusion Inhibitors* (FI)

FI menghambat masuknya virus ke dalam sel, dengan cara berikatan dengan subunit gp 41 selubung glikoprotein virus sehingga fusi virus ke sel target dihambat. Obat golongan ini terdiri dari: enfuvirtide (T-20).

e. Antagonis CCR5

Bekerja dengan cara mengikat CCR5 (reseptor kemokin 5) dipermukaan sel CD4 dan mencegah perlekatan virus dengan sel penjamu. Golongan ini terdiri dari: maraviroc, aplaviroc, vicrivirox (Tsibris, 2007)

f. *Integrase strand transfer inhibitors* (INSTI)

Bekerja dengan cara menghambat penggabungan sirkulasi DNA virus dengan sel inang (hospes). Golongan ini terdiri dari: raltegravir dan elvitegravir (Evering, H, 2008).

### 2.2.2 Tujuan Pengobatan ARV

- a. Mengurangi laju penularan HIV di masyarakat
- b. Memulihkan dan/atau memelihara fungsi imunologis (stabilisasi/peningkatan sel CD4)
- c. Menurunkan komplikasi akibat HIV
- d. Memperbaiki kualitas hidup ODHA
- e. Menekan replikasi virus secara maksimal dan secara terus menerus
- f. Menurunkan angka kesakitan dan kematian yang berhubungan dengan HIV (Depkes RI, 2007).

### 2.2.3 Kombinasi ARV Lini Pertama

Prinsip pemilihan ARV lini I:

1. Pilih lamivudin (3TC), ditambah
2. Pilih salah satu obat dari golongan *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NRTI), zidovudin (AZT) atau stavudin (d4T).

**Tabel 2.1.** Pilihan kombinasi ARV untuk lini pertama

Anjuran	Kombinasi ARV	Keterangan
Pilihan utama	AZT+3TC+NVP	AZT dapat menyebabkan anemia, dianjurkan untuk pemantauan hemoglobin. AZT lebih disukai daripada d4T oleh karena efek toksik d4T (lipoatrofi, asidosis laktat, neuropati perifer)
Pilihan alternatif	AZT+3TC+EFV	EFV sebagai substitusi dari NVP jika terjadi intoleransi dan bila pasien juga mendapat rifampisin. EFV tidak boleh diberikan jika ALT>4x dan pada perempuan hamil
	d4T+3TC+NVP atau EFV	d4T dapat digunakan dan tidak memerlukan pemantauan laboratorium
Pilihan lain	TDF+3TC+NVP atau EFV	Merupakan pilihan terakhir bila pilihan lazim tidak ditoleransi
	Kombinasi 3 NRTI: AZT+3TC+ABC	Kurang poten, dapat dipertimbangkan bagi pasien yang tidak dapat mentoleransi atau resisten NNRTI jika PI tidak tersedia sebagai persediaan lini II

ABC = Abacavir, AZT = Zidovudin, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, NVP = Nevirapin, TDF = Tenofovir, d4T = Stavudin, ALT = Alanin Transaminase, PI = Protease Inhibitor, NNRTI = Non Nucleoside Reverse Transaminase Inhibitor

#### 2.2.4 Efek Samping Umum ARV

Efek samping antiretroviral merupakan kejadian yang cukup sering terjadi pada pasien HIV/AIDS dan umumnya terjadi dalam tiga bulan pertama setelah inisiasi ARV, meskipun efek samping jangka panjang juga sering didapati sesudahnya. Efek samping yang sudah pernah diteliti di RS.Cipto Mangunkusumo Jakarta antara lain anemia AZT (20%; Karjadi, 2005), hipersensitivitas NVP (27,6%; Yuniastuti, 2006), peningkatan enzim transaminase NVP (20,8%; Yuniastuti, 2007) dan neuropati d4T (22%; Suemarni, 2006). Waktu kejadian efek samping bervariasi pada setiap individu. Kejadian efek samping dapat terjadi pada hari pertama sampai beberapa tahun setelah terapi ARV. Variasi kejadian efek samping inilah yang sering menimbulkan kejadian putus obat pada berbagai kasus (Ramadian, O, 2010).

Antiretroviral dapat menyebabkan reaksi efek samping yang sangat banyak terhadap tubuh. Reaksi adversi ARV dapat dikategorikan baik *class specific* ataupun *drug specific*, sebagai komplikasi jangka pendek atau jangka panjang atau berdasarkan komplikasi sistim organ yang terlibat. Kendala yang dihadapi klinisi adalah membedakan efek samping yang terjadi apakah disebabkan oleh ARV atau karena pengobatan lain terutama untuk pengobatan infeksi oportunistik. Kotrimoksazol menyebabkan anemia seperti AZT. Hal ini meyebabkan kendala bagi klinisi dan peneliti sehingga dibutuhkan waktu untuk memastikan apakah efek samping disebabkan oleh ARV, pengobatan lain, ataupun keduanya (Ramadian, O, 2010).

Efek samping umum obat adalah salah satu penyebab morbiditas, dirawatnya pasien dan mortalitas. Hal tersebut juga berpengaruh pada kepatuhan pasien terhadap rencana terapi. Karena itu pendeteksian dini efek samping adalah hal kritis dan dalam hal ini apoteker dapat ikut berperan (Depkes RI, 2006).

Spektrum efek yang tidak diinginkan terkait penggunaan HAART dapat bervariasi tergantung kondisi maju atau berkembangnya suatu negara. Beberapa alasannya antara lain:

- a. Kendala keadaan ekonomi negara untuk mendapatkan antiretroviral
- b. Biaya pemantauan laboratorium yang cukup tinggi sehingga menunda diagnosa terhadap toksisitas dan meningkatkan keparahan
- c. Kondisi penyerta yang sering terjadi di negara dengan sumber daya terbatas seperti anemia, kurang gizi, immunosupresi, penggunaan anti tuberkulosis dan obat herbal
- d. Faktor genetik dari pengguna ARV (Subbaraman, R, Krisna, S., Mayer, C., Flanigan, T dan Kumarasamy, 2007)

**Tabel 2.2.** Tata laksana efek samping dan toksisitas antiretroviral

No	Efek Samping	Obat	Manajemen
1	Hepatitis	Semua ARV (terutama NVP dan PI/r)	Bila ALT > 5x normal, hentikan ART dan pantau. Setelah reda, ganti obat penyebabnya dengan lainnya
2	Pankreatitis akut	ddI dan d4T	Hentikan ARV. Berikan terapi suportif dan pantau laboratorium. Ganti ARV dengan ARV resiko rendah pankreatitis: (AZT,ABC,TDF)
3	Laktat asidosis	Semua NRTI (terutama d4T dan ddl)	Hentikan ARV dan berikan terapi suportif. Setelah sembuh secara klinis mulai ART dengan mengganti NRTI penyebabnya. ABC, TDF dan 3TC kecil kemungkinan sebagai penyebabnya
4	Reaksi hipersensitif	ABC, NVP	Hentikan dan jangan berikan lagi selamanya. Terapi simptomatik. Pemberian kembali akan mengancam jiwa
5	Neuropati perifer berat	ddl dan d4T	Pertimbangkan untuk mengganti NRTI dengan yang kurang neurotoksik (AZT, TDF atau ABC). Perlu dipertimbangkan terapi simptomatik
6	Lipoatrofi dan lipodistrofi	Semua NRTI (terutama d4T)	Ganti secara dini ARV penyebabnya (d4T), pertimbangkan terapi estetik

AZT = Zidovudin, 3TC = Lamivudin, NVP = Nevirapin, EFV = Efavirenz, TDF = Tenofovir, ABC = Abacavir, d4T = Stavudin, ALT = Alanin Transaminase, PI/r = Protease Inhibitor/ritonavir, NNRTI = Non Nucleoside Reverse Transaminase Inhibitor, NRTI = Nucleoside Reverse Transaminase Inhibitor

### 2.2.5 Tingkat Toksisitas ARV

- a. Derajat 1: suatu perasaan tidak enak yang tidak menetap; tidak ada keterbatasan gerak; dan tidak memerlukan terapi atau tindakan.
- b. Derajat 2: sedikit ada keterbatasan bergerak kadang-kadang memerlukan sedikit bantuan dan perawatan; tidak perlu intervensi medis, kalau perlu sangat minimal.
- c. Derajat 3: pasien tidak lagi bebas bergerak; biasanya perlu bantuan dan perawatan; perlu intervensi medis atau perawatan di rumah sakit
- d. Derajat 4: pasien terbaring tidak dapat bergerak; jelas memerlukan intervensi medis dan perawatan di rumah sakit (Depkes RI, 2007).

### 2.2.6 Manajemen Toksisitas ARV berdasarkan Derajat Keparahan

- a. Derajat 1: reaksi ringan: tidak perlu perubahan terapi.

- b. Derajat 2: reaksi sedang: pertimbangkan untuk terus memberikan terapi ARV selama mungkin. Bila tidak ada perbaikan dengan terapi simtomatik, pertimbangkan untuk mensubstitusi satu macam obat.
- c. Derajat 3: reaksi berat: substitusi obat penyebabnya tanpa menghentikan terapi ARV.
- d. Derajat 4: reaksi berat yang mengancam jiwa: segera hentikan terapi ARV dan tatalaksana kelainan yang ada (dengan terapi simtomatik dan suportif) dan terapi ARV kembali diberikan dengan mengganti paduannya dengan mengganti salah satu obat yang menjadi penyebabnya pada saat pasien sudah mulai tenang kembali (Depkes RI, 2007).

## 2.3 Stavudin

### 2.3.1 Perkembangan Stavudin dalam Terapi Antiretroviral

Stavudin pertamakali disetujui oleh *Food Drugs Administration* (FDA) di Amerika Serikat pada tahun 1994. Akan tetapi selama beberapa tahun penggunaan stavudin di Amerika Serikat dan Inggris memperlihatkan hasil yang kurang memuaskan karena toksisitasnya. Pada pelaksanaan *World AIDS Conference* tahun 2006 di Toronto, WHO menyarankan untuk menghentikan penggunaan stavudin dalam rejimen ARV lini I di negara dengan penghasilan rendah. Tetapi karena cukup banyak sediaan *Fixed Dose Combination* (FDC) dari stavudin, dan harganya yang murah, maka stavudin masih menjadi pilihan untuk pasien yang sangat membutuhkan terapi ARV. Setelah suatu studi meta analisis dilakukan, maka WHO menyarankan penggunaan stavudin pada dosis rendah yaitu 30 mg (Hill et al., 2007).

### 2.3.2 Mekanisme Kerja Stavudin

Stavudin (2',3'-di-dehydro-3'-deoxythymidine) merupakan salah satu dari golongan *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* (NRTI) dengan aktifitas terhadap *Human Immunodeficiency Virus* tipe 1 (HIV-1). Stavudin merupakan analog timidin dimana terdapat ikatan rangkap yang menghubungkan karbon 2 dan 3 pada gugus gula. Sebagaimana obat lain dalam golongan ini, stavudin harus diposforilasi oleh enzim kinase menjadi

metabolit aktif stavudin 5'tripospat yang bersaing untuk masuk ke dalam DNA virus. Stavudin bersaing dengan substrat natural *deoxythymidine triphosphate* untuk menghambat aktifitas enzim *reverse transcriptase* dan masuk ke dalam DNA virus. Hal ini menyebabkan terminasi pada pembentukan DNA virus karena kekurangan gugus 3'-hidroksi pada stavudin yang sangat dibutuhkan untuk elongasi rantai DNA. Dengan demikian proses pembentukan virus baru akan berhenti (Hurst, M dan Nobel, S, 1999).

### 2.3.3 Efek Samping Stavudin

Efek samping berikut dilaporkan berdasarkan pengalaman penggunaan dalam kombinasi dengan analog nukleosid lain dan PI.

SSP: sakit kepala (25-46%). Dermatologi : rash (18-30%). Gastro intestinal : mual (43-53%), muntah (18-30%), diare (34-45%). Hepar: Hiperbilirubinemia (65-68%), peningkatan AST 42-53%), peningkatan ALT 40-50%), peningkatan GGT (15-28%). Neuromuskular dan skeletal: neuropati perifer (8-21%).

*Post marketing dan case report* : reaksi alergi, anemia, anoreksia, diabetes mellitus, hiperglisemia, hiperlaktasemia, laktasidosis, pankreatitis, redistribusi/akumulasi lemak tubuh (Lacy, C et al., 2010).

### 2.3.4 Interaksi Obat Stavudin

Interaksi obat menjadi bagian penting dalam manajemen pasien HIV/AIDS. Sebagian besar antiretroviral dipengaruhi konsentrasinya oleh obat-obat lain melalui berbagai macam mekanisme seperti metabolisme hepatic, efek pH lambung, khelasi atau inhibisi klirens ginjal. Data mengenai interaksi obat stavudin sangat terbatas, terutama interaksi dengan obat-obat yang digunakan untuk manajemen infeksi oportunistik. Stavudin tidak dimetabolisme melalui Sitokrom P-450 sehingga interaksi yang signifikan diperkirakan tidak melalui perubahan dalam metabolisme obat. Penelitian pengaruh obat-obat infeksi oportunistik seperti rifabutin, flukonazol dan chlarithromycin menunjukkan penurunan konsentrasi



maksimum stavudin dalam serum, tetapi tidak menunjukkan perbedaan pada AUC (*Area Under Curve*). Paparan stavudin tidak secara signifikan dipengaruhi oleh penggunaan secara bersamaan dengan obat-obat tersebut (Piscitelli, et al., 1999).

Penggunaan secara bersamaan sebaiknya dihindari dengan hydroxyurea dan zidovudin karena stavudin dapat meningkatkan kadar dan toksisitas obat tersebut. Sedangkan kadar/efek stavudin dapat ditingkatkan oleh hydroxyurea dan ribavirin. Doxorubicin dan zidovudin dapat menurunkan kadar/efek stavudin ((Lacy, C et al., 2010)

Penderita HIV/AIDS yang menggunakan stavudin dan masih menjalani terapi dengan metadon juga menunjukkan penurunan pada konsentrasi maksimum ( $C_{max}$  dan AUC). Hal ini karena metadon menurunkan motilitas saluran cerna sehingga mengurangi penyerapan obat dan menurunnya bioavailabilitas (Rainey et al., 2000)

### 2.3.5 Farmakokinetika dan Farmakodinamika Stavudin

Stavudin dapat diabsorpsi dengan baik setelah pemberian oral dengan availabilitas sampai 100% untuk dosis terapeutik. Stavudin masuk ke dalam sel dengan mekanisme difusi pasif. Konsentrasi plasma puncak ( $C_{max}$ ) setelah dosis tunggal 40 mg adalah 0,6 – 0,9 mg/L dengan waktu untuk mencapai  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) adalah 0,75 jam. Volume distribusi *steady state* adalah 0,53 L/kg. Stavudin dapat berpenetrasi ke dalam CSF. Waktu paruh eliminasi plasma adalah 1,6–2 jam setelah pemberian dosis 40 mg. Klirens stavudin menurun pada pasien dengan gangguan ginjal, sehingga perlu pengaturan dosis pada pasien dengan gagal ginjal (Hurst, M dan Nobel, S, 1999).

## 2.4 Neuropati Perifer

Komplikasi sistim saraf pusat dan neuropati perifer sering menjadi komplikasi neurologis pada HIV/AIDS pada setiap tahap infeksi HIV/AIDS. Jenis gangguan saraf perifer pada HIV/AIDS yang paling umum terjadi adalah *distal symmetrical polyneuropathy* (DSP) dan *Antiretroviral toxic*

*neurophatie* (ATN) atau neuropati neurotoksik. Jenis komplikasi saraf perifer lain yang dapat terjadi adalah *diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome* (DILS), *inflammatory demyelinating polyneuropathies* (IDPs), *multifocal mononeuropathies* dan *progressive polyradiculopathy* (Ferrari et al., 2006)

#### 2.4.1 *Distal Symmetrical Polyneuropathy* (DSP) dan *Antiretroviral Toxic Neurophatie* (ATN)

DSP adalah jenis gangguan saraf perifer yang dikarakteristikan oleh gejala sensori termasuk nyeri spontan yang menyebar mulai dari ibu jari kaki atau jari tangan pada kedua sisi tubuh. Gejala atau fitur klinis antara DSP dan ATN hampir sama sehingga sulit untuk dibedakan. Fitur patologi DSP dan ATN yang utama adalah degenerasi aksonal pada bagian distal, kehilangan serat yang bermielin serta infiltrasi makrofag pada saraf perifer dan *dorsal root ganglia*. Pada pasien dengan riwayat penggunaan antiretroviral yang bersifat neurotoksik, maka gejala yang timbul dapat diklasifikasikan sebagai ATN. DSP merupakan jenis neuropati yang paling sering terjadi pada infeksi HIV. Hal ini terdeteksi sekitar 30% pada pemeriksaan klinis pasien yang terinfeksi dan hampir 100% pada pemeriksaan otopsi pada pasien AIDS. Resiko DSP meningkat selama perioda awal pemberian obat terutama pada pasien dengan CD4 limfosit rendah (50-90 sel/ $\mu$ L) dan *HIV-1 load* yang tinggi ( $> 10.000$  copy/mL) (Simpson, D, 2002).

Beberapa jenis obat yang digunakan pada komplikasi HIV dapat menyebabkan DSP. Pasien dengan limfoma dan Karposi's sarcoma yang diobati dengan kemoterapi seperti vinkristin dapat menyebabkan DSP. Neuropati perifer dapat berkembang pada pasien yang menggunakan isoniazid terutama jika tanpa piridoksin (Simpson, D, 2002).

Antiretroviral analog nukleosid juga dapat menyebabkan neuropati perifer. Meskipun penggunaan zidovudin terbatas karena toksisitas hematologi, tetapi belum ada bukti yang menunjukkan zidovudin dapat menimbulkan DSP. Analog dideoksinukleosid didanosin (ddI), zalcitabin (ddC) dan stavudin (d4T) telah diketahui bersifat neurotoksik. Pada suatu

studi yang melibatkan 36 pasien yang menggunakan stavudin dengan dosis maksimum (2mg/kg/hari), 20 diantaranya menunjukkan pengembangan neuropati perifer dengan fitur klinis yang sama dengan DSP. Pengaruh dosis d4T terhadap resiko neuritis perifer telah diteliti dengan perbandingan dosis 0,5 mg, 1 mg dan 2 mg/kg/hari dan secara berurutan menimbulkan DSP sebanyak 6%, 15% dan 31% dengan onset selama 8-16 minggu pengobatan (Simpson, D, 2002).

Pasien dengan riwayat neuropati perifer, CD4 yang rendah, skor Karnofsky <80, hemoglobin < 11g/ml beresiko untuk terjadi DSP selama penggunaan d4T. Penelitian yang dilakukan di Jakarta menunjukkan peningkatan usia  $\geq 40$  tahun dan tinggi badan  $\geq 170$ cm juga berpengaruh terhadap timbulnya neuropati perifer (Cherry, C.L., Imran, D., Affandi, J.S., Yunihastuti, E, Kamarulzaman, A dan Smith, K, 2009). Penderita yang mengkonsumsi alkohol dan mengalami defisiensi vitamin B12 juga beresiko untuk pengembangan neuropati perifer (Ferrari et al., 2006).

#### 2.4.2 Fitur Klinis

Gejala utama DSP dan ATN adalah diseshtesis yang umumnya dimulai dari ekstremitas bawah. Keluhan rasa terbakar pada kaki dilaporkan 23-100% pasien AIDS dan bahkan kontak ringan dengan kaus kaki atau seprai dapat meningkatkan rasa sakit. Mati rasa dan paresthesis juga gejala yang sering dilaporkan. Tanda yang paling umum dari DSP pada AIDS adalah berkurang atau hilangnya reflek engkel relatif terhadap lutut. Adanya hiperaktifitas reflek lutut dan berkurangnya reflek engkel menunjukkan kemungkinan terjadinya mielopati dan neuropati secara bersamaan (Ferrari et al., 2006).

#### 2.4.3 Patogenesis

Meskipun patogenesis spesifik DSP pada AIDS belum diketahui, namun beberapa mekanisme telah diusulkan. De La Monte et al (1988) mengusulkan bahwa neuropati perifer adalah akibat langsung dari infeksi HIV pada saraf perifer. Data menunjukkan bahwa pasien dengan viral load >

10.000 copy/mL beresiko neuropati sensori 2,3 kali dibandingkan pasien dengan viral load > 500 copy/mL. Karena HIV tidak dapat dijadikan patogenesis utama untuk DSP maka penelitian difokuskan untuk mengetahui mekanisme tidak langsung seperti aktifitas sitokin, *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 (IL-1) pada saraf perifer dan *dorsal root ganglia* (Simpson, D, 2002).

Patogenesis stavudin menimbulkan neuropati perifer diduga berhubungan dengan penghambatan polimerase gamma DNA mitokondria. Carnitin merupakan substrat penting pada metabolisme mitokondria. Pada pasien yang mengalami neuropati perifer karena penggunaan stavudin terlihat penurunan kadar serum asetil-carnitin sehingga ada anjuran menggunakan suplemen carnitin pada pengelolaan neuropati perifer (Ferrari et al., 2006).

#### 2.4.4 Diagnosa

Evaluasi kondisi neuropati perifer dilakukan oleh dokter neurologis dengan pemeriksaan terhadap reflek tendon dan engkel. Saat ini pemeriksaan elektromyografi (EMG) juga sudah digunakan. Beberapa penelitian pada *AIDS Clinical Trials Group* (ACTG) menggunakan skrining singkat. Marra et al (1998) melaporkan bahwa skrining pemeriksaan singkat yang dilakukan oleh tenaga terlatih bukan dokter memiliki korelasi yang baik dengan diagnosa yang dilakukan oleh dokter neurologi (Simpson, D, 2002).

*Subjective peripheral neuropathy screen* (SPNS) adalah salah satu metoda skrining yang telah divalidasi dengan sensitifitas 47% dan spesifisitas 83%. SPNS mencakup respon subyek mengenai adanya dan sekaligus derajat keparahan dari tiga gejala : nyeri, sakit, atau rasa terbakar, rasa terjepit atau tertusuk jarum (paresthesis) dan mati rasa. Setiap gejala dievaluasi pada bagian ujung tubuh, lengan dan telapak tangan serta kaki dan telapak kaki. Setiap gejala yang muncul dievaluasi dengan derajat keparahan 1 (ringan) sampai 10 (parah). Untuk tujuan klinis, gejala yang dirasakan dengan skor tertinggi dikategorikan dengan derajat keparahan

klinis 0 = skor 0, 1 = skor 1-3, 2 = skor 4-6 dan 3 = skor 7-10 ( McArthur, J. H, 1998).

#### 2.4.5 Manajemen dan Pengobatan

Pada pasien yang mengalami DSP dan menggunakan ARV yang diketahui bersifat neurotoksik maka pertimbangkan untuk menurunkan dosis atau menghentikan penggunaan. Substitusi juga dapat dilakukan dengan obat ARV yang tidak neurotoksik seperti zidovudin, tenofovir dan abacavir. Pengobatan DSP pada infeksi HIV terutama bersifat simptomatik terutama untuk mengatasi nyeri. Pada umumnya dimulai dengan analgetik non-opioid, termasuk anti inflamasi non-steroid dan paracetamol. Pada pasien dengan nyeri menetap dan sangat mengganggu, antidepresan trisiklik dapat digunakan.

Antikonvulsan seperti carbamazepin, natrium valproat dan fenitoin juga dapat digunakan untuk terapi simtomatis pada pasien. Gabapentin yang memperlihatkan efikasi untuk mengatasi nyeri pada neuropati diabetes, juga telah digunakan pada neuropati HIV/AIDS. Beberapa obat topikal telah digunakan untuk mengatasi gejala nyeri seperti krim capsaicin dan lignocain. Beberapa studi juga menyarankan penggunaan lamotrigin, L-carnitin dan aspirin topikal dalam dietil eter (Simpson, D, 2002).

### 2.5 Lipodistrofi

Lipodistrofi pada pasien HIV/AIDS pertama kali dikemukakan oleh Carr et al pada tahun 1998, kira-kira 3 tahun setelah penggunaan PI yang merupakan salah satu HAART pada pengobatan HIV/AIDS (Carr, A, 2003).

Perubahan hormonal dan metabolisme yang terjadi pada infeksi HIV dapat menjadi salah satu penyebab lipodistrofi. Pada suatu studi *cross-sectional* yang melibatkan 58 pasien yang menerima stavudin, dibandingkan dengan pasien yang menerima zidovudin, *relative risk* (RR) adalah 1,95 (95%, *CI* 1,18 – 3,32) untuk stavudin (Hurst, M and Nobel, S, 1999). Studi lain di Rwanda yang melibatkan 409 orang menunjukkan hasil prevalensi lipoatrofi

pada stavudin adalah 3 kali lebih banyak dibandingkan dengan zidovudin (31,4% : 10,3%) (Griensven et al., 2007).

### 2.5.1 Fitur Metabolik dan Klinis Sindrom Lipodistrofi

- a. Fitur klinis yang utama adalah lipoatrofi perifer (penipisan lemak subkutan) pada wajah, lengan, tungkai dan bokong. Penumpukan lemak sentral dibagian perut, dada, leher dan punggung bagian atas (*dorso cervical spine*) yang disebut juga *buffalo hump*.
- b. Dislipidemia, yang terdiri dari peningkatan kadar kolesterol darah, kadar HDL yang rendah dan peningkatan kadar trigliserida.
- c. Terjadinya hiperglikemi yang resisten terhadap insulin (Carr, A, 2003).

### 2.5.2 Lipoatrofi wajah

Lipoatrofi didefinisikan sebagai suatu keadaan yang disebabkan baik oleh penuaan atau penyakit, dengan manifestasi kehilangan lemak pada wajah sehingga menimbulkan perataan atau cekungan dari kontur wajah yang pada keadaan normal adalah cembung (Ascher et al., 2006).

#### 2.5.2.1 Derajat lipoatrofi

##### 1. Derajat 1

- Adanya perataan yang ringan atau membayang pada satu atau lebih daerah wajah termasuk pipi, dahi, preauricular, preorbital dan sekitar preorbital.
- Tidak terlihat tulang yang menonjol  
Tidak terlihat pengenduran otot

##### 2. Derajat 2

Kondisi diantara derajat 1 dan 3

##### 3. Derajat 3

- Adanya cekungan sedang pada satu atau lebih daerah wajah termasuk pipi, dahi, preauricular, preorbital dan sekitar preorbital.
- Terlihat adanya tulang yang menonjol
- Dapat terlihat pengenduran otot

#### 4. Derajat 4

Kondisi diantara derajat 3 dan 5

#### 5. Derajat 5

- Adanya lekukan yang parah pada satu atau lebih daerah wajah termasuk pipi, dahi, preauricular, preorbital dan sekitar preorbital
- Terlihat penonjolan tulang yang parah
- Pengenduran otot terlihat dengan jelas (Ascher et al., 2006).

### 2.5.3 Faktor resiko

#### a. Faktor penderita

Peningkatan usia (lebih dari 40 tahun), jenis kelamin perempuan, peningkatan C-peptida dan trigliserida, rendahnya angka CD4 ( $< 350$  sel/mm<sup>3</sup> pada saat mulai terapi ARV), infeksi HIV pada stadium lanjut. Lamanya durasi infeksi dengan kondisi turunnya angka CD4 dan viral load yang tinggi ( $> 10.000$  copy/mL atau  $100.000$  copy/mL) juga sangat kuat dihubungkan dengan munculnya sindrom lipodistrofi. Faktor lain seperti ko-infeksi hepatitis dan kepatuhan yang lebih baik terhadap pengobatan. Ras Kaukasia menunjukkan kecenderungan lipoatrofi, sedangkan non-kaukasia lebih cenderung lipoakumulasi.

#### b. Faktor pengobatan

Perkembangan lipodistrofi sangat dipengaruhi oleh jenis ARV dan durasi penggunaan terapi antiretroviral. NRTI berkaitan dengan hilangnya lemak subkutan dan hiperlaktacemia. PI berkaitan dengan lipoakumulasi, metabolisme lipid dan resistensi insulin. Pengaruh NRTI terhadap lipodistrofi bertambah atau dipercepat bila dikombinasikan dengan PI dan manifestasi lipodistrofi yang muncul berbeda jika dibandingkan dengan penggunaan NRTI saja (Baril et al, 2005).

### 2.5.4 Patogenesis

Sindrom lipodistrofi jelas dikaitkan dengan penggunaan antiretroviral PI dan NRTI. Namun lipodistrofi yang juga diperlihatkan pada penderita HIV/AIDS yang belum mendapatkan pengobatan menunjukkan

adanya mekanisme lain. Keterlibatan sitokin pro inflamasi dan peran langsung virus pada adiposit juga dapat berperan dalam patogenesis lipodistrofi.

a. Peran NRTI

Manifestasi lipodistrofi seperti hilangnya jaringan lemak, hiperlaktasemia dan laktasidosis mungkin merupakan konsekuensi dari kerusakan mitokondria. Efek toksik NRTI pada mitokondria bertanggung jawab terhadap efek yang tidak diinginkan lipodistrofi. NRTI memiliki afinitas terhadap polimerase gamma DNA mitokondria manusia. Hal ini menyebabkan penurunan isi dan kualitas DNA mitokondria sehingga mengakibatkan penurunan produksi protein yang dikodekan dan perubahan fungsi mitokondria. Disfungsi mitokondria yang parah akhirnya dapat menyebabkan apoptosis dan kehilangan sel-sel lemak.

b. Peran PI

PI lebih kuat terkait dengan sindrom lipodistrofi dibandingkan dengan NRTI. Mekanisme umum disfungsi adiposit mendasari berkembangnya kondisi hiperkolesterolemia, hipertrigliserida dan resistensi insulin. Diferensiasi pre-adiposit menjadi adiposit memerlukan aktivasi berurutan sejumlah faktor transkripsi, yang pada gilirannya mengatur ekspresi marker adiposit spesifik. Penelitian terhadap hewan menunjukkan lipodistrofi merupakan hasil dari inaktivasi faktor transkripsi adipogenik seperti *sterol-regulatory-element binding protein 1* (SREBP-1). PI menghambat translokasi inti SREBP-1 sehingga menyebabkan akumulasi dibawah membran inti. Hal ini menyebabkan penurunan mRNA antara lain untuk : transporter insulin glukosa-responsif GLUT-4 dan mencegah penyerapan glukosa ke dalam sel adiposa.

c. Peran Sitokin

Pertambahan dan kehilangan jaringan lemak mungkin merupakan hasil perubahan kesetimbangan antara pertumbuhan dan kematian sel. Penumpukan sel-sel lemak lebih merupakan refleksi dari aktifitas lipoprotein lipase daripada pengurangan lipolisis. Lipogenesis dan lipolisis dapat dipengaruhi oleh sitokin pro inflamasi seperti *Tumor*



*Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) yang menghambat pembentukan dan stimulasi proses akhir. Adiposit mengeluarkan sitokin seperti adiponektin dan leptin yang meningkatkan sensitivitas terhadap insulin, sedangkan sekresi TNF- $\alpha$  dan interleukin-6 justru mempunyai efek sebaliknya (Baril et al, 2005).

#### 2.5.5 Diagnosa dan pemeriksaan

Lipodistrofi ditentukan berdasarkan alasan klinis yang merupakan kombinasi tanda dan gejala, meskipun tanda dapat ditafsirkan secara subyektif oleh pasien dan klinisi sehingga diperlukan parameter obyektif untuk mengidentifikasi lebih baik perubahan morfologi.

##### a. Parameter antropometri

Berat badan dan indeks massa tubuh adalah parameter yang penting untuk evaluasi lipodistrofi pada pasien HIV/AIDS, meskipun kriteria ini tidak cukup kuat untuk membedakan lipoatrofi dengan kurus dan lipoakumulasi dengan kegemukan. Pada beberapa kasus lipodistrofi, pasien tidak memperlihatkan perubahan signifikan pada perubahan berat badan dan indeks massa tubuh. Pengukuran lengan, leher, pinggang dan pinggul telah digunakan sebagai penanda lipodistrofi. Beberapa peneliti menggunakan rasio ukuran pinggang dan pinggul lebih dari 0,95 untuk pria dan 0,85 atau 0,9 untuk wanita. Pengukuran dengan alat *Caliper skin fold* pada daerah dada, bisep dan trisep atau pada daerah scapular, suprailiac dan gluteal juga dapat digunakan untuk menentukan komposisi tubuh pada pasien dengan lipodistrofi. Akan tetapi meskipun evaluator telah dilatih dengan prosedur standar, sampai saat ini belum memperlihatkan hasil yang konsisten.

##### b. Parameter biologi

Meskipun ada peningkatan ketidaknormalan metabolisme terkait lipodistrofi, tetapi lipodistrofi dapat terjadi meskipun kelainan metabolisme tidak terlihat. Lipoakumulasi sering dikaitkan dengan peningkatan kolesterol, trigliserida dan insulin. Pada beberapa penelitian

peningkatan trigliserida dapat menjadi prediktor untuk lipodistrofi dan peningkatan asam laktat untuk lipoatrofi.

c. *Bioelectric impedance analysis*

Perbedaan tingkat resistensi dari berbagai jaringan memungkinkan komposisi tubuh untuk dianalisa dalam hal massa lemak dan tidak berlemak. Perubahan komposisi tubuh yang terjadi juga dapat diikuti setiap saat. Akan tetapi karena metoda ini tidak memberikan informasi daerah distribusi lemak, maka metoda ini dianggap tidak valid untuk mengevaluasi lipodistrofi.

d. Parameter radiologi

Ultrasonografi, *Dual X-ray Absorptiometri* (DEXA), *Computed Tomography* (CT) dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) telah digunakan untuk pengukuran komposisi lemak pada daerah tubuh tertentu untuk pasien dengan lipodistrofi. Namun jarang digunakan karena faktor biaya dan kurangnya standarisasi untuk menilai lipodistrofi.

e. *Carr Lipodystrophy Questionnaire* (LQ)

LQ dikembangkan oleh Carr et al pada tahun 1998 dan telah diaplikasikan pada beberapa studi *cross-sectional* (Cavalcanti, Rodrigo, 2005). LQ terdiri dari 19 pertanyaan, 16 diantaranya mengenai perubahan bentuk tubuh, 2 mengenai munculnya vena perifer dan terakhir tentang adanya serta jumlah lipomata atau akumulasi lemak subkutan. Dua kategori skor akhir adalah kehilangan lemak perifer dan akumulasi lemak sentral. Pertanyaan mencakup penambahan lemak dan pengurangan lemak pada area tubuh antara lain : wajah, leher, *dorso cervical (buffalo hump)*, dada, perut, lengan, bokong dan kaki. Skor tingkat keparahan dengan skala ordinal adalah : tidak ada = 0, ringan = 1, sedang = 2 dan parah = 3. Skor akhir untuk pengurangan lemak perifer adalah : pengurangan pada wajah + lengan + kaki + bokong. Skor akhir untuk penumpukan lemak sentral adalah : penambahan lemak di perut + leher (Carr, A., Samaras, K., Thorisdottir, A., Kaufmann, G.R., Chisholm, D.J., dan Cooper, D.A., 1999).

### 2.5.6 Manajemen lipodistrofi

Saat ini belum ada pengobatan kuratif untuk mengatasi perubahan morfologi yang disebabkan oleh lipodistrofi. Beberapa cara termasuk olah raga, nutrisi, meminimalkan paparan obat (termasuk menunda inisiasi ARV, interupsi pengobatan dan mengganti jenis obat), pemberian obat-obatan dan perawatan kosmetika telah dilakukan dengan berbagai tingkat keberhasilan.

#### a. Olah raga dan nutrisi

Olah raga secara teratur yang terdiri dari kombinasi latihan kardiovaskular dan latihan kekuatan dapat mengurangi lipoakumulasi intra abdominal sekitar 1,1 kg setelah 16 minggu. Sekaligus juga dapat memperbaiki kekuatan otot, massa lemak dan lipid darah, meskipun latihan fisik juga dapat memperburuk kondisi lipoatrofi. Pengaturan nutrisi belum terlihat efektif pada perubahan morfologi yang disebabkan lipodistrofi. Tetapi secara umum konseling nutrisi dapat memperbaiki masalah metabolisme dan mengurangi resiko lipoakumulasi.

#### b. Meminimalkan paparan obat

Menunda inisiasi ARV pada pasien asimtomatik dengan CD4 diatas 350 sel/mm<sup>3</sup> dapat memperpendek waktu paparan obat dan mengurangi resiko komplikasi metabolik. Interupsi pengobatan telah memberikan hasil pada kondisi dislipidemia dan resistensi insulin, meskipun tidak mempengaruhi perubahan morfologi. Strategi *switching* pengobatan ARV telah dievaluasi untuk memperbaiki kondisi lipodistrofi. Seperti penggantian PI dengan NNRTI atau abacavir (NRTI). Penggantian NRTI analog timidin stavudin dan zidovudin dengan analog guanosisin (abacavir) atau analog adenosin (tenofovir disoproxil fumarat). Penggantian stavudin dengan abacavir memperlihatkan perbaikan kondisi lipodistrofi yang dievaluasi dengan CT dan DEXA setelah 24 sampai 104 minggu.

#### c. Penggunaan obat-obatan khusus

Pendekatan farmakologi untuk mengatasi lipodistrofi berdasarkan patofisiologi yang diduga, telah dilakukan. Beberapa obat-obat yang digunakan antara lain: modulator anabolisme seperti hormon

pertumbuhan dan anabolik steroid, modulator resistensi insulin seperti tiazolidindion dan metformin serta antioksidan mitokondria (l-carnitin). Akan tetapi data yang menunjang keberhasilan terapi dari obat-obat tersebut masih kurang. Rekombinan hormon pertumbuhan manusia pada awalnya memberikan hasil yang cukup menjanjikan, namun harganya sangat mahal dan memiliki efek samping yang berkenaan dengan metabolisme glukosa.

d. Perawatan kosmetika korektif

Pelaksanaan *liposuction*, terutama untuk memperbaiki lipoakumulasi pada bagian *dorsocervical (buffalo hump)* dapat memberikan hasil yang cukup memuaskan. Perawatan lain yang cukup menjanjikan untuk lipoatrofi pada wajah adalah dengan menyuntikkan *polylactic acid* ke dalam kulit pada kedua pipi. Pasien yang telah melakukan perawatan ini pada umumnya memberikan laporan hasil yang memuaskan dan sangat mempengaruhi terhadap perbaikan kualitas hidup mereka (Baril et al., 2005).

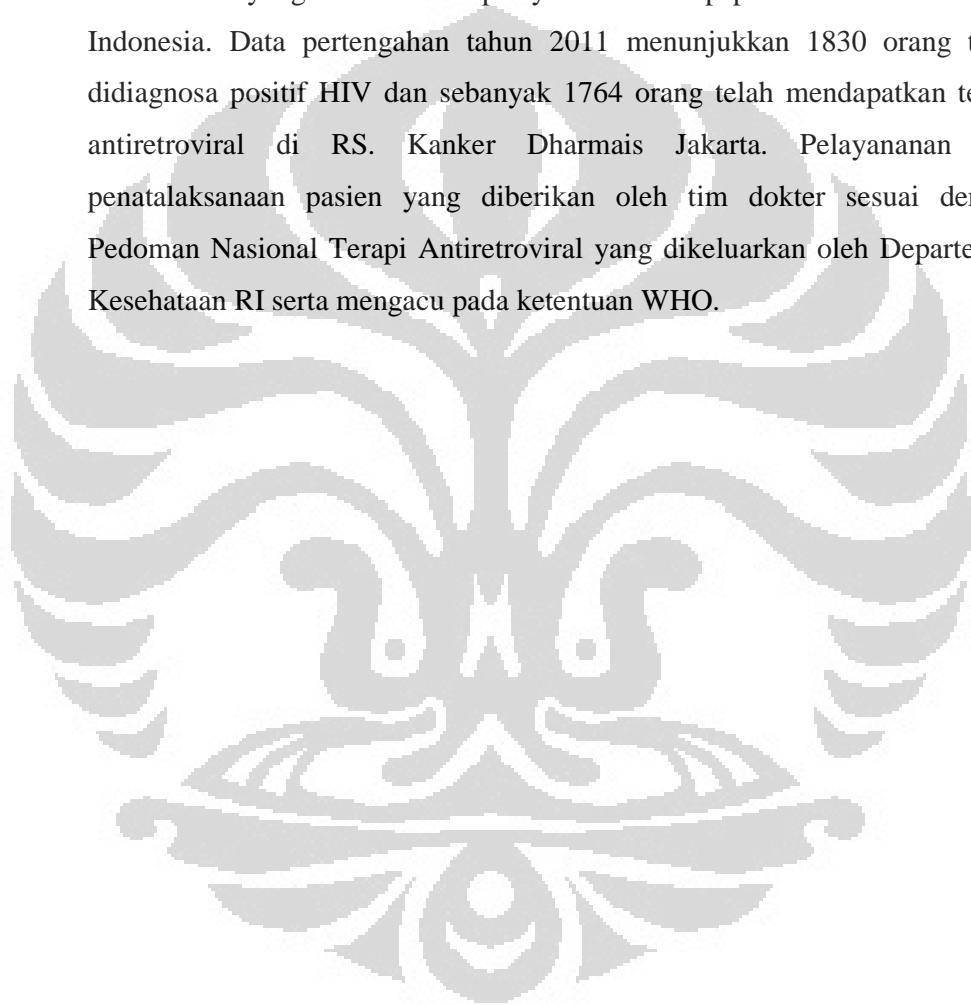
## 2.6 Tinjauan Umum Rumah Sakit Kanker Dharmais

Rumah Sakit Kanker “Dharmais” (RSKD) adalah rumah sakit yang memberikan layanan kanker yang holistik dan terpadu di Indonesia. Pada tahun 1988 ketua Yayasan Dharmais Bapak H.M. Soeharto meminta Dr. dr. A. Harryanto Reksodiputro untuk memikirkan suatu model rumah sakit kanker yang sesuai dengan kebutuhan masyarakat Indonesia. Pada bulan Oktober 1988, Dr. dr. A. Harryanto Reksodiputro membentuk tim pembuatan usul pendirian rumah sakit kanker yang terdiri dari para pakar kanker dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan meminta nasehat Departemen Kesehatan serta Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Usulan tersebut dapat diselesaikan pada bulan Desember 1988 dan diserahkan kepada ketua Yayasan Dharmais pada 8 Januari 1999.

Visi dari Rumah Sakit Kanker “Dharmais” adalah menjadi Rumah Sakit dan Pusat Kanker Nasional yang merupakan panutan dalam penanggulangan kanker di Indonesia. Misi dari Rumah Sakit Kanker

“Dharmais” adalah melaksanakan pelayanan, pendidikan, dan penelitian yang bermutu tinggi di bidang penanggulangan kanker. Sedangkan motto Rumah Sakit Kanker “Dharmais” adalah Tampil Lebih Baik, Ramah dan Profesional.

Pada tahun 1999 rumah sakit ini juga melayani pengobatan untuk pasien HIV/AIDS, sehingga menjadi salah satu rumah sakit rujukan untuk pengobatan pasien HIV/AIDS di Indonesia. Sampai saat ini terdapat 235 rumah sakit yang memberikan pelayanan terhadap penderita HIV/AIDS di Indonesia. Data pertengahan tahun 2011 menunjukkan 1830 orang telah didiagnosa positif HIV dan sebanyak 1764 orang telah mendapatkan terapi antiretroviral di RS. Kanker Dharmais Jakarta. Pelayanan dan penatalaksanaan pasien yang diberikan oleh tim dokter sesuai dengan Pedoman Nasional Terapi Antiretroviral yang dikeluarkan oleh Departemen Kesehatan RI serta mengacu pada ketentuan WHO.



## **BAB 3 METODE PENELITIAN**

### **3.1 Rancangan Penelitian**

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian studi kohort retrospektif. Kelompok intervensi adalah pasien yang mendapatkan stavudin dalam rejimen ARV, yaitu kombinasi d4T+3TC+NVP, d4T+3TC+EFV dan d4T+3TC+LPV/r. Kelompok kontrol adalah pasien yang tidak mendapatkan stavudin dalam rejimen ARV, yaitu kombinasi AZT+3TC+NVP, AZT+3TC+EFV dan AZT+3TC+LPV/r.

Data primer diperoleh dengan menentukan efek samping neuropati perifer melalui wawancara dengan pasien HIV/AIDS menggunakan *Subjective Peripheral Neuropathy Screen (SPNS)* yang telah tervalidasi. Data sekunder untuk penentuan efek samping lipodistrofi diambil dengan menggunakan *Carr Lipodystrophy Questionnaire* yang dilakukan oleh dokter.

Data sekunder lain diambil secara retrospektif dari rekam medis pasien meliputi: demografi pasien, pemeriksaan laboratorium, riwayat penggunaan ARV dan riwayat infeksi oportunistik serta obat yang digunakan. Hasil penelitian disajikan secara deskriptif dan analitis.

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

Penelitian dilakukan di Instalasi Rawat Jalan Poliklinik Penyakit Dalam RS. Kanker Dharmas Jakarta pada bulan Maret 2011 - November 2011. Pengambilan data primer untuk menilai kejadian neuropati perifer dan data sekunder untuk menilai kejadian lipodistrofi pada pasien adalah selama bulan Mei 2011 - Juli 2011.

### **3.3 Populasi dan Sampel**

Populasi penelitian ini adalah semua pasien HIV/AIDS di Instalasi Rawat Jalan Poliklinik Penyakit Dalam RSKD Jakarta yang mendapatkan salah satu kombinasi antiretroviral berikut :

1. Stavudin + Lamivudin + Nevirapin (d4T + 3TC + NVP)
2. Stavudin + Lamivudin + Efavirenz (d4T + 3TC + EFV)

### 3. Stavudin + Lamivudin + Lopinavir/r (d4T + 3TC + LPV/r)

Sampel penelitian adalah seluruh pasien HIV/AIDS yang mendapatkan pengobatan antiretroviral dengan ketiga rejimen tersebut yang masih menjalani pengobatan pada periode penelitian dan masuk kriteria inklusi.

Sebagai kontrol digunakan pasien HIV/AIDS yang mendapatkan rejimen ARV zidovudin, yaitu salah satu dari kombinasi antiretroviral berikut :

1. Zidovudin + Lamivudin + Nevirapin (AZT + 3TC + NVP)
2. Zidovudin + Lamivudin + Efavirenz (AZT + 3TC + EFV)
3. Zidovudin + Lamivudin + Lopinavir/r (AZT + 3TC + LPV/r)

### 3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi :

1. Pasien yang didiagnosis HIV/AIDS dengan usia  $\geq 18$  tahun
2. Pasien yang menggunakan salah satu kombinasi ARV berikut :
  1. Stavudin + Lamivudin + Nevirapin (d4T + 3TC + NVP)
  2. Stavudin + Lamivudin + Efavirenz (d4T + 3TC + EFV)
  3. Stavudin + Lamivudin + Lopinavir/r (d4T + 3TC + LPV/r)
  4. Zidovudin + Lamivudin + Nevirapin (AZT + 3TC + NVP)
  5. Zidovudin + Lamivudin + Efavirenz (AZT + 3TC + EFV)
  6. Zidovudin + Lamivudin + Lopinavir/r (AZT + 3TC + LPV/r)
3. Pasien HIV/AIDS yang telah mendapat pengobatan ARV dengan salah satu kombinasi rejimen pada kelompok intervensi dan kontrol selama >3 bulan.
4. Pasien HIV/AIDS yang rutin mengambil obat setiap bulan sampai pada waktu data primer diambil.

Kriteria eksklusi :

1. Pasien HIV/AIDS yang sedang hamil.
2. Data rekam medis pasien yang tidak lengkap.
3. Pasien yang tidak bersedia ikut dalam penelitian

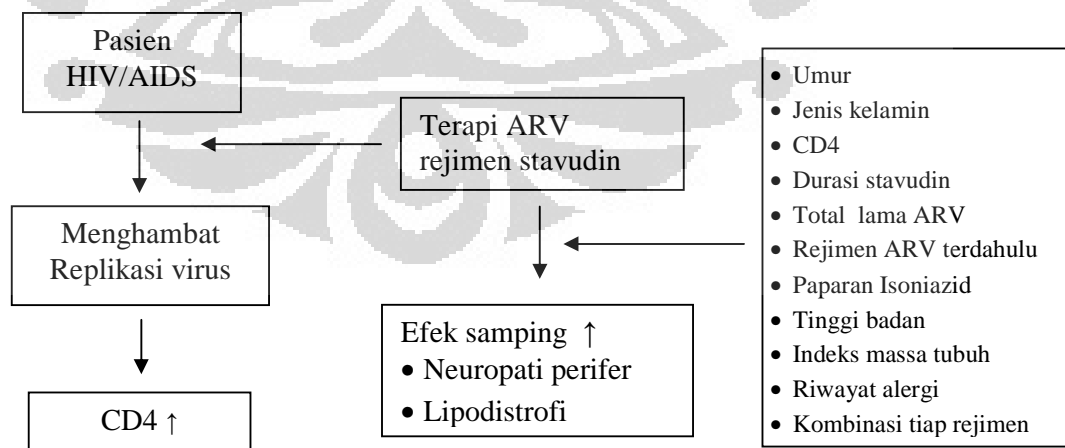
### 3.5 Landasan Teori

Penggunaan antiretroviral yang terdiri dari *protease inhibitor* (PI) dan *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NRTI) telah mengurangi angka mortalitas dan morbiditas terkait infeksi HIV/AIDS, dan telah menjadi rejimen standar untuk pengobatan infeksi HIV/AIDS di berbagai negara. Penggunaan kombinasi rejimen ARV ini masih menimbulkan ketidaknyamanan bagi pasien terkait masalah toksisitas baik jangka pendek maupun jangka panjang. Masalah toksisitas ini dapat menimbulkan keinginan pasien untuk menghentikan pengobatan (Nieuwkerk et al., 2001)

Lipodistrofi merupakan salah satu efek samping yang ditimbulkan oleh stavudin (d4T). Pasien yang mengalami lipoatrofi pada wajah menimbulkan kecendrungan terjadinya redistribusi lemak yang lebih serius bila terapi dilanjutkan. Kombinasi efek yang tidak diinginkan pada fisik dan mental dapat memperburuk kualitas hidup, kepatuhan terhadap pengobatan dan efektifitas terapi (Rajagopalan et al., 2008)

Rasa nyeri yang merupakan gejala utama dari neuropati perifer pada penderita HIV/AIDS menimbulkan pengaruh pada aktifitas dan kualitas hidup penderita, sehingga diagnosa dan penanganan kondisi ini menjadi tantangan dalam pengobatan HIV/AIDS (Verma, S, 2007).

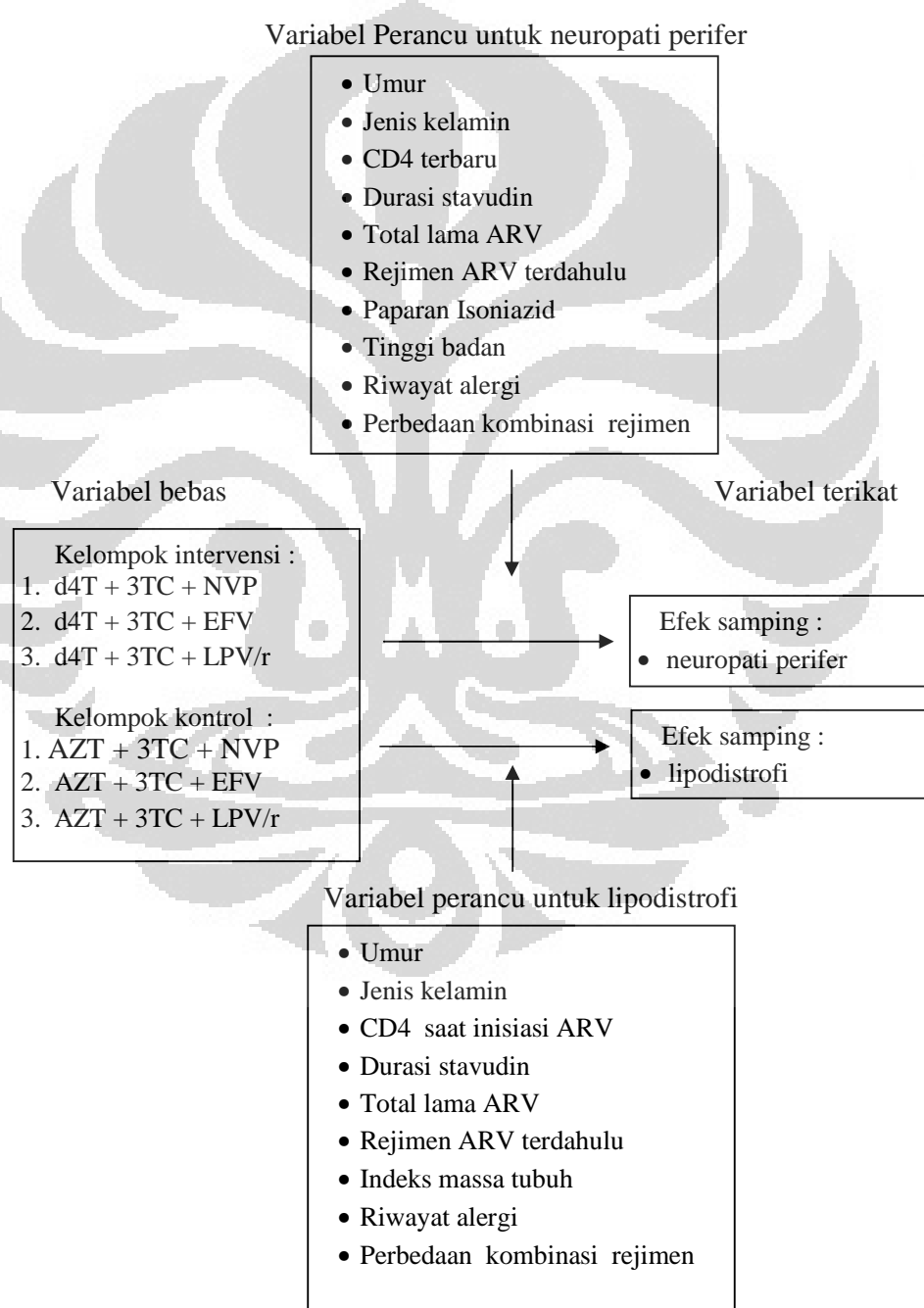
Kerangka landasan teori penelitian dapat dijabarkan sebagai berikut :





### 3.6 Kerangka Konsep

Penelitian ini mencari hubungan antara variabel bebas (*independent*) stavudin sebagai terapi ARV terhadap timbulnya efek samping pasien HIV/AIDS sebagai variabel terikat (*dependent*) dan membandingkan dengan kombinasi ARV non-stavudin, serta mengetahui adakah pengaruh dari faktor perancu (*confounding*) yang dapat mempengaruhi timbulnya efek samping pada pasien.



### 3.7 Hipotesis Penelitian

Rumusan hipotesis pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

- a. Kejadian efek samping neuropati perifer dan lipodistrofi terjadi pada pasien HIV/AIDS yang mendapat HAART dengan rejimen terapi ARV yang mengandung stavudin.
- b. Umur, jenis kelamin, CD4, durasi stavudin, total lama ARV, tinggi badan, indeks massa tubuh, rejimen ARV terdahulu, paparan isoniazid, riwayat alergi dan perbedaan masing-masing kombinasi rejimen mempengaruhi timbulnya efek samping pada pasien HIV/AIDS yang menggunakan stavudin dalam rejimen ARV.

### 3.8 Definisi Operasional

#### 1. Pasien HIV/AIDS

Pasien yang positif terinfeksi HIV dan yang telah menggunakan ARV selama minimal 3 bulan.

#### 2. Kombinasi ARV

Rejimen obat antiretroviral yang digunakan oleh pasien HIV/AIDS selama > 3 bulan terakhir.

Kategori :

1. Stavudin + Lamivudin + Nevirapin (d4T + 3TC + NVP)
2. Stavudin + Lamivudin + Efavirenz (d4T + 3TC + EFV)
3. Stavudin + Lamivudin + Lopinavir/r (d4T + 3TC + LPV/r)
4. Zidovudin + Lamivudin + Nevirapin (AZT + 3TC + NVP)
5. Zidovudin + Lamivudin + Efavirenz (AZT + 3TC + EFV)
6. Zidovudin + Lamivudin + Lopinavir/r (AZT + 3TC + LPV/r)

Skala : nominal

#### 3. Umur

Umur pasien HIV/AIDS pada saat dilakukan penelitian

Kategori :

1. Kelompok umur 18 – 40 tahun
2. Kelompok umur > 40 – 50 tahun
3. Kelompok umur > 50 tahun

Skala : ordinal

4. CD4 terbaru

CD4 (dalam satuan sel/mm<sup>3</sup>) terbaru/terakhir kali sebelum pengambilan data primer (maksimal 6 bulan terakhir)

Kategori :

1.  $\leq 200$  sel/mm<sup>3</sup>
2.  $> 200$  sel/mm<sup>3</sup>

Skala : ordinal

5. CD4 saat inisiasi ARV

CD4 (dalam satuan sel/mm<sup>3</sup>) pada saat akan memulai terapi antiretroviral.

Kategori :

1.  $\leq 200$  sel/mm<sup>3</sup>
2.  $> 200$  sel/mm<sup>3</sup>

Skala : ordinal

6. Jenis kelamin

Jenis kelamin pasien HIV/AIDS yang mendapat terapi ARV.

Kategori :

1. Laki-laki
2. Perempuan

Skala : nominal

7. Lipodistrofi

Distribusi lemak yang tidak merata pada tubuh yang ditandai dengan pengurangan lemak perifer di bagian wajah, lengan, kaki dan bokong serta penumpukan lemak sentral di bagian perut dan leher.

Kategori :

- 0 = tidak ada (skor 0)
- 1 = ringan (skor 1-6)
- 2 = sedang (skor 7-12)
- 3 = berat (skor 13-18)

Skala : ordinal

#### 8. Neuropati perifer

Gangguan saraf perifer yang muncul pada lengan, telapak tangan, kaki dan telapak kaki, ditandai dengan mati rasa (kebas), rasa tertusuk jarum, rasa terjepit, nyeri ataupun sensasi rasa terbakar.

Kategori :

0 = tidak ada (skor 0)

1 = ringan (skor 1-3)

2 = sedang (skor 4-6)

3 = berat (skor 7-10)

Skala : ordinal

#### 9. Durasi stavudin

Waktu penggunaan rejimen antiretroviral yang dihitung dari pertama kali pasien HIV/AIDS menjalani terapi antiretroviral stavudin sampai pada saat penelitian berlangsung (pada saat pengambilan data primer/wawancara)

Kategori :

1. 3 bulan - 1 tahun

2. > 1 tahun - 2 tahun

3. > 2 - 4 tahun

4. > 4 tahun - 6 tahun

5. > 6 tahun

Skala : ordinal

#### 10. Total lama ARV

Waktu penggunaan rejimen antiretroviral keseluruhan yang dihitung dari pertama kali pasien HIV/AIDS menjalani terapi antiretroviral sampai menggunakan rejimen saat ini baik stavudin maupun zidovudin.

Kategori :

1. 3 bulan - 1 tahun

2. > 1 tahun - 2 tahun

3. > 2 - 4 tahun

4. > 4 tahun - 6 tahun

5. > 6 tahun

Skala : ordinal

11. Tinggi badan

Tinggi badan pasien HIV/AIDS yang mendapat terapi ARV pada saat pengambilan data primer dalam centimeter.

Kategori :

1. 150 cm – 169 cm
2.  $\geq 170$  cm

Skala : ordinal

12. Indeks massa tubuh

Indeks massa tubuh pasien HIV/AIDS saat penelitian berlangsung yang diperoleh dengan berat badan (kilogram) dibagi kuadrat tinggi badan (meter).

Kategori :

1. Dibawah normal ( $<18,5$ )
2. Normal (18,5-24,99)
3. Diatas normal ( $\geq 25,00$ )

Skala : ordinal

13. Paparan isoniazid

Pemakaian isoniazid sebagai pengobatan infeksi oportunistik oleh pasien HIV/AIDS yang saat ini masih menggunakan isoniazid termasuk yang pernah menggunakan isoniazid 1 tahun yang lalu.

Kategori :

1. Ya
2. Tidak

Skala : nominal

14. Rejimen ARV terdahulu

Penggantian rejimen ARV yang telah dilakukan pada pasien HIV/AIDS sampai menggunakan rejimen ARV saat penelitian berlangsung.

Kategori :

1. Belum pernah terjadi penggantian rejimen ARV
2. Telah mengganti rejimen ARV 1 kali

3. Telah mengganti rejimen ARV 2 kali

Skala : ordinal

15. Riwayat alergi

Riwayat alergi terhadap obat yang pernah dialami oleh pasien HIV/AIDS.

Kategori :

1. Ya
2. Tidak

Skala : nominal

### 3.9 Prosedur Pengumpulan Data

Data nomor rekam medik dan nama pasien HIV/AIDS di ambil pada saat pasien datang untuk konsul di Poliklinik Penyakit Dalam RS Kanker Dharmais Jakarta. Data yang diperoleh kemudian dipindahkan ke lembar pengumpulan data.

Data yang dikumpulkan berupa :

1. Data primer melalui wawancara dengan pasien mengenai: identitas pasien, efek samping neuropati perifer dan data sekunder untuk efek samping lipodistrofi).
2. Data demografi meliputi : No.rekam medik, nama, jenis kelamin, umur, pendidikan, status perkawinan, faktor resiko.
3. Data gambaran klinis berupa tinggi badan, berat badan, riwayat alergi, gejala efek samping, infeksi oportunistik dan obat-obat yang digunakan selama satu tahun terakhir.
4. Data waktu penggunaan antiretroviral dimulai, penggantian antiretroviral dan alasan penggantian .
5. Data laboratorium yaitu hasil pemeriksaan CD4 sebelum menggunakan ARV, CD4 terbaru serta pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan hematologi, ALT & AST.

### 3.10 Analisis Data

Data yang diperoleh diskriminasi, data populasi digunakan untuk analisis deskriptif dan data inklusi digunakan untuk menganalisis pengaruh pemberian stavudin dan zidovudin terhadap timbulnya efek samping. Data inklusi juga digunakan untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi timbulnya efek samping.

Hubungan (korelasi) antara pemberian stavudin dan efek samping dianalisis dengan analisis bivariat *nonparametric Spearman's*. Perbedaan masing-masing kombinasi ARV terhadap efek samping yang muncul dianalisis dengan *Kruskal-Wallis Test*.

Untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi timbulnya efek samping dianalisis menggunakan analisis multivariat regresi logistik (umur, jenis kelamin, tinggi badan, indeks massa tubuh, CD4, durasi stavudin, total lama ARV, riwayat ARV terdahulu, riwayat alergi, paparan isoniazid, perbedaan masing-masing kombinasi rejimen).

Analisis multivariat juga digunakan untuk mengetahui nilai *Odds Ratio* (OR) stavudin terhadap zidovudin dalam menimbulkan efek samping neuropati perifer dan lipodistrofi. Untuk menentukan *Relative Risk* (RR) stavudin terhadap zidovudin dalam menimbulkan efek samping neuropati perifer dan lipodistrofi diperoleh dari analisis *Risk Estimate* bivariat *Chi-square*.

## **BAB 4**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **4.1 Karakteristik Pasien**

Selama periode pengambilan data (Mei 2011 - Juli 2011) pada penelitian ini tercatat 452 orang pasien yang menggunakan stavudin dalam rejimen antiretroviral dan yang masuk kriteria inklusi adalah 308 orang. Sedangkan yang menggunakan zidovudin dalam rejimen antiretroviral adalah 350 orang dan yang masuk kriteria inklusi adalah 120 orang. Penggunaan rejimen antiretroviral stavudin lebih banyak dibandingkan dengan rejimen zidovudin. Hal ini disebabkan karena hasil pemeriksaan laboratorium pasien pada saat inisiasi ARV menunjukkan kadar hemoglobin dibawah normal (anemia), terutama pada pasien dengan infeksi oportunistik TB paru. Sehingga ARV yang dapat diberikan adalah rejimen dengan kombinasi stavudin.

Karakteristik subyek dalam penelitian dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, umur, pendidikan, status perkawinan dan faktor resiko (Tabel 4.1). Berdasarkan jenis kelamin terlihat pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan pasien perempuan, baik pada kelompok intervensi maupun pada kelompok kontrol. Pada kelompok intervensi pasien laki-laki adalah sebanyak 77,6 % dan pada kelompok kontrol adalah sebanyak 86,7%. Jumlah ini sesuai dengan data statistik kasus HIV/AIDS di Indonesia pada akhir Desember 2010 bahwa penderita laki-laki memang lebih banyak yaitu sebesar 73%.

Pada kelompok usia, ditemukan bahwa kelompok umur 18-40 tahun adalah yang paling banyak (73,4% pada kelompok intervensi dan 78,3% pada kelompok kontrol. Selanjutnya kelompok umur >40-50 tahun adalah sebanyak 14,9% pada kelompok intervensi dan 20,0% pada kelompok kontrol. Terakhir adalah kelompok umur >50 tahun dengan jumlah yang paling sedikit yaitu 11,7% pada kelompok intervensi dan 1,7% pada kelompok kontrol. Hal ini juga sesuai dengan data statistik kasus HIV/AIDS di Indonesia, dimana pada akhir Desember 2010 tercatat jumlah penderita dengan kelompok umur 20-40 tahun adalah sebesar 78,7%.



Berdasarkan tingkat pendidikan terlihat kelompok yang paling besar adalah dengan tingkat pendidikan menengah (SMU) yaitu sebesar 61,7% pada kelompok intervensi dan 55,0% pada kelompok kontrol.

Berdasarkan status perkawinan terlihat bahwa kelompok yang paling besar adalah dengan status perkawinan menikah (kawin), yaitu 58,8% pada kelompok intervensi dan 51,7% pada kelompok kontrol.

Berdasarkan faktor resiko terlihat bahwa faktor resiko yang paling banyak adalah heteroseksual (46,4% pada kelompok intervensi dan 47,5% pada kelompok kontrol). Selanjutnya adalah faktor resiko penggunaan narkotika suntik (IDU) yaitu 40,6% pada kelompok intervensi dan 40,0% pada kelompok kontrol. Hal ini juga sesuai dengan data statistik kasus HIV/AIDS di Indonesia dimana faktor resiko yang paling banyak adalah heteroseksual yaitu sebesar 52,6% dan diikuti oleh IDU sebesar 38,3%.

**Tabel 4.1.** Karakteristik pasien HIV/AIDS yang menjadi subyek penelitian di RS. Kanker Dharmais Jakarta

Karakteristik Pasien	Kelompok intervensi (stavudin) % (n= 308)	Kelompok kontrol (zidovudin) % (n= 120)
Jenis kelamin		
Laki-laki	77.6	86.7
Perempuan	22.4	13.3
Umur		
18-40 tahun	73.4	78.3
>40-50 tahun	14.9	20.0
>50 tahun	11.7	1.7
Pendidikan		
SD	2.6	2.5
SMP	7.5	10.0
SMU	61.7	55.0
Akademi	9.7	10.0
Universitas	18.5	22.5
Status perkawinan		
Belum kawin	36.0	47.5
Kawin	58.8	51.7
Janda	3.6	0.0
Duda	1.6	0.8
Faktor resiko		
Heteroseksual	46.4	47.5
Homoseksual	2.3	2.5
<i>Injecting Drug User</i>	40.6	40.0
Tidak tahu	10.7	10.0

## 4.2 Karakteristik Klinis Pasien

Beberapa faktor resiko yang diperkirakan akan mempengaruhi pasien untuk mengalami kejadian efek samping adalah berdasarkan kondisi klinis pasien itu sendiri. Data karakteristik klinis pasien yang dapat dihimpun pada penelitian ini antara lain adalah tinggi badan, indeks massa tubuh (IMT), riwayat alergi terhadap obat yang pernah di alami pasien, jumlah CD4 pada saat inisiasi ARV, jumlah CD4 terbaru serta paparan obat isoniazid untuk infeksi oportunistik tuberkulosis paru (TB).

**Tabel 4.2.** Karakteristik klinis pasien HIV/AIDS yang menjadi subyek penelitian di RS. Kanker Dharmais Jakarta

Karakteristik Klinis Pasien	Kelompok intervensi (stavudin) % (n= 308)	Kelompok kontrol (zidovudin) % (n= 120)
Tinggi badan		
150-169 cm	61.7	58.3
≥ 170 cm	38.3	41.7
Indeks massa tubuh		
Dibawah normal	9.1	5.8
Normal	74.4	70.0
Diatas normal	16.6	24.2
Riwayat alergi obat	21.1	20.0
CD4 saat inisiasi ARV		
≤ 200 sel/mm <sup>3</sup>	85.7	81.7
>200 sel/mm <sup>3</sup>	14.3	18.3
CD4 terbaru		
≤ 200 sel/mm <sup>3</sup>	17.9	19.2
>200 sel/mm <sup>3</sup>	82.1	80.8
Infeksi Oportunistik TB	48.7	37.5
Paparan Isoniazid	21,8	6,7

Berdasarkan tinggi badan terlihat bahwa sebagian besar pasien memiliki tinggi badan 150-169 cm yaitu 61,7% pada kelompok intervensi dan 58,3% pada kelompok kontrol. Selanjutnya pasien dengan tinggi badan ≥170 cm adalah 38,3% pada kelompok kontrol dan 41,7% pada kelompok intervensi.

Berdasarkan indeks massa tubuh terlihat bahwa sebagian besar pasien memiliki indeks massa tubuh normal yaitu 74,4% pada kelompok

intervensi dan 70,0% pada kelompok kontrol. Sedangkan pasien dengan indeks massa tubuh dibawah normal adalah 9,1% pada kelompok intervensi dan 5,8% pada kelompok kontrol.

Berdasarkan jumlah pasien yang mempunyai riwayat alergi terhadap obat terlihat 21,1% memiliki riwayat alergi obat pada kelompok intervensi dan 20,0% pada kelompok kontrol.

Data mengenai jumlah CD4 pada saat memulai terapi antiretroviral (inisiasi ARV) menunjukkan bahwa 85,7% pasien pada kelompok intervensi dan 81,7% pasien pada kelompok kontrol memulai terapi antiretroviral pada jumlah CD4  $\leq 200$  sel/mm<sup>3</sup>. Hal ini menunjukkan bahwa inisiasi ARV dimulai pada kondisi stadium I atau II dengan jumlah CD4  $< 200$  sel/mm<sup>3</sup> sesuai dengan rekomendasi WHO tahun 2006.

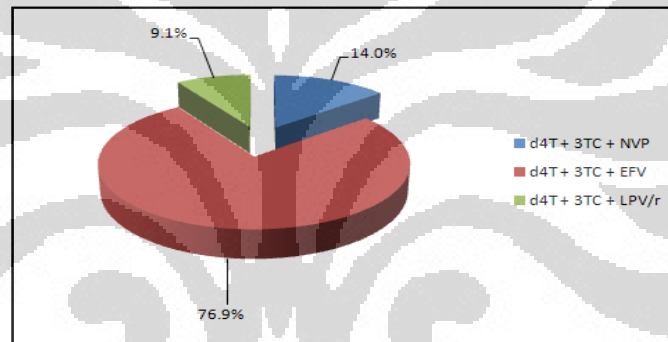
Kondisi imunologis pasien setelah pemakaian antiretroviral dapat terlihat pada pengukuran CD4 terbaru. Jumlah pasien dengan CD4  $\leq 200$  sel/mm<sup>3</sup> terlihat sangat berkurang 17,9% pada kelompok intervensi dan 19,2% pada kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan keberhasilan pemakaian antiretroviral dalam meningkatkan respon imun pasien.

Salah satu infeksi oportunistik yang banyak dialami oleh pasien HIV/AIDS adalah tuberkulosis paru. Pasien dengan uji tuberkulin (+) dan HIV (-) resiko terkena TB adalah sebesar 10%, sedangkan pada HIV (+) resiko tersebut meningkat menjadi 60% (WHO 2004). Tercatat sebanyak 48,7% pasien pada kelompok intervensi dan 37,5% pada kelompok kontrol pernah mengalami infeksi oportunistik tuberkulosis paru.

### 4.3 Penggunaan Antiretroviral

Pilihan obat antiretroviral lini pertama untuk pasien dengan hasil pemeriksaan laboratorium adalah sebagai berikut :

- Hb, ALT dan AST normal digunakan kombinasi AZT+3TC+NPV
- Hb normal, ALT dan AST lebih dari normal digunakan kombinasi AZT+3TC+EFV
- Hb dibawah normal, ALT dan AST normal digunakan kombinasi d4T+3TC+NVP
- Hb dibawah normal, ALT dan AST lebih dari normal digunakan kombinasi d4T+3TC+EFV



**Gambar 4.1.** Diagram kombinasi rejimen antiretroviral stavudin yang digunakan pada pasien HIV/AIDS

Pada data yang diperoleh dari kelompok intervensi memperlihatkan kombinasi yang terbanyak digunakan adalah d4T+3TC+EFV yaitu 76,9% (237 orang), diikuti kombinasi d4T+3TC+NVP sebanyak 14,0% (43 orang) dan terakhir kombinasi d4T+3TC+LVP/r sebanyak 9,1% (28 orang). Penggunaan lopinavir/ritonavir dalam kombinasi dengan stavudin ini bukanlah dimaksudkan untuk lini 2, akan tetapi merupakan kebijaksanaan tim dokter dan rumah sakit untuk pasien yang tidak dapat menerima efavirenz dan nevirapin.

Pilihan penggunaan stavudin dalam rejimen lini 1 terutama karena efikasi klinisnya, harganya yang lebih murah dan banyaknya sediaan

kombinasi (*Fixed Dose Combination/FDC*). Selain itu penggunaan stavudin tidak membutuhkan pemantauan laboratorium seperti penggunaan zidovudin. Akan tetapi stavudin sangat terkait dengan resiko laktasidosis, lipoatrofi dan neuropati perifer. Toksisitas ini bersifat kumulatif dan sering permanen sehingga akan mempengaruhi adherens pasien pada jangka panjang. Stigmatisasi berkaitan dengan lipoatrofi menjadi salah satu alasan untuk ditariknya stavudin dari program ART. WHO menyarankan untuk mulai mengurangi penggunaan stavudin sehingga dapat menghindari sedini mungkin toksisitas yang terkait dengan obat ini. Rekomendasi ini juga sesuai dengan pedoman pengobatan yang diterbitkan oleh *Departement of Health and Human Services* (DHHS) Amerika Serikat dan *British HIV Association* (BHIVA) (WHO, 2006).

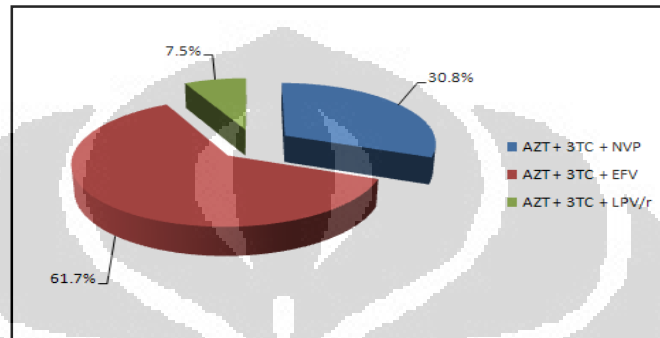
Lamivudin telah menjadi bagian tetap sebagai inti dari *backbone* NRTI ganda pada rejimen ARV lini 1 di negara dengan sumber daya terbatas. Lamivudin telah terbukti aman, memiliki profil toksisitas yang menguntungkan, noneratogenik dan efektif terhadap infeksi hepatitis B. Selain itu obat ini mudah didapat dan juga banyak tersedia dalam sediaan kombinasi (FDC) (WHO, 2006).

Nevirapin dan efavirenz yang merupakan golongan NNRTI mempunyai efektifitas yang sama sehingga dapat saling dipertukarkan. Ditinjau dari segi harga, nevirapin lebih murah dibandingkan efavirenz dan menjadi NNRTI pilihan untuk wanita yang beresiko hamil dan pada kehamilan trimester pertama. Nevirapin berpotensi hepatotoksik berat yang mengancam jiwa, terutama pada perempuan dengan CD4  $>250$  sel/mm<sup>3</sup>. Lebih sering menimbulkan ruam kulit sampai Sindrom Steven-Johnson dibanding efavirenz (WHO, 2006).

Efavirenz sebagai substitusi dari nevirapin jika terjadi intoleransi dan jika pasien juga menggunakan rifampisin. Lebih sering dikaitkan dengan toksisitas pada sistim saraf pusat dan bersifat teratogenik sehingga tidak dapat digunakan pada kehamilan trimester pertama (WHO, 2006).

Pada kelompok kontrol, kombinasi antiretroviral yang paling banyak digunakan adalah AZT+3TC+EFV sebanyak 61,7% (74 orang), diikuti

kombinasi AZT+3TC+NVP sebanyak 30,8% (37 orang) dan terakhir kombinasi AZT+3TC+LVP/r sebanyak 7,5% (9 orang). Dalam rejimen dengan zidovudin inipun lopinavir/ritonavir bukan dikategorikan lini 2, tetapi dimaksudkan untuk pasien yang tidak dapat menerima efavirenz dan nevirapin.



**Gambar 4.2.** Diagram kombinasi rejimen antiretroviral zidovudin yang digunakan pada pasien HIV/AIDS

Zidovudin merupakan obat pilihan pertama dalam kombinasi rejimen ARV lini 1. Hal ini karena AZT dapat ditoleransi dengan baik dan juga banyak terdapat sediaan kombinasi (FDC). Efek samping yang umumnya terjadi pada awal pemakaian adalah mual, sakit kepala dan juga menimbulkan anemia berat serta neutropenia (WHO, 2006).

Pemantauan hemoglobin pada awal terapi dan selama terapi berlangsung secara berkala sangat diperlukan. Terutama di daerah dengan prevalensi malaria yang tinggi. Penggunaan profilaksis infeksi oportunistik kotrimoksazol secara bersamaan dengan AZT juga dapat memperberat resiko anemia. Studi yang dilakukan di Haiti pada 498 pasien yang menggunakan zidovudin dan kotrimoksazol secara bersamaan menunjukkan 50% pasien mengalami neutropenia parah (Subbaraman, R., Krisna, S, Mayer, C., Flanigan, T dan Kumarasamy, 2007). Zidovudin juga dikaitkan dengan komplikasi metabolisme seperti laktasidosis dan lipoatrofi, hanya saja dengan tingkat yang lebih rendah dibandingkan dengan stavudin (WHO, 2006).

#### 4.4 Penggantian (Substitusi) Rejimen ARV Terdahulu

Penggantian rejimen ARV dapat dilakukan jika terjadi reaksi yang tidak diinginkan atau mulai timbul toksisitas pada pasien. Penggantian ini dapat berupa *substituting* (mengganti salah satu atau sebagian rejimen ARV) atau *switching* (mengganti seluruh rejimen ARV). Hal ini juga terjadi pada pasien HIV/AIDS yang menggunakan ARV lini pertama di RS.Kanker Dharmais seperti yang terlihat pada Tabel 4.3.

**Tabel 4.3.** Frekuensi penggantian (substitusi) rejimen ARV terdahulu yang telah dilakukan pada pasien HIV/AIDS yang saat ini menggunakan rejimen stavudin

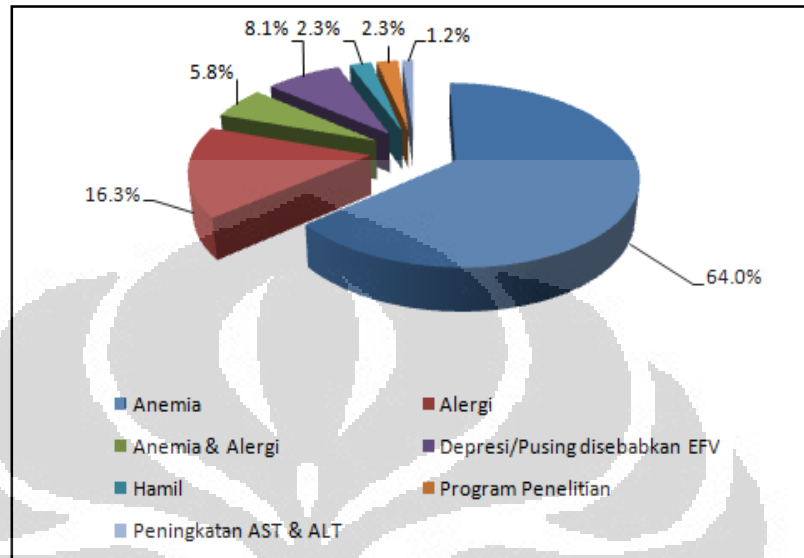
Penggantian rejimen ARV terdahulu	Jumlah (orang)	Persentase
Belum pernah terjadi penggantian rejimen ARV	211	68,5
Telah mengganti rejimen ARV 1 kali	86	27,9
Telah mengganti rejimen ARV 2 kali	11	3,6

Pada data yang diperoleh terlihat jumlah pasien yang telah mengalami substitusi rejimen ARV sebanyak 1 kali adalah sebesar 27,9% (86 orang) dan yang telah mengalami substitusi rejimen sebanyak dua kali hanya sebesar 3,6% (11 orang). Penggantian rejimen ini pada umumnya dilakukan karena timbul reaksi obat yang tidak diinginkan pada pasien atau juga karena alasan lain seperti yang terlihat pada Gambar 4.3 .

Sesuai dengan pilihan ARV lini pertama, sebagai pilihan utama adalah AZT+3TC+NVP. Tetapi sebagian pasien tidak dapat melanjutkan terapi dengan rejimen zidovudin karena resiko anemia yang ditimbulkannya. Hal ini terlihat bahwa 64,0% (55 orang) dari total 86 orang yang sudah mendapatkan penggantian rejimen ternyata disebabkan karena terjadinya penurunan hemoglobin (anemia). Sebanyak 5,8% (5 orang) pasien mengalami penggantian rejimen karena mengalami anemia dan alergi sekaligus.

Anemia terkait penggunaan AZT dapat terjadi selama 3 bulan inisiasi ARV. Faktor resiko yang menunjang terjadinya efek samping ini

antara lain: dosis tinggi AZT, durasi pengobatan, jumlah CD4 yang rendah, serta riwayat anemia sebelumnya.



**Gambar 4.3.** Diagram penyebab terjadinya substitusi rejimen ARV terdahulu pada pasien yang saat ini mendapatkan rejimen stavudin

Studi yang dilakukan di Nigeria, Haiti dan India menunjukkan prevalensi terjadinya anemia terkait AZT adalah 3-12% (Subbaraman, R., Krisna, S, Mayer, C., Flanigan, T dan Kumarasamy, 2007).

Beberapa pasien juga mengalami reaksi alergi dengan zidovudin sehingga dilakukan substitusi ke stavudin. Sebagian lain pasien dengan riwayat ARV terdahulu yang sudah dari awal terapi mendapatkan rejimen ARV stavudin juga dapat terjadi substitusi. Substitusi terjadi pada salah satu komponen NNRTI yaitu nevirapin dan efavirenz. Pada data terlihat 16,3% (14 orang) pasien mengalami substitusi karena alergi terhadap zidovudin, nevirapin, efavirenz atau keduanya. Hipersensitif terhadap nevirapin terjadi sekitar 16%-20% pada pasien yang menggunakan nevirapin dalam rejimen ARV. Studi kohort yang dilakukan di Haiti, India, Thailand dan Malawi menunjukkan hasil ruam kulit terjadi 3% - 26% pada pasien yang menggunakan nevirapin (Subbaraman, R., Krisna, S, Mayer, C., Flanigan, T dan Kumarasamy, 2007).



Penyebab substitusi rejimen terdahulu lainnya adalah kehamilan, terjadi pada 2,3% (2 orang) pasien. Perempuan yang hamil dan menggunakan efavirenz dalam rejimen ARV harus segera melakukan substitusi rejimen pada trimester pertama karena resiko teratogenik dari efavirenz. Efavirenz dapat diganti dengan nevirapin. Pilihan alternatif adalah kombinasi dengan PI seperti lopinavir/ritonavir atau kombinasi tiga NRTI (Depkes RI, 2006).

Peningkatan ALT dan AST 1,2% (1 orang) , terjadi pada pasien yang menggunakan nevirapin. Studi kohort yang dilakukan di Haiti, Thailand, India, Zambia dan Malawi menunjukkan hasil hepatotoksisitas yang diinduksi nevirapin adalah sekitar 1% - 7% (Subbaraman, R., Krisna, S, Mayer, C., Flanigan, T dan Kumarasamy, 2007).

Depresi dan pusing (*dizziness*) karena efek samping efavirenz terjadi pada 8,1% (7 orang) pasien. Gangguan neuropsikiatri akibat penggunaan efavirenz merupakan efek samping yang cukup sering terjadi pada pasien. Sekitar 50% pasien mengalami gangguan ini pada saat inisiasi ARV, akan tetapi gejala ini berkurang dalam 1 bulan pengobatan. Studi yang dilakukan di Haiti menunjukkan hasil bahwa 10% pasien menghentikan penggunaan efavirenz karena efek neurotoksisitas yang menetap (Subbaraman, R., Krisna, S, Mayer, C., Flanigan, T dan Kumarasamy, 2007).

Sebanyak 2,3% (2 orang) pasien melakukan substitusi ARV karena mengikuti program penelitian yang dilakukan oleh tim dokter RS. Kanker Dharmais dengan salah satu perusahaan farmasi.

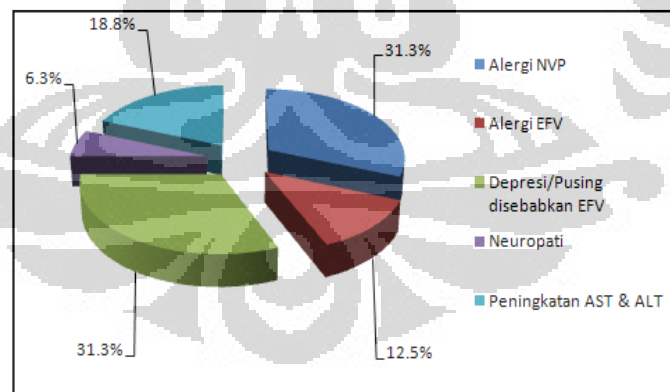
Pada pasien yang saat ini menggunakan kombinasi rejimen zidovudin, penggantian rejimen terdahulu lebih sedikit. Pasien yang telah dilakukan satu kali substitusi pada rejimen terdahulunya adalah sebesar 13,3% (16 orang) dan 86,7% (104 orang) belum pernah dilakukan penggantian (substitusi) rejimen ARV.

**Tabel 4.4.** Frekuensi penggantian (substitusi) rejimen ARV terdahulu yang telah dilakukan pada pasien HIV/AIDS yang saat ini menggunakan rejimen zidovudin

Penggantian rejimen ARV terdahulu	Jumlah (orang)	Persentase
Belum pernah terjadi penggantian rejimen ARV	104	86,7
Telah mengganti rejimen ARV 1 kali	16	13,3

Pasien yang saat ini menggunakan rejimen ARV dengan kombinasi zidovudin sebagian besar semenjak awal terapi ARV sudah menggunakan zidovudin. Sehingga substitusi yang pernah dilakukan hanya terhadap efavirenz atau nevirapin. Sebanyak 31,3% dari total 16 orang (5 orang) pasien mengalami alergi terhadap nevirapin dan 12,5% (2 orang) alergi terhadap efavirenz.

Penggantian rejimen juga terjadi pada pasien yang saat inisiasi ARV menggunakan stavudin. Akibat efek samping neuropati perifer yang ditimbulkan oleh stavudin sehingga perlu dilakukan penggantian stavudin ke zidovudin. Hal ini terjadi pada 6,3% (1 orang) pasien yang mengalami penggantian rejimen.



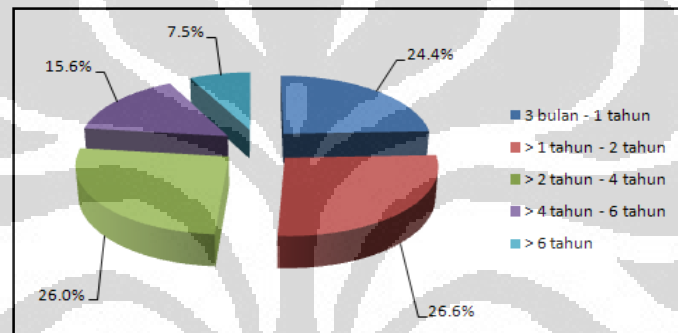
**Gambar 4.4.** Diagram penyebab terjadinya substitusi rejimen ARV terdahulu pada pasien yang saat ini mendapatkan rejimen zidovudin

Penggantian kombinasi rejimen efavirenz ke lopinavir/ritonavir akibat munculnya perasaan depresi dan pusing (*dizziness*) karena penggunaan

efavirenz juga terjadi pada 31,3% (5 orang) pasien. Sedangkan penggantian rejimen ARV karena terjadi peningkatan AST & ALT adalah sebesar 18,8% (3 orang).

#### 4.5 Durasi Pengobatan dengan Rejimen Stavudin dan Zidovudin

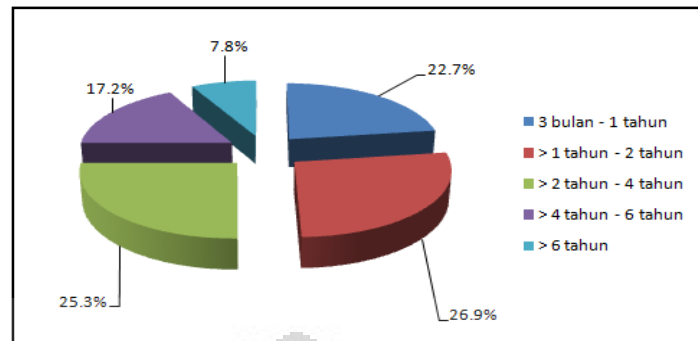
Pada data subyek penelitian yang diperoleh terlihat gambaran durasi penggunaan rejimen baik bagi yang menggunakan stavudin maupun yang menggunakan zidovudin.



**Gambar 4.5.** Diagram lama penggunaan stavudin pada pasien yang menggunakan stavudin dalam kombinasi rejimen ARV

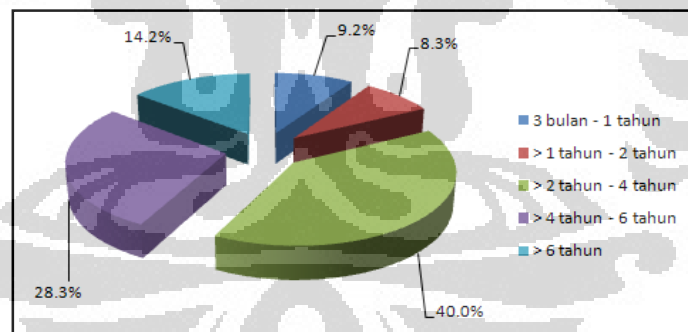
Pada kelompok intervensi (stavudin), terlihat penggunaan stavudin dengan jangka waktu 3 bulan – 1 tahun, >1-2 tahun, >2-4 tahun hampir sama banyak. Secara berurutan adalah sebesar 24,4% (75 orang), 26,6% (82 orang) dan 26,0% (80 orang). Pasien yang menggunakan stavudin selama >4-6 tahun adalah sebanyak 15,6% (48 orang). Jumlah yang paling sedikit adalah pasien yang menggunakan stavudin lebih dari 6 tahun yaitu hanya 7,5% (23 orang). Tercatat penggunaan stavudin paling lama adalah 8 tahun.

Bagi pasien yang sebelumnya pernah menggunakan ARV lain, seperti zidovudin pada saat inisiasi ARV, maka total lama keseluruhan penggunaan antiretroviralnya menjadi lebih panjang, seperti terlihat pada Gambar 4.6.



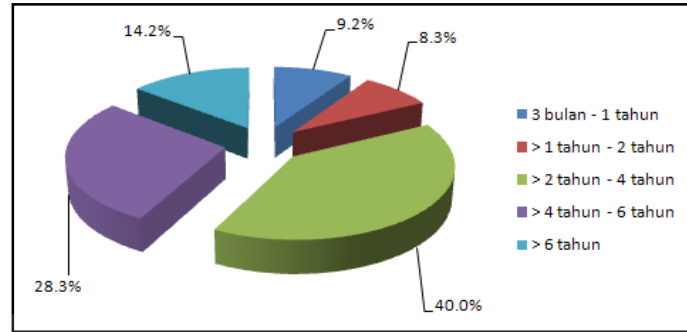
**Gambar 4.6.** Diagram total lama penggunaan ARV pada pasien yang menggunakan stavudin dalam kombinasi rejimen ARV

Pada kelompok kontrol (zidovudin) terlihat bahwa pasien yang menggunakan zidovudin selama 2-4 tahun adalah yang paling banyak 40,0% (48 orang). Selanjutnya adalah 28,3% (34 orang) pada pasien yang sudah menggunakan zidovudin dengan lama 4-6 tahun. Dari data tercatat bahwa pasien yang paling lama menggunakan zidovudin adalah 8 tahun 9 bulan.



**Gambar 4.7.** Diagram lama penggunaan zidovudin pada pasien yang menggunakan zidovudin dalam kombinasi rejimen ARV

Pada umumnya pasien yang menggunakan zidovudin dari semenjak inisiasi ARV sudah menggunakan zidovudin sehingga total lama keseluruhan ARV tidak berbeda dengan durasi penggunaan zidovudin, seperti terlihat pada Gambar 4.8.



**Gambar 4.8.** Diagram total lama penggunaan ARV pada pasien yang menggunakan zidovudin dalam kombinasi rejimen ARV

#### 4.6 Kejadian Efek Samping Neuropati Perifer

Salah satu reaksi obat yang tidak diinginkan akibat penggunaan stavudin dalam pengobatan penderita HIV/AIDS adalah neuropati perifer. Hal ini telah banyak ditemukan pada berbagai penelitian terutama di negara dengan sumber daya terbatas. Angka kejadian dapat bervariasi mulai dari 9% sampai 56% (WHO, 2009).

**Tabel 4.5.** Frekuensi kejadian efek samping neuropati perifer pada pasien yang menggunakan rejimen ARV stavudin (kelompok intervensi)

Kejadian efek samping neuropati perifer	Jumlah (orang)	Persentase
Negatif	230	74,7
Ringan	42	13,6
Sedang	25	8,1
Berat	11	3,6
Total positif neuropati perifer	78	25,3

Pada penelitian ini, dari keseluruhan pasien yang menggunakan stavudin (308 orang), terlihat bahwa 25,3% (78 orang) mengalami neuropati perifer. Jumlah ini terbagi dalam 13,6% (42 orang) mengalami neuropati perifer pada derajat 1 (ringan). Pasien dengan neuropati perifer derajat 1 adalah pasien dengan skor SPNS 1-3. Pasien umumnya tidak terganggu dengan keluhan yang muncul.

Sebanyak 8,1% (25 orang) dengan neuropati perifer derajat 2 (sedang). Pasien dengan derajat 2 neuropati perifer adalah pasien dengan skor SPNS 4-6. Pasien pada umumnya mulai terganggu pada saat keluhan nyeri, panas atau mati rasa muncul.

Sebanyak 3,6% (11 orang) dengan derajat 3 (berat). Pasien dengan neuropati perifer derajat 3 adalah pasien dengan skor SPNS 7-10, dimana pasien mulai merasakan keterbatasan gerak pada saat keluhan nyeri pada telapak kaki atau telapak tangan muncul.

Jika dibandingkan dengan data pada penelitian terdahulu, maka jumlah pasien HIV/AIDS yang mengalami neuropati perifer di RS. Kanker Dharmas Jakarta prevalensinya lebih kecil. Penelitian terdahulu antara lain yang dilakukan di Uganda dengan melibatkan 1029 orang pasien, 96% diantaranya menggunakan kombinasi rejimen d4T+3TC+NVP dan 4% lainnya menggunakan kombinasi d4T+3TC+EFV. Neuropati perifer terjadi pada 36% pasien yang sebelumnya asimtomatik. Sedangkan 9,3% mengalami neuropati perifer dengan derajat berat. Neuropati perifer berat didefinisikan sebagai kondisi nyeri dan lemah tingkat sedang pada kaki, lemah tingkat ringan pada tangan atau kehilangan sensori yang berat pada kaki dan menyebabkan gangguan tingkat sedang pada saat berjalan kaki. Faktor resiko yang sangat signifikan pada studi ini adalah peningkatan usia  $\geq 35$  tahun (WHO, 2009).

Penelitian lain yang dilakukan tahun 2006 di beberapa tempat antara lain Melbourne, Kuala Lumpur dan Jakarta dengan total sampel 294 pasien menggunakan *Brief Peripheral Neuropathy Screen* (BPNS) menunjukkan prevalensi neuropati perifer sebagai berikut: Melbourne 42% (n=100), Kuala Lumpur 19% (n=98) dan Jakarta 34% (n=96) (Cherry, C.L., Imran, D., Affandi, J.S., Yuniastuti, E, Kamarulzaman, A dan Smith, K, 2009).

Penelitian lain yang juga menggunakan BPNS memperlihatkan prevalensi yang lebih tinggi untuk kejadian efek samping neuropati perifer. Sebanyak 68% (n=102) pasien yang menggunakan ARV, dimana 84% diantaranya menggunakan stavudin, melaporkan gejala neuropati perifer subyektif. Dari jumlah tersebut sebanyak 38% melaporkan neuropati perifer

pada derajat 1, 42% pada derajat 2 dan 20% pada derajat 3 (Mehta et al., 2010).

Faktor resiko yang berperan pada pengembangan resiko neuropati perifer ini antara lain: adanya riwayat neuropati perifer, CD4 yang rendah, skor karnofsky <80, hemoglobin < 11g/ml, peningkatan usia >40 tahun, tinggi badan >170 cm, kekurangan vitamin B12 dan peminum alkohol (Simpson, D, 2002). Beberapa faktor resiko dalam penelitian tidak dapat dipantau karena keterbatasan data. Seperti kadar hemoglobin pada pasien yang menggunakan stavudin tidak selalu dilakukan pemeriksaan laboratorium. Kondisi defisiensi vitamin B12 yang dialami pasien juga tidak dapat ditentukan.

Analog nukleosid dan nukleotid *reverse transcriptase inhibitor* (NRTI) membutuhkan posforilasi intraseluler untuk menimbulkan aktifitas sebagai anti HIV dan sekaligus dalam menimbulkan toksisitas. Toksisitas jangka panjang NRTI mungkin terkait dengan aktivitas yang berlebihan dari proses ini. Pada percobaan *in vitro* menunjukkan peningkatan posforilasi NRTI dan nukleosid endogen yang berkaitan dengan aktivasi seluler. Pada pasien dengan keparahan tingkat lanjut HIV sering menunjukkan peningkatan sitokin yang berarti menunjukkan peningkatan aktivasi seluler. Pasien-pasien ini juga memiliki tingkat posforilasi NRTI yang tinggi sekaligus kecenderungan toksisitas yang lebih tinggi. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa perempuan memiliki tingkat posforilasi NRTI yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki sehingga lebih beresiko mengalami toksisitas yang diinduksi oleh NRTI (Anderson, P.L., Kakuda, T.N dan Lichteinsen, K.A, 2003).

Aktivasi seluler NRTI menghasilkan setidaknya 2 set disposisi farmakokinetik yang berbeda. Pertama adalah untuk inaktifasi obat dalam plasma secara biologis dan yang lainnya untuk aktifasi NRTI posfat dalam sel. Hal ini mungkin merupakan hasil dari kecepatan yang terbatas atau tingkat jenuh posforilasi dan kompleksitas biologi keseluruhan dari sistim (Anderson, P.L., Kakuda, T.N dan Lichteinsen, K.A, 2003).

Sebagian besar manifestasi toksisitas NRTI adalah menyerupai penyakit mitokondria dan bukti histologis menunjukkan abnormalitas pada mitokondria atau deplesi mtDNA pada jaringan yang dipengaruhinya. Studi menunjukkan bahwa secara kompetitif NRTI triposfat menghambat polimerase gamma mtDNA secara *in vitro*. Hal ini menyebabkan penurunan jumlah rantai protein respiratori mitokondria, menghambat respirasi aerobik, menginduksi stress oksidatif, peningkatan mutasi mtDNA dan menghasilkan kerusakan mitokondria atau jaringan. Mekanisme toksisitas adalah masalah selektifitas dan sensitifitas sehingga toksisitas sangat dipengaruhi oleh dosis dan konsentrasi. Peningkatan konsentrasi NRTI triposfat secara signifikan berdampak pada toksisitas mitokondria (Anderson, P.L., Kakuda, T.N dan Lichteinsen, K.A, 2003).

Penelitian telah menunjukkan penurunan jumlah mtDNA di berbagai jaringan pada pasien HIV/AIDS yang menggunakan NRTI. Selain itu deplesi mtDNA diamati secara paralel dengan kematian sel, perubahan morfologi mitokondria, peningkatan produksi laktat di hati, jantung, neuron, otot rangka, adiposa dan kultur sel darah setelah diinkubasi dengan berbagai jenis NRTI (Wendelsdorf, K.V., Song, Z dan Samuels, D.C, 2009).

Beberapa hipotesa mekanisme yang mendasari toksisitas terhadap mitokondria adalah: inhibisi langsung polimerase gamma oleh NRTI triposfat tanpa inkorporasi ke dalam mtDNA, terminasi replikasi rantai mtDNA karena inkorporasi NRTI triposfat, inkorporasi NRTI triposfat ke dalam mtDNA tanpa menyebabkan terminasi yang memungkinkan NRTI untuk melanjutkan sebagai titik mutasi pada mtDNA (Wendelsdorf, K.V., Song, Z dan Samuels, D.C, 2009).

Studi yang dipublikasikan oleh Burough Wellcome pada tahun 1994 menunjukkan bahwa potensi NRTI terhadap DNA mitokondria sangat bervariasi. Berdasarkan pemeriksaan konsentrasi obat yang dibutuhkan untuk menghambat 50% sintesa mtDNA dalam kultur sel adalah sebagai berikut: zalcitabin (DdC) > stavudin (d4T) > didanosin (ddI) = zidovudin (AZT = lamivudin (3TC). Akan tetapi tidak terlihat hubungan yang jelas antara



temuan secara *in vitro* dengan tanda dan gejala induksi efek samping NRTI secara *in vivo* (Bekker, L.G, 2001).

Studi lain pada pengujian enzim dan kultur sel menunjukkan aktifitas penghambatan polimerase gamma DNA mitokondria dengan hirarki sebagai berikut: zalcitabin > didanosin > stavudin > lamivudin > zidovudin > abacavir. Disfungsi polimerase gamma DNA mitokondria menginduksi mtDNA, akhirnya mengganggu sintesa protein penting dari rantai pernafasan mitokondria (*Mitochondrial Respiratory Chain/MRC*). Konsekuensi dari kerusakan elektron rantai pernafasan menyebabkan berkurangnya sintesa ATP dan meningkatnya produksi radikal bebas (Setzer, B., Sclesier, M., Thomas, A.K dan Walker, A, 2005).

Rendahnya probabilitas AZT dalam terminasi mtDNA didukung oleh fakta bahwa meskipun AZT secara konsisten dikaitkan dengan toksisitas mitokondria tetapi toksisitas mitokondria yang diinduksi AZT tidak proporsional dengan penurunan jumlah mtDNA yang disebabkan. Analog ddC, d4T dan ddi (disebut juga "*d*" *drugs*) secara signifikan lebih menyebabkan penurunan mtDNA (Wendelsdorf, K.V., Song, Z dan Samuels, D.C, 2009). Mekanisme kerusakan limfosit dari zidovudin juga berbeda, karena obat ini tidak mengganggu replikasi mtDNA. Zidovudin menghambat translokasi ATP/ADP sehingga juga dapat mengganggu rantai pernafasan mitokondria (Setzer, B., Sclesier, M., Thomas, A.K dan Walker, A, 2005).

Penjelasan yang paling umum NRTI menimbulkan toksisitas adalah karena menimbulkan kerusakan mitokondria. Polimerase gamma (pol-  $\gamma$ ) adalah polimerase yang hanya bertanggung jawab untuk replikasi DNA mitokondria dan tidak terhadap jumlah mtDNA. Sementara itu mutasi patogen dalam gen POLG mempengaruhi stabilitas mtDNA dan mendepleksi mtDNA. Polimorfisme pada gen POLG ditemukan pada sejumlah populasi manusia sehingga menimbulkan variasi pada aktivitas enzim ini dan kemungkinan memainkan peranan dalam variasi timbulnya toksisitas pada pasien (Wendelsdorf, K.V., Song, Z dan Samuels, D.C, 2009).

Pada kelompok pasien yang menggunakan kombinasi rejimen ARV dengan zidovudin (120 orang) menunjukkan hasil bahwa 8,4% (10

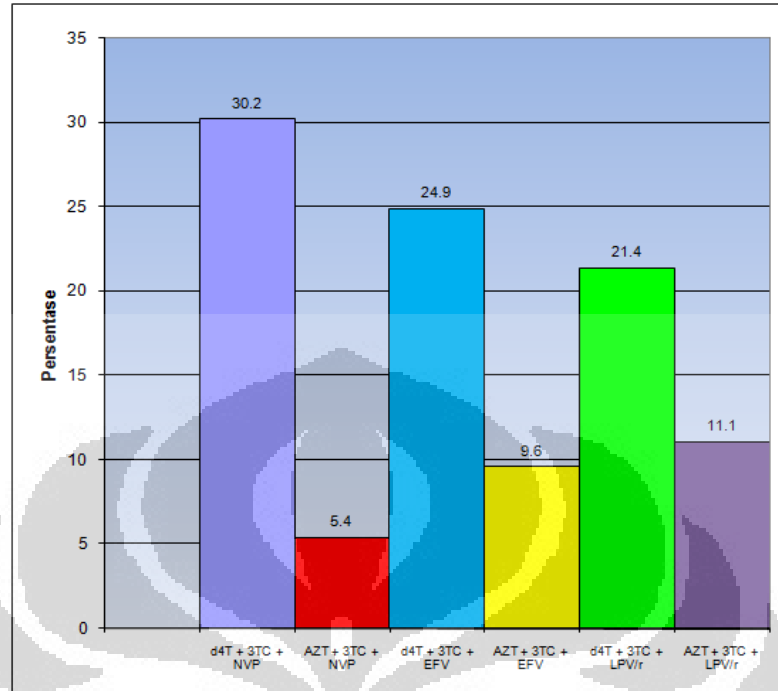
orang) mengalami keluhan neuropati perifer. Jumlah ini terbagi dalam 2,5% (3 orang) dengan derajat 1 (ringan), 4,2% (5 orang) dengan derajat 2 (sedang) dan 1,7% (2 orang) dengan derajat 3 (berat) seperti yang terlihat pada Tabel 4.6.

**Tabel 4.6.** Frekuensi kejadian efek samping neuropati perifer pada pasien yang menggunakan rejimen ARV zidovudin (kelompok kontrol)

Kejadian efek samping neuropati perifer	Jumlah (orang)	Persentase
Negatif	110	91,7
Ringan	3	2,5
Sedang	5	4,2
Berat	2	1,7
Total positif neuropati perifer	10	8,3

Zidovudin yang merupakan analog nukleosid NRTI juga dikaitkan dengan toksisitas mitokondria seperti stavudin. Meskipun zidovudin jarang dikaitkan dengan resiko neuropati perifer. Studi yang dilakukan di Nairobi pada tahun 2005-2008 melibatkan 2092 orang dimana 85% (1781 orang) menggunakan d4T+3TC+EFV/NVP dan 15% (311 orang) menggunakan AZT+3TC+EFV/NVP. Insiden neuropati perifer adalah 20,4% untuk stavudin dan 3,7% untuk zidovudin. Sehingga dapat disimpulkan bahwa resiko neuropati perifer yang ditimbulkan oleh stavudin adalah 5 kali lebih besar dibandingkan dengan stavudin (Njoroge, J, 2009).

Pada data yang diperoleh maka dapat dilihat gambaran insiden neuropati yang ditimbulkan oleh masing-masing kombinasi rejimen dalam kelompok intervensi (stavudin) dengan kelompok kontrol (zidovudin) seperti yang terlihat pada Gambar 4.9. Dari diagram tersebut terlihat bahwa kelompok stavudin menunjukkan tingkat insiden yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok zidovudin. Secara keseluruhan insiden neuropati perifer pada kelompok intervensi dibandingkan dengan kelompok kontrol adalah 25,3% : 8,4%.



**Gambar 4.9.** Diagram perbandingan persentase kejadian efek samping neuropati perifer dari masing-masing kombinasi stavudin (intervensi) dan zidovudin (kontrol)

Pada setiap kelompok intervensi (stavudin) prevalensi kejadian neuropati perifer lebih besar dibandingkan kelompok kontrol (zidovudin). Insiden yang ditunjukkan oleh kelompok zidovudin (8,4%) ternyata lebih besar jika dibandingkan dengan penelitian terdahulu dimana insiden neuropati perifer pada rejimen zidovudin hanyalah sekitar 3,7% (Njoroge, J, 2009). Hal ini kemungkinan terjadi karena beberapa faktor resiko lain pada pasien yang tidak dapat didata pada penelitian ini seperti Hb, defisiensi vitamin B12 dan kebiasaan minum alkohol dan riwayat diabetes melitus yang dapat meningkatkan kejadian neuropati perifer pada pasien yang menggunakan zidovudin.

#### 4.7 Kejadian Efek Samping Lipodistrofi

Lipodistrofi yang merupakan bagian dari sindroma metabolik adalah reaksi adversi obat yang sangat kuat dikaitkan dengan stavudin. Insiden kejadian sangat bervariasi pada setiap penelitian karena belum adanya keseragaman dari definisi lipodistrofi itu sendiri. Selain itu metode yang digunakan untuk penilaian kondisi ini juga sangat mempengaruhi hasil penemuan. Insiden kejadian bervariasi antara 2,20% - 66,10% (WHO,2006).

Pada penelitian ini, dari keseluruhan pasien yang menggunakan stavudin (308 orang), terlihat bahwa 40,9% (126 orang) mengalami lipodistrofi. Jumlah ini terbagi dalam 38,0% (117 orang) mengalami lipodistrofi pada derajat 1 (ringan), 2,9% (9 orang) dengan derajat 2 (sedang) dan 0% (tidak satupun) dengan derajat 3 (berat) seperti yang terlihat pada Tabel 4.7.

**Tabel 4.7.** Frekuensi kejadian efek samping lipodistrofi pada pasien yang menggunakan rejimen ARV stavudin (kelompok intervensi)

Kejadian efek samping lipodistrofi	Jumlah (orang)	Persentase
Negatif	182	59,1
Ringan	117	38,0
Sedang	9	2,9
Berat	0	0,0
Total Positif lipodistrofi	126	40,9

Beberapa faktor resiko yang meningkatkan kejadian efek samping ini seperti peningkatan usia, jenis kelamin perempuan, jumlah CD4 saat inisiasi ARV dapat dianalisa dalam penelitian ini. Akan tetapi data laboratorium khususnya profil lipid pasien yang menunjang penilaian kondisi ini sangat terbatas.

Mekanisme yang mendasari timbulnya lipodistrofi ini masih berkenaan dengan toksisitas mitokondria yang secara umum diperlihatkan oleh NRTI. Penelitian lebih jauh dilakukan untuk mengetahui penyebab tingginya insiden lipodistrofi karena pemakaian stavudin. Beberapa penelitian pada pasien HIV/AIDS yang menggunakan ARV menunjukkan kejadian efek samping tergantung dengan peningkatan konsentrasi obat

dalam plasma. Hal ini berbeda dengan data yang ditunjukkan pada NRTI. Efikasi NRTI tidak menunjukkan korelasi dengan kadar obat dalam plasma karena obat ini harus dikonversi menjadi metabolit aktif intraseluler. Konsentrasi intraseluler NRTI-tripospat telah dikaitkan dengan keberhasilan peningkatan CD4 dan pengendalian *HIV-load*. Namun keterkaitan konsentrasi NRTI dengan toksisitas masih terbatas (Fletcher, C.V., Kawle, S.P dan Kakuda, T.N, 2000).

Pada penelitian yang melihat hubungan konsentrasi plasma stavudin dengan kejadian lipoatrofi terlihat bahwa ada hubungan peningkatan konsentrasi plasma dengan lipoatrofi. Konsentrasi plasma stavudin pada kelompok pasien yang mengalami lipoatrofi adalah 0,270 mg/L sedangkan pada kelompok pasien yang tidak mengalami lipoatrofi adalah 0,174 mg/L. Sehingga konsentrasi plasma stavudin dapat menjadi cerminan konsentrasi stavudin-tripospat intraseluler. Dengan demikian pengukuran konsentrasi plasma stavudin dapat menjadi pengganti pengukuran intraseluler, karena sulitnya untuk mengukur kadar obat intraseluler. Akan tetapi belum diketahui faktor-faktor yang menyebabkan peningkatan kadar plasma stavudin pada pasien yang mengalami lipoatrofi. Beberapa kemungkinan faktor yang mempengaruhi antara lain: absorpsi, eliminasi, sitokrom P450 (isoenzim CYP 3A4), jenis kelamin, interaksi obat, serta klirens hati dan ginjal (Hofstede, H.J.M., Koopmans, P.P dan Burger, D.M, 2008).

Pada data penelitian ini diketahui bahwa sebanyak 9,1% (28 orang) menggunakan kombinasi stavudin dengan *protease inhibitor* (lopinavir/ritonavir). Antiretroviral golongan *protease inhibitor* juga sering dikaitkan dengan lipodistrofi. Prevalensi lipodistrofi terkait penggunaan PI bervariasi sangat luas karena belum ada konsistensi terhadap definisi lipodistrofi itu sendiri, teknik diagnosa yang berbeda serta durasi pengamatan yang berbeda. Hal ini dapat terjadi antara 5 sampai 83% pada pasien yang menggunakan *protease inhibitor* (Joly,V., Vlandre, P dan Meiffredy,V, 2002). Penelitian Carr, A (2000) menunjukkan lipodistrofi terjadi pada 64% pasien yang menggunakan PI setelah 10 bulan terapi. Hal ini terjadi kemungkinan akibat inhibisi pada dua protein yang terlibat dalam

metabolisme lipid yang secara signifikan homolog dengan tempat katalisis protease HIV. Protein tersebut adalah *cytoplasmic retinoic acid binding protein* (CRABP) tipe I dan *LDL receptor-related protein*.

Pada beberapa uji klinik penggunaan Kaletra (LPV/r) menunjukkan lebih sedikit terjadinya lipoatrofi meskipun cenderung meningkatkan lemak subkutan. Studi Monark yang dilakukan di Prancis, Italia, Polandia dan Spanyol menunjukkan bahwa pasien yang menggunakan monoterapi Kaletra (LPV/r) lipoatrofi terjadi sebanyak 5% sedangkan pada pasien yang menggunakan AZT+3TC+LPV/r lipoatrofi terjadi sebanyak 27%. Lipohipertrofi terjadi sebanyak 20% pada monoterapi Kaletra (LPV/r) dan 14% pada AZT+3TC+LPV/r (Canada's Source for Hepatitis C and HIV Information, 2011).

Meskipun pengembangan lipodistrofi terkait dengan durasi penggunaan stavudin jangka panjang dengan onset adalah pada 1 tahun pertama pengobatan. Namun beberapa pasien meskipun sudah menggunakan stavudin lebih dari 4 tahun tidak menunjukkan gejala lipodistrofi. Hal ini memberikan pandangan baru bahwa mereka secara genetik lebih tahan terhadap resiko lipodistrofi. Penelitian yang dilakukan pada pasien di Thailand menunjukkan HLA-B\*4001 merupakan faktor resiko genetik yang kuat untuk pengembangan lipodistrofi terkait stavudin pada pasien HIV/AIDS. HLA-B\*-4001 dapat menjadi penanda genetik untuk menghindari resiko lipodistrofi, sehingga dapat mengambil keputusan untuk mengurangi durasi atau menghindari penggunaan stavudin (Wangsomboonsiri, W et al., 2010).

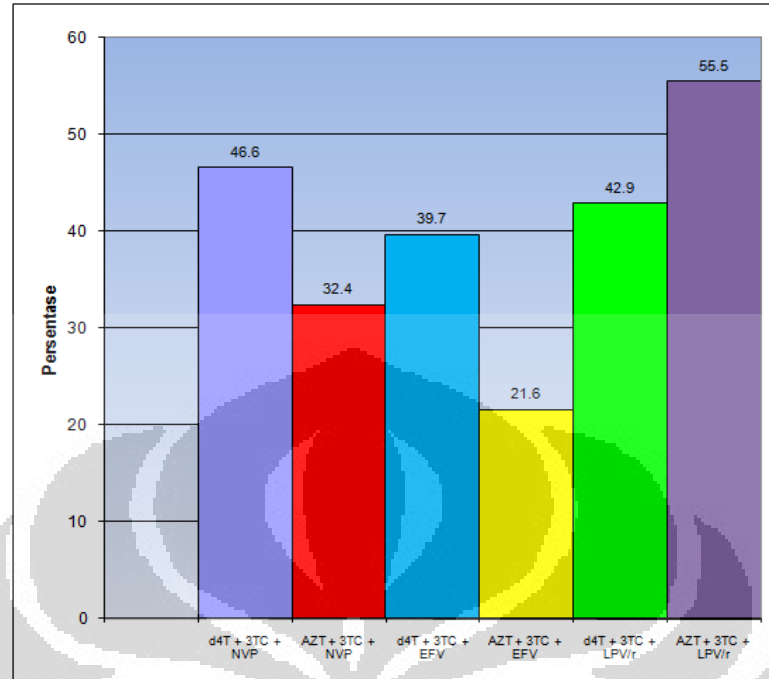
Pada kelompok kontrol, dari keseluruhan pasien yang menggunakan zidovudin (120 orang), terlihat bahwa 27,5% (33 orang) mengalami lipodistrofi. Jumlah ini terbagi dalam 26,7% (32 orang) mengalami lipodistrofi pada derajat 1 (ringan), 0,8% (1 orang) dengan derajat 2 (sedang). Tidak ada pasien yang mengalami lipodistrofi dengan derajat 3 (berat) seperti yang terlihat pada Tabel 4.8.

**Tabel 4.8.** Frekuensi kejadian efek samping Lipodistrofi pada pasien yang menggunakan rejimen ARV zidovudin (kelompok kontrol)

Kejadian efek samping lipodistrofi	Jumlah (orang)	persentase
Negatif	87	72,5
Ringan	32	26,7
Sedang	1	0,8
Berat	0	0,0
Total positif lipodistrofi	33	27,5

Pada beberapa penelitian telah memperlihatkan bahwa zidovudin tidak terlepas dari resiko lipodistrofi seperti halnya stavudin yang juga merupakan kelompok NRTI. Mekanisme yang mendasari terjadinya resiko ini juga melalui jalur yang sama yaitu toksisitas mitokondria. Hanya saja zidovudin menunjukkan insiden yang lebih rendah dibandingkan stavudin. Studi di Rwanda yang melibatkan 409 orang menunjukkan hasil prevalensi lipodistrofi pada stavudin adalah 3 kali lebih banyak dibandingkan dengan zidovudin (31,4% : 10,3%) (Griensven, 2007). Suatu studi dilakukan pada pasien yang sudah 4 tahun menggunakan stavudin dan zidovudin, menunjukkan bahwa mtDNA dalam *peripheral blood mononuclear cell* (PBMCs) mengalami penurunan sebesar 73% pada stavudin dan 67% pada zidovudin (Van der Valk, M, 2004).

Pada data penelitian ini maka dapat dilihat gambaran insiden lipodistrofi yang ditimbulkan oleh masing-masing kombinasi rejimen dalam kelompok intervensi (stavudin) dengan kelompok kontrol (zidovudin) seperti yang terlihat pada Gambar 4.10.



**Gambar 4.10.** Diagram perbandingan persentase kejadian efek samping lipodistrofi dari masing-masing kombinasi stavudin (intervensi) dan zidovudin (kontrol)

Pada diagram tersebut dapat dilihat bahwa kelompok kontrol memberikan insiden yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok intervensi. Secara keseluruhan insiden lipodistrofi yang ditimbulkan oleh kelompok stavudin dengan kelompok zidovudin adalah 40,9% : 27,5%. Pada kombinasi d4T+3TC+NVP : AZT+3TC+NVP prevalensi lipodistrofi adalah 46,6% : 32,4%. Penelitian terdahulu yang melihat prevalensi lipodistrofi pada kedua rejimen tersebut yang digunakan pasien setelah >1 tahun adalah 26,7% untuk d4T+3TC+NVP dan 10% untuk AZT+3TC+NVP (Pujarie N.S et al., 2005).

Pada kombinasi d4T+3TC+EFV : AZT+3TC+EFV prevalensi lipodistrofi adalah 39,7% : 21,6%. Penelitian terdahulu yang melihat prevalensi lipodistrofi pada rejimen d4T+EFV adalah 51%., sedangkan pada rejimen AZT+EFV adalah 40% (Molina,P., Domingo, P., Martinez. E dan Moreno, S, 2008)

Pada kombinasi d4T+3TC+LPV/r : AZT+3TC+LPV/r terlihat kelompok kontrol memberikan insiden yang lebih besar yaitu 42,9% : 55,5%.



Pada penelitian terdahulu yang melihat prevalensi lipodistrofi pada rejimen d4T+LPV/r dan AZT/LPV/r prevalensi lipodistrofi adalah masing-masing 33% dan 16% (Molina,P., Domingo, P., Martinez. E dan Moreno, S, 2008).

Pada penelitian ini kombinasi AZT+3TC+LPV/r menunjukkan prevalensi yang lebih besar yaitu 55,5%. Hal ini kemungkinan terjadi karena pengaruh durasi penggunaan zidovudin yang sudah lebih dari 2 tahun dan total lama penggunaan ARV yang sudah cukup lama. Pada analisis korelasi bivariat terdapat pengaruh yang signifikan dari total lama ARV dengan lipodistrofi. Begitu juga dengan pengaruh rejimen terdahulu, dimana pada umumnya pasien yang menggunakan LPV/r sudah pernah melakukan penggantian rejimen sebelumnya. Pada analisis korelasi bivariat rejimen ARV terdahulu terhadap lipodistrofi juga memberikan pengaruh yang signifikan.

Perubahan bentuk tubuh pada lipodistrofi dikategorikan menjadi pengurangan lemak perifer (lipoatrofi), penumpukan lemak sentral (lipohipertrofi/lipoakumulasi) dan pola campuran dimana terjadi pengurangan lemak perifer dan penumpukan lemak sentral sekaligus (lipodistrofi). Pada penelitian terdahulu memperlihatkan bahwa rejimen stavudin menimbulkan lipoatrofi sebesar 31,4% dan lipohipertrofi 25,7%. Sedangkan rejimen zidovudin menimbulkan lipoatrofi 10,3% dan lipohipertrofi 12,8% (Griensven et al., 2007).

Pada penelitian ini terlihat bahwa seluruh pasien yang mengalami lipodistrofi (40,9%) pada kelompok intervensi (stavudin) menunjukkan terjadinya pengurangan lemak perifer (lipoatrofi), seperti yang terlihat pada Tabel 4.9.

**Tabel 4.9.** Frekuensi pasien yang mengalami pengurangan lemak perifer pada pasien yang menggunakan stavudin

Pengurangan lemak perifer	Jumlah (orang)	Persentase
Tidak	179	59,1
Ya	129	40,9

Pasien yang mengalami penumpukan lemak sentral (lipohipertrofi) pada kelompok intervensi (stavudin) adalah sebanyak 9,4%, seperti yang terlihat pada Tabel.4.10.

**Tabel 4.10.** Frekuensi pasien yang mengalami penumpukan lemak sentral pada pasien yang menggunakan stavudin

Penumpukan lemak sentral	Jumlah (orang)	Persentase
Tidak	279	90,6
Ya	29	9,4

Pada data diketahui bahwa seluruh pasien yang mengalami penumpukan lemak sentral adalah yang juga mengalami pengurangan lemak perifer. Sehingga dapat diketahui bahwa pasien yang mengalami pola campuran (pengurangan lemak perifer dan penumpukan lemak sentral) adalah sebanyak 9,4% dan tidak ada pasien yang mengalami penumpukan lemak sentral saja.

Pada kelompok kontrol (zidovudin), pasien yang mengalami pengurangan lemak perifer (lipoatrofi) adalah sebanyak 27,5 %, seperti yang terlihat pada Tabel 4.11.

**Tabel 4.11.** Frekuensi pasien yang mengalami pengurangan lemak perifer pada pasien yang menggunakan zidovudin

Pengurangan lemak perifer	Jumlah (orang)	Persentase
Tidak	87	72,5
Ya	33	27,5

Pasien yang mengalami penumpukan sentral (lipohipertrofi) pada kelompok kontrol (zidovudin) hanyalah sebanyak 0,8%, seperti yang terlihat pada Tabel 4.12.

**Tabel 4.12.** Frekuensi pasien yang mengalami penumpukan lemak sentral pada pasien yang menggunakan zidovudin

Penumpukan lemak sentral	Jumlah (orang)	Persentase
Tidak	119	99,2
Ya	1	0,8

Pada data juga diketahui bahwa pasien yang mengalami penumpukan lemak sentral adalah yang juga mengalami pengurangan lemak perifer. Sehingga dapat diketahui bahwa pasien yang mengalami pola campuran (pengurangan lemak perifer dan penumpukan lemak sentral) adalah sebanyak 0,8% dan tidak ada yang mengalami penumpukan lemak sentral saja.

Pengurangan lemak perifer (lipoatrofi) yang terjadi pada pasien yang mengalami lipodistrofi dapat terjadi pada beberapa bagian tubuh seperti wajah, lengan, kaki dan bokong. Pada penelitian ini dapat terlihat bahwa pengurangan lemak perifer paling banyak terjadi di bagian wajah seperti terlihat pada Tabel 4.13

**Tabel 4.13.** Persentase bagian tubuh yang mengalami pengurangan lemak perifer pada pasien yang menggunakan stavudin dan zidovudin

Bagian tubuh	Kelompok intervensi (stavudin) %	Kelompok kontrol (zidovudin) %
Wajah	39,0	25,8
Lengan	14,9	18,3
Kaki	7,5	8,3
Bokong	6,8	2,5

Hal yang sama juga terlihat pada kelompok kontrol bahwa pengurangan lemak perifer juga paling banyak terjadi pada bagian wajah, diikuti bagian lengan, kaki dan bokong. Penelitian terdahulu juga memperlihatkan bahwa lipoatrofi yang terjadi pada pasien yang menggunakan antiretroviral analog nukleosid dengan kombinasi NNRTI atau PI lebih banyak terjadi pada bagian wajah. Lipoatrofi terjadi pada wajah sebesar 19%, lengan 4%, kaki 6% dan bokong 8% (Chene, G et al., 2002).

Penelitian lain pada pasien yang menggunakan kombinasi stavudin+lamivudin+indinavir dan pasien yang menggunakan zidovudin+lamivudin+indinavir memperlihatkan hasil lipoatrofi pada wajah terjadi 48% pada pasien dengan rejimen stavudin dan 22% pada rejimen zidovudin. Lipoatrofi pada tubuh bagian bawah (kaki) terjadi 49% pada pasien dengan rejimen stavudin dan 22% pada rejimen zidovudin. Lipoatrofi pada bagian bokong adalah 47% pada rejimen stavudin dan 20% pada rejimen zidovudin (Joly, V ., Vlandre, P dan Meiffredy, V, 2002).

Penumpukan lemak sentral (lipohipertrofi/lipoakumulasi) dapat terjadi pada bagian tubuh perut dan leher. Pada pasien yang menggunakan stavudin terlihat bahwa penumpukan lemak sentral umumnya terjadi pada bagian perut, seperti yang terlihat pada Tabel 4.14. Hal yang berbeda terlihat pada kelompok kontrol bahwa penumpukan lemak sentral terjadi dibagian leher.

**Tabel.4.14.** Persentase bagian tubuh yang mengalami penumpukan lemak sentral pada pasien yang menggunakan stavudin dan zidovudin

Bagian tubuh	Kelompok intervensi (stavudin) %	Kelompok kontrol (zidovudin) %
Perut	8,4	0,0
Leher	0,6	1,7

#### **4.8 Pasien yang Mengalami Efek Samping Neuropati Perifer dan juga Lipodistrofi**

Pada data insiden neuropati perifer dan lipodistrofi yang telah diketahui dari masing-masing kombinasi rejimen, maka dapat diketahui pula jumlah pasien yang mengalami kedua jenis efek samping sekaligus, seperti terlihat pada Tabel 4.15.

**Tabel 4.15.** Frekuensi pasien yang mengalami kedua jenis efek samping neuropati perifer dan lipodistrofi secara bersamaan pada pasien yang menggunakan rejimen ARV stavudin (intervensi)

Neuropati perifer dan lipodistrofi	Jumlah (orang)	Persentase
Tidak	280	90,9
Ya	28	9,1

Pada diagram diatas terlihat pada pasien yang menggunakan stavudin sebanyak 9,1% (28 orang) mengalami kejadian dua efek samping sekaligus yaitu neuropati perifer dan lipodistrofi. Pada kelompok kontrol (zidovudin) pasien yang mengalami kedua jenis efek samping sekaligus adalah sebesar 1,7% (2 orang).

**Tabel 4.16.** Frekuensi pasien yang mengalami kedua jenis efek samping neuropati perifer dan lipodistrofi secara bersamaan pada pasien yang menggunakan rejimen ARV zidovudin (kontrol)

Neuropati perifer dan lipodistrofi	Jumlah (orang)	Persentase
Tidak	118	98,3
Ya	2	1,7

#### **4.9. Lama Waktu Penggunaan ARV sampai Muncul Efek Samping Neuropati Perifer dan Lipodistrofi**

Pada saat wawancara dengan pasien dalam menilai kejadian neuropati perifer, pasien juga diminta untuk menyampaikan saat munculnya keluhan untuk pertama kalinya (onset) gejala neuropati perifer yang terjadi pada pasien. Dalam hal ini tidak semua pasien dapat mengingat saat keluhan mulai dirasakan. Sehingga data dikumpulkan hanya dari pasien yang dapat mengingat saat mulai dirasakan keluhan neuropati perifer.

**Tabel 4.17.** Frekuensi saat muncul keluhan neuropati perifer pada pasien yang menggunakan stavudin dalam rejimen ARV

Waktu muncul keluhan	Jumlah (orang)	Persentase
Tidak ingat	10	3,25
1 bulan	5	1,62
2 bulan	26	8,44
3 bulan	17	5,52
5 bulan	3	0,97
6 bulan	1	0,32
8 bulan	1	0,32
1 tahun	8	2,59
Lebih dari 1 tahun	6	1,95

Pada tabel terlihat bahwa sebagian besar saat muncul keluhan neuropati perifer adalah 2 bulan dan 3 bulan pertama saat penggunaan ARV. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu bahwa onset neuropati perifer muncul pada 8-16 minggu (2-4 bulan) pertama penggunaan stavudin (Simpson, D, 2002).

Hal yang berbeda ditemukan pada kelompok kontrol (zidovudin) yaitu seluruh pasien yang merasakan gejala neuropati perifer menyebutkan bahwa keluhan dirasakan bukan pada saat awal pengobatan, tetapi justru dirasakan setelah >1 tahun pengobatan.

**Tabel 4.18.** Frekuensi saat muncul keluhan neuropati perifer pada pasien yang menggunakan zidovudin dalam rejimen ARV

Waktu muncul keluhan	Jumlah (orang)	Persentase
1 tahun	4	3,33
2 tahun	2	1,67
3 tahun	4	3,33

Pada insiden lipodistrofi cukup sulit untuk mengumpulkan data saat onset efek samping ini muncul. Hal ini karena pada umumnya pasien mulai menyadari perubahan pada fitur wajah maupun tubuh setelah terjadi perubahan yang cukup nyata. Pada beberapa kategori lama penggunaan stavudin (Tabel 4.19) terlihat jumlah pasien yang mengalami lipodistrofi.

**Tabel 4.19.** Frekuensi kejadian lipodistrofi pada pasien yang menggunakan stavudin sesuai durasi penggunaan stavudin

Durasi Stavudin	Jumlah pasien yang mengalami lipodistrofi	Persentase
3 bulan-1 tahun	10	3,25
>1-2 tahun	26	8,44
>2-4tahun	42	13,64
>4-6 tahun	27	8,77
>6 tahun	21	6,82

Pada kategori 3 bulan-1 tahun sudah tercatat 3,25% (10 orang) yang mengalami lipodistrofi dengan derajat 1 (ringan). Sedangkan pada kategori >1 tahun-2 tahun jumlah ini meningkat menjadi 8,44% (26 orang). Sehingga dapat diperkirakan bahwa pengembangan lipodistrofi telah dimulai pada 1 tahun pertama pengobatan, dan akan terus meningkat dengan semakin panjangnya durasi pengobatan. Hal ini sesuai dengan penelitian (Mutimura et al., 2007) di Rwanda bahwa pasien yang menggunakan stavudin mengalami lipodistrofi sebanyak 34% setelah 6 bulan pengobatan. Penelitian Wangsomboonsiri, S, et al, 2010, juga menunjukkan onset lipodistrofi juga terjadi pada 1 tahun pertama penggunaan stavudin.

Pada kelompok kontrol, terlihat bahwa pasien yang menggunakan zidovudin selama 3 bulan-2 tahun belum ada yang mengalami lipodistrofi. Pada penggunaan >2 tahun-4 tahun baru ditemukan sebanyak 5,83% (7 orang) pasien mengalami lipodistrofi dengan derajat ringan (Tabel 4.20).

**Tabel 4.20.** Frekuensi kejadian lipodistrofi pada pasien yang menggunakan stavudin sesuai durasi penggunaan zidovudin

Durasi zidovudin	Jumlah pasien yang mengalami lipodistrofi	Persentase
3 bulan-1 tahun	0	0,00
>1-2 tahun	0	0,00
>2-4tahun	7	5,83
>4-6 tahun	16	13,33
>6 tahun	10	8,33

Sehingga dapat diketahui bahwa pengembangan lipodistrofi pada pasien yang menggunakan zidovudin terjadi lebih lama yaitu setelah penggunaan lebih dari 2 tahun.

#### **4.10 Pasien yang Membutuhkan Penggantian Rejimen karena Munculnya Efek Samping Neuropati perifer dan Lipodistrofi**

Salah satu alasan untuk mengganti rejimen ARV adalah karena munculnya toksisitas. Toksisitas terkait dengan ketidakmampuan untuk menahan efek samping dari obat, sehingga terjadi disfungsi organ yang cukup berat. Manajemen efek samping dapat dilakukan dengan pemberian obat-obatan simptomatik, substitusi ARV atau mengganti seluruh komponen rejimen ARV (Depkes, RI, 2006).

Sesuai dengan pedoman tata laksana toksisitas ARV yang diterbitkan oleh Departemen Kesehatan RI, yang juga mengacu pada ketentuan WHO, maka substitusi dapat dilakukan pada keadaan:

- Toksisitas derajat 2 dengan kriteria : sedikit ada keterbatasan gerak, kadang-kadang memerlukan sedikit bantuan dan perawatan, kalau perlu sangat minimal. Pertimbangkan untuk terus memberikan terapi ARV selama mungkin. Bila tidak ada perbaikan dengan terapi simptomatik, pertimbangkan untuk mensubstitusi satu macam obat.
- Toksisitas derajat 3, dengan kriteria : pasien tidak lagi bebas bergerak, jelas memerlukan intervensi medis dan perawatan di rumah sakit. Substitusi obat penyebabnya tanpa menghentikan terapi.

Pada data yang diperoleh untuk kejadian efek samping neuropati perifer pada kelompok pasien yang menggunakan stavudin terlihat bahwa 11 orang mengalami derajat neuropati perifer dengan derajat 3. Pasien mulai merasakan keterbatasan bergerak terutama saat berjalan karena timbulnya rasa nyeri pada telapak kaki. Sesuai dengan dengan pedoman Tatalaksana Toksisitas ARV maka pada pasien ini sebaiknya dilakukan substitusi rejimen dengan ARV resiko rendah neuropati perifer. Dalam hal ini dapat dilakukan substitusi ke tenofovir atau zidovudin, dengan pemeriksaan kadar Hb terlebih dahulu.



Pasien yang mengalami neuropati perifer dengan derajat 2 adalah sebanyak 25 orang. Pada pasien dengan neuropati perifer derajat 2 belum terdapat keterbatasan bergerak dan hanya merasa terganggu pada saat nyeri pada telapak kaki dan telapak tangan dirasakan. Untuk pasien dengan neuropati derajat 2 ini sebaiknya diatasi terlebih dahulu dengan obat-obat simptomatis seperti penghilang nyeri. Monitoring terhadap perkembangan efek samping tetap dilakukan, dan jika tidak ada perbaikan maka pertimbangkan untuk substitusi stavudin ke ARV resiko rendah neuropati.

Pasien yang merasakan keluhan dengan derajat 1 neuropati perifer adalah sebanyak 42 orang. Pasien pada umumnya tidak terganggu dengan kondisi ini, dimana frekuensi nyeri (kesemutan ringan) hanya sesekali muncul. Pada pasien ini dapat dilakukan terapi simptomatis jika diperlukan dan tidak memerlukan substitusi ARV. Monitoring terhadap perkembangan efek samping tetap dilakukan untuk mencegah bertambah beratnya kejadian efek samping.

Pada data yang diperoleh terhadap insiden lipodistrofi yang terjadi pada pasien yang menggunakan stavudin, terlihat bahwa tidak ada pasien yang mengalami lipodistrofi dengan derajat 3. Pasien yang mengalami lipodistrofi dengan derajat 2 adalah sebanyak 9 orang. Pada pasien ini meskipun tidak terdapat keterbatasan gerak dan tidak membutuhkan perawatan, namun perubahan bentuk tubuh yang muncul mulai mempengaruhi pasien. Karena kondisi ini juga sangat dipengaruhi oleh durasi penggunaan stavudin, maka substitusi harus dilakukan dengan ARV resiko rendah lipodistrofi seperti tenofovir.

Jumlah pasien yang mengalami lipodistrofi dengan derajat 1 adalah 117 orang. Pada pasien dengan derajat 1 lipodistrofi belum terlihat perubahan bentuk tubuh yang nyata, akan tetapi karena perkembangan lipodistrofi ini meningkat dengan semakin lamanya penggunaan stavudin, maka substitusi ke ARV yang lebih aman (tenofovir) secara dini akan lebih baik untuk mencegah progresifitas dari perubahan fitur wajah dan tubuh pasien.

#### 4.11 Penggunaan obat-obat lain bersamaan dengan antiretroviral stavudin

Data tentang penggunaan obat-obat lain yang digunakan bersamaan dengan ARV selama setahun terakhir diperoleh dari wawancara dengan pasien dan dari data rekam medik. Pasien umumnya tidak menggunakan obat-obat lain selain yang diresepkan oleh dokter. Pada data rekam medik diketahui penggunaan obat-obat lain adalah untuk infeksi oportunistik seperti TB, candidiasis dan toxoplasma cerebral. Obat lain yang digunakan umumnya adalah multivitamin, antibiotika dan antihistamin. Tidak ditemukan penggunaan obat-obat yang mengintervensi stavudin secara bersamaan seperti hydroxyurea, ribavirin, doxorubicin dan zidovudin.

#### 4.12 Analisis Bivariat Variabel Perancu Terhadap Efek Samping Neuropati Perifer

**Tabel 4.21.** Hasil analisis bivariat variabel perancu terhadap efek samping neuropati perifer

Variabel	Koefisien korelasi (r)	P value
Jenis kelamin	-0,066	0,176
Umur	-0,001	0,976
CD4 terbaru	0,044	0,360
Durasi stavudin	0,101*	0,036
Total lama ARV	0,101*	0,036
Rejimen ARV terdahulu	-0,048	0,325
Paparan isoniazid	0,130**	0,007
Tinggi badan	-0,041	0,398
Riwayat Alergi	0,010	0,837
Kombinasi rejimen	0,189**	0,000

Keterangan : \*\* Korelasi signifikan pada taraf 0,01

\* Korelasi signifikan pada taraf 0,05

##### 4.12.1 Jenis Kelamin

Perbedaan jenis kelamin dimasukkan dalam faktor perancu untuk melihat apakah ada pengaruhnya terhadap munculnya kejadian efek samping neuropati perifer. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,176 sehingga berada diatas taraf signifikansi yaitu 0,05. Sehingga disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan kejadian efek samping neuropati perifer pada penelitian ini.

Penelitian yang dilakukan di Kenya menggunakan metoda skrinning BPNS menunjukkan hasil bahwa perempuan mempunyai resiko 10 kali lebih besar dari laki-laki untuk mengalami neuropati perifer akibat penggunaan antiretroviral pada 1 tahun pertama ARV. Resiko neuropati perifer menurun pada kadar Hb yang lebih tinggi (Mehta, A., et al, 2011).

#### 4.12.2 Umur

Peningkatan usia juga merupakan salah satu faktor resiko untuk terjadinya neuropati perifer pada pasien HIV/AIDS yang menggunakan stavudin (Affandi, J.S., Price, P., Imran, D., Yunihastuti, E., Djauzi, S dan Cherry, C.L., 2008). Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,976 (lebih besar dari 0,05). Sehingga disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara umur pasien dengan kejadian efek samping neuropati perifer pada penelitian ini.

#### 4.12.3 Jumlah CD4 terbaru

Jumlah CD4 terbaru menggambarkan kondisi imunologi pasien saat ini. Menurut penelitian terdahulu pasien dengan CD4 <100 sel/mm<sup>3</sup> memiliki resiko 2 kali lebih besar terhadap neuropati perifer dibandingkan dengan pasien yang mempunyai CD4 lebih tinggi (Simpson, D, 2002). Pada penelitian ini CD4 dibagi dalam 2 kategori : ≤200 sel/mm<sup>3</sup> dan >200 sel/mm<sup>3</sup>. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,360 (lebih besar dari 0,05). Sehingga disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara jumlah CD4 terbaru dengan kejadian efek samping neuropati perifer pada penelitian ini.

#### 4.12.4 Lama Pengobatan Stavudin (Durasi Stavudin)

Waktu penggunaan obat yang panjang juga menjadi salah satu faktor untuk timbulnya toksisitas. Penelitian Scarsela, A (2002) menunjukkan prevalensi neuropati perifer adalah 29% pada pasien yang menggunakan stavudin selama  $\geq 24$  bulan dan 13% pada pasien yang menggunakan stavudin selama  $< 24$  bulan. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,036 (lebih kecil dari 0,05). Sehingga disimpulkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara lama penggunaan stavudin dengan kejadian efek samping neuropati perifer pada penelitian ini.

#### 4.12.5 Total Lama ARV

Pasien yang menggunakan stavudin pada saat penelitian diantaranya ada yang sudah menggunakan ARV lain sebelumnya, seperti zidovudin. Hal ini menyebabkan keseluruhan waktu penggunaan ARV menjadi lebih panjang. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,036 (lebih kecil dari 0,05). Sehingga disimpulkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara total lama penggunaan ARV dengan kejadian efek samping neuropati perifer pada penelitian ini.

#### 4.12.6 Rejimen ARV Terdahulu

Pada penelitian ini ingin diketahui apakah ada perbedaan pada pasien yang pernah mengalami penggantian rejimen ARV dengan pasien yang belum pernah mengalami penggantian rejimen ARV terhadap munculnya efek samping neuropati perifer. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,325 (lebih besar dari 0,05). Sehingga disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara rejimen ARV terdahulu dengan kejadian efek samping neuropati perifer pada penelitian ini.

#### 4.12.7 Paparan Isoniazid

Penggunaan obat-obat yang menimbulkan efek samping yang sama akan makin memperbesar resiko terjadinya efek samping. Penggunaan isoniazid telah dikaitkan dengan resiko neuropati perifer, terutama jika tanpa piridoksin. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,007 (lebih besar dari 0,05). Sehingga disimpulkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara paparan isoniazid dengan kejadian efek samping neuropati perifer pada penelitian ini. Hal ini karena isoniazid sendiri juga beresiko menimbulkan neuropati perifer. Penggunaan isoniazid tidak selalu disertai dengan piridoksin yang dapat mengurangi resiko neuropati perifer dari isoniazid.

Pada penelitian terdahulu paparan isoniazid pada pasien HIV/AIDS yang menggunakan stavudin tidak memperlihatkan pengaruh yang signifikan terhadap kejadian efek samping neuropati perifer. Dalam penelitian ini semua pasien yang menggunakan isoniazid juga menggunakan piridoksin secara bersamaan (Affandi, J.S., Price, P., Imran, D., Yuniastuti, E., Djauzi, S dan Cherry, C.L., 2008).

#### 4.12.8 Tinggi Badan

Tinggi badan pasien diperkirakan merupakan faktor resiko yang dapat mempengaruhi timbulnya efek samping neuropati perifer. Pada penelitian terdahulu pasien dengan tinggi badan  $\geq 170$  cm beresiko terjadi peningkatan neuropati perifer (Cherry et al, 2009). Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,398 (lebih besar dari 0,05). Sehingga disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara tinggi badan dengan kejadian efek samping neuropati perifer pada penelitian ini.

#### 4.12.9 Riwayat Alergi

Alergi terhadap obat merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi timbulnya efek samping obat. Pada kelompok intervensi terdapat sebanyak 21,1% pasien yang mempunyai riwayat alergi obat, sedangkan pada kelompok kontrol adalah 20,0%. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,837 (lebih besar dari 0,05).

Sehingga disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara riwayat alergi dengan kejadian efek samping neuropati perifer pada penelitian ini.

#### 4.12.10 Perbedaan Kombinasi Rejimen

Pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol terdapat masing-masing tiga jenis kombinasi rejimen ARV yang akan dilihat pengaruhnya dalam menimbulkan efek samping neuropati perifer. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,000 (lebih besar dari 0,05). Sehingga disimpulkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara perbedaan kombinasi rejimen ARV dengan kejadian efek samping neuropati perifer pada penelitian ini.

### 4.13 Analisis Bivariat Variabel Perancu Terhadap Efek Samping Lipodistrofi

**Tabel 4.22.** Hasil analisis bivariat variabel perancu terhadap efek samping lipodistrofi

Variabel	Koefisien korelasi (r)	P value
Umur	-0,078	0,106
Jenis kelamin	0,055	0,252
CD4 inisiasi ARV	0,020	0,675
Durasi stavudin	-0,372**	0,000
Total lama ARV	-0,372**	0,000
Rejimen ARV terdahulu	-0,219	0,000
Indeks massa tubuh	0,037	0,447
Riwayat alergi	-0,060	0,213
Perbedaan kombinasi rejimen	0,125**	0,010

Keterangan \*\* Korelasi signifikan pada taraf 0,01

\* Korelasi signifikan pada taraf 0,05

#### 4.13.1 Umur

Peningkatan usia (lebih dari 40 tahun) juga merupakan salah satu faktor resiko lipodistrofi (Baril et al., 2005). Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,106 (lebih besar dari 0,05). Sehingga disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara umur pasien dengan kejadian efek samping lipodistrofi pada penelitian ini.

#### 4.13.2 Jenis Kelamin

Jenis kelamin perempuan adalah salah satu faktor resiko untuk terjadinya lipodistrofi (Baril et al., 2005). Pada penelitian terlihat peningkatan konsentrasi NRTI tripospat didalam *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Sehingga diperkirakan perempuan lebih berkemungkinan untuk mengalami lipodistrofi. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,252 (lebih besar dari 0,05). Sehingga disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan kejadian efek samping lipodistrofi pada penelitian ini.

#### 4.13.3 Jumlah CD4 Pada Saat Inisiasi ARV

Jumlah CD4 yang rendah terutama saat memulai terapi antiretroviral merupakan salah faktor untuk berkembangnya kondisi lipodistrofi (Baril et al., 2005). Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,675 (lebih besar dari 0,05). Sehingga disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara CD4 saat inisiasi ARV dengan kejadian efek samping lipodistrofi pada penelitian ini.

Penelitian terdahulu memperlihatkan hasil bahwa setiap peningkatan CD4 per-100 sel/mm<sup>3</sup> akan menurunkan resiko terjadinya lipodistrofi dengan *odds ratio* (OR) 0,58 (95%, CI, 1,01 – 6,39) (Joly, V., Vlandre, P dan Meiffredy, V, (2002).

#### 4.13.4 Lama Pengobatan Stavudin (Durasi Stavudin)

Perkembangan lipodistrofi sangat dipengaruhi oleh jenis ARV dan durasi penggunaan antiretroviral (Baril et al., 2005). Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,000 pada kelompok intervensi dan 0,000 pada kelompok kontrol. Nilai ini berada dibawah taraf signifikansi yaitu 0,050, sehingga disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara lama penggunaan stavudin dengan kejadian efek samping lipodistrofi pada penelitian ini.

Penelitian terdahulu juga memperlihatkan hasil ada hubungan antara durasi pengobatan stavudin yang lama dengan peningkatan resiko

lipodistrofi. Untuk setiap 1 bulan peningkatan lama penggunaan stavudin maka resiko lipodistrofi meningkat sebanyak 2% dengan OR=1,02 (95% CI, 1,00-1,04) (Wangsomboonsiri, W., et al, 2010). Durasi pengobatan stavudin  $\geq$  18 bulan akan meningkatkan resiko lipodistrofi dengan OR=1,9 (95% CI, 1,1-3,2) (Griensven et al, 2007).

#### 4.13.5 Total Lama ARV

Pada pasien yang sebelum menggunakan stavudin dalam rejimen ARV pernah mendapatkan ARV lain sehingga total lama penggunaan ARV menjadi lebih panjang. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,000. Nilai ini berada dibawah taraf signifikansi yaitu 0,050, sehingga disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara total lama penggunaan ARV dengan kejadian efek samping lipodistrofi pada penelitian ini.

#### 4.13.6 Rejimen ARV Terdahulu

Pada penelitian ini ingin diketahui apakah ada perbedaan pada pasien yang pernah mengalami penggantian rejimen ARV dengan pasien yang belum pernah mengalami penggantian rejimen ARV terhadap munculnya efek samping lipodistrofi. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,00. Nilai ini berada dibawah taraf signifikansi yaitu 0,050, sehingga disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara rejimen ARV terdahulu dengan kejadian efek samping lipodistrofi pada penelitian ini.

Penelitian lain tidak memperlihatkan adanya pengaruh riwayat ARV terdahulu terhadap resiko lipodistrofi. Hal ini disebabkan karena paparan ARV terdahulu khususnya zidovudin berlangsung tidak terlalu lama (94 minggu) (Van der Valk, M., et al, 2004).

#### 4.13.7 Indeks Massa Tubuh

Indeks massa tubuh adalah salah satu parameter yang penting untuk evaluasi lipodistrofi, meskipun kriteria ini tidak cukup kuat untuk membedakan lipoatrofi dengan kurus atau lipoakumulasi dengan kegemukan. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar



0,447 (lebih besar dari 0,05). Sehingga disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara indeks massa tubuh dengan kejadian efek samping lipodistrofi pada penelitian ini.

Pada penelitian terdahulu memperlihatkan adanya perbedaan yang signifikan indeks massa tubuh pada pasien yang mengalami lipodistrofi dengan pasien yang tidak mengalami lipodistrofi ( $p=0,016$ ) (Wangsomboonsiri et al., 2009). Penelitian lain juga menunjukkan adanya perbedaan indeks massa tubuh pada pasien yang menggunakan stavudin dengan zidovudin ( $p=0,000$ ) (Pujari, N.S et al., 2005). Sebaliknya pada penelitian lain menunjukkan tidak ada perbedaan indeks massa tubuh pada pasien yang menggunakan stavudin dengan pasien yang menggunakan zidovudin ( $p=0,980$ ) (Van der Valk et al., 2004).

#### 4.13.8 Riwayat Alergi

Alergi terhadap obat merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi timbulnya efek samping obat. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,213 (lebih besar dari 0,05). Sehingga disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara riwayat alergi dengan kejadian efek samping lipodistrofi pada penelitian ini.

#### 4.13.9 Perbedaan Kombinasi Rejimen

Pada ketiga jenis kombinasi rejimen pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol akan dilihat apakah ada pengaruhnya terhadap efek samping lipodistrofi. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,010. Nilai ini berada dibawah taraf signifikansi yaitu 0,050. Sehingga disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara perbedaan kombinasi rejimen dengan kejadian efek samping lipodistrofi pada penelitian ini.

#### 4.14 Analisis Multivariat

Pada kerangka konsep terlihat variabel apa saja yang mendominasi penentuan penelitian ini serta variabel apa saja yang dapat mengganggu hasil penelitian. Setelah dilakukan analisis bivariat terhadap terhadap masing-masing variabel pengganggu, maka selanjutnya adalah melakukan analisa terhadap semua variabel tersebut dihubungkan dengan efek samping yang muncul. Analisis multivariat yang digunakan adalah regresi logistik (Lampiran.12 dan 13). Pada hasil analisis tersebut terlihat bahwa faktor yang memberikan pengaruh paling signifikan terhadap efek samping neuropati perifer adalah perbedaan pada kombinasi rejimen ( $p= 0,002$ ). Sedangkan faktor yang memberikan pengaruh paling signifikan terhadap efek samping lipodistrofi adalah umur ( $p=0,039$ ), durasi penggunaan stavudin ( $p= 0,000$ ), rejimen ARV terdahulu ( $p=0,013$ ) dan perbedaan kombinasi rejimen ( $p=0,000$ ).

Faktor resiko lain yang berdasarkan penelitian terdahulu memberikan pengaruh terhadap munculnya lipodistrofi seperti peningkatan usia, jenis kelamin perempuan dan rendahnya CD4 pada saat inisiasi ARV tidak terlihat memberikan pengaruh yang signifikan pada penelitian ini. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh metode diagnosa lipodistrofi yang berbeda, perbedaan ras dan faktor genetik, nutrisi yang tidak seimbang serta aktifitas fisik seperti olah raga.

Faktor-faktor resiko lain untuk terjadinya neuropati perifer pada penelitian ini seperti umur, jenis kelamin, jumlah CD4 dan lain-lain, tidak memperlihatkan hubungan yang signifikan dengan kejadian neuropati perifer. Hal ini juga kemungkinan disebabkan metoda diagnosa yang berbeda, perbedaan ras, penggunaan suplemen yang mengurangi resiko neuropati perifer seperti L-carnitin serta aktifitas fisik seperti olah raga, defisiensi vitamin B12, kebiasaan minum alkohol dan riwayat diabetes melitus.

#### 4.15 Analisis Perbedaan Enam Kombinasi Rejimen ARV terhadap kejadian Efek Samping Neuropati Perifer

Untuk mengetahui perbedaan dari keenam kombinasi rejimen ARV dalam menyebabkan terjadinya efek samping neuropati perifer digunakan *Kruskal-Wallis Test* ( Lampiran 14). Hasilnya menunjukkan ada perbedaan dari keenam kombinasi rejimen tersebut dalam menimbulkan neuropati perifer  $p=0,006$  ( $<0,05$ ). Sehingga efek samping neuropati perifer dari enam kombinasi mempunyai varian yang berbeda. Perbedaan ini dapat disebabkan oleh NRTI yang berbeda yaitu stavudin dan zidovudin atau juga kombinasinya dengan NNRTI yang berbeda yaitu nevirapin dan efavirenz. Perbedaan juga dapat terjadi pada pasien yang juga menggunakan *protease inhibitor* dalam kombinasi rejimen yaitu LPV/r.

Persentase kejadian neuropati perifer pada tiap kelompok rejimen memperlihatkan bahwa kombinasi AZT+3TC+NVP mempunyai prevalensi yang paling rendah yaitu 5,4% sehingga sangat berbeda dengan d4T+3TC+NVP 30,2%. Pada literatur memang tidak ditemukan adanya pengaruh nevirapin terhadap timbulnya efek samping neuropati perifer. Pada kombinasi dengan stavudin dimana persentase kejadian neuropati perifer mencapai 30,2% hal ini kemungkinan adalah memang disebabkan oleh resiko neuropati perifer dari stavudin. Prevalensi kejadian neuropati perifer pada kombinasi d4T+3TC+EFV adalah 24,9%. Berdasarkan literatur pada efavirenz masih ditemukan resiko neuropati meskipun hanya  $<1\%$  (DIH 19th ed, 2010). Selain itu efavirenz juga juga sangat beresiko menimbulkan efek obat yang tidak diharapkan pada sistim saraf pusat sehingga pasien sering merasakan keluhan pusing, depresi dan nyeri. Pada metode yang digunakan untuk penilaian neuropati perifer dalam penelitian ini yaitu SPNS, rasa nyeri adalah salah satu penilaian untuk kondisi neuropati perifer. Sehingga pada pasien yang menggunakan efavirenz prevalensi neuropati perifer dapat menjadi lebih besar.

#### 4.16 Analisis Perbedaan Enam Kombinasi Rejimen ARV terhadap kejadian Efek Samping Lipodistrofi

Untuk mengetahui perbedaan dari keenam kombinasi rejimen ARV dalam menyebabkan terjadinya efek samping lipodistrofi digunakan *Kruskal-Wallis Test* ( Lampiran 15). Hasilnya menunjukkan ada perbedaan dari keenam kombinasi rejimen tersebut dalam menimbulkan neuropati perifer  $p=0,036$  ( $<0,05$ ). Sehingga efek samping lipodistrofi dari enam kombinasi mempunyai varian yang berbeda. Perbedaan ini dapat disebabkan oleh NRTI yang berbeda yaitu stavudin dan zidovudin atau juga kombinasinya dengan NNRTI yang berbeda yaitu nevirapin dan efavirenz. Perbedaan juga dapat terjadi pada pasien yang juga menggunakan *protease inhibitor* dalam kombinasi rejimen yaitu LPV/r.

Pada data persentase kejadian lipodistrofi dari masing-masing kelompok rejimen terlihat prevalensi lipodistrofi pada rejimen d4T+3TC+EFV adalah 39,7% dan AZT+3TC+EFV adalah 21,6%.

Penelitian terdahulu pada pasien yang menggunakan kombinasi rejimen antiretroviral d4T+EFV dan kombinasi AZT+EFV selama 2 tahun, prevalensi lipodistrofi adalah 51% untuk d4T+EFV dan 40% untuk AZT+EFV (Molina, P., Domingo, P., Martinez, E dan Moreno, S, 2008).

Uji *in vitro* pada sel adiposit mencit dan manusia memperlihatkan efek efavirenz terhadap perubahan differensiasi dan metabolisme adiposit pada berbagai konsentrasi yang berbeda. Efek antilipogenik efavirenz merupakan hasil penurunan ekspresi regulasi pada SREBP-1c melalui penurunan mRNA. Bentuk matang SREBP-1c berfungsi meningkatkan ekspresi gen lipogenik, sehingga penurunan kadar protein SREBP-1c kemungkinan berkontribusi dalam menyebabkan gangguan lipogenesis (El Hadri et al., 2004).

Data terakhir menunjukkan bahwa efavirenz dapat menyebabkan perubahan dalam jaringan adiposa pasien yang menggunakan ARV, karena kemampuannya untuk merusak diferensiasi adiposit dalam kultur sel. Efek yang sama ternyata tidak terjadi untuk nevirapin (Delfin, J.D., Guitierrez, M., Escuredo, J.M., Domingo, J.C., Mateo, M.G dan Domingo, P, 2011).

#### **4.17 *Relative Risk (RR)* dan *Odds Ratio (OR)* Stavudin terhadap Neuropati Perifer**

Dalam rancangan studi kohort dapat dilihat pengaruh paparan, dalam hal ini adalah paparan stavudin terhadap resiko yang akan terjadi yaitu efek samping. Parameter hubungan sebab-akibat ini dapat dinyatakan sebagai *Relative Risk (RR)*. RR merupakan rasio resiko kejadian penyakit ataupun efek samping diantara kelompok terpapar akan penyebab terhadap kelompok tidak terpapar. Sedangkan *Odds Ratio (OR)* adalah rasio probabilitas terjadinya suatu kejadian terhadap probabilitas tidak terjadinya kejadian tersebut. Analisis statistik untuk RR stavudin terhadap terjadinya resiko neuropati perifer terdapat pada Lampiran 16. Sedangkan untuk nilai OR terdapat pada analisis multivariat pada Lampiran 12.

Pada tabel terlihat resiko untuk neuropati perifer akibat paparan stavudin (RR)=3,039 (95%, CI, 1,629 – 5,670). Sehingga dapat disimpulkan stavudin beresiko menimbulkan kejadian efek samping neuropati perifer 3 kali lebih besar dibandingkan dengan zidovudin. Nilai OR stavudin terhadap zidovudin dengan mempertimbangkan faktor perancu (dikontrol oleh faktor perancu) adalah OR = 3,178 (95% CI, 1,156 – 6,660).

#### **4.18 *Relative Risk (RR)* Stavudin terhadap Lipodistrofi**

Analisis statistik untuk RR stavudin terhadap terjadinya resiko lipodistrofi terdapat pada Lampiran 17. Pada tabel terlihat resiko untuk lipodistrofi akibat paparan stavudin (RR)=1,488 (95%, CI, 1,080 - 2,049). Sehingga dapat disimpulkan stavudin beresiko menimbulkan kejadian efek samping lipodistrofi 1,5 kali lebih besar dibandingkan dengan zidovudin. Nilai OR yang didapat dengan mempertimbangkan faktor perancu untuk stavudin terhadap zidovudin adalah 3,353 (95% CI, 1,876 – 5,992), seperti yang terlihat pada analisis multivariat pada Lampiran 13.

#### 4.19 Keterbatasan Penelitian

Sebagai suatu penelitian yang deskriptif dan analitik, pemaparan dalam penelitian ini masih dirasakan banyak kekurangan, hal ini karena adanya keterbatasan yang berkaitan dengan data dan keterbatasan peneliti/penulis. Keterbatasan tersebut antara lain :

1. Penilaian kejadian efek samping neuropati perifer hanya dilakukan secara subyektif oleh pasien tanpa adanya pemeriksaan fisik terutama terhadap reflek engkel dan tendon.
2. Penentuan kejadian efek samping lipodistrofi hanya dilakukan secara subyektif oleh dokter dan pasien tanpa adanya pengukuran pada tubuh dan data laboratorium yang menunjang.
3. Penentuan kejadian efek samping lipodistrofi tidak dilakukan sebelum dan sesudah terapi antiretroviral sehingga tidak dapat dilihat perbedaan bentuk tubuh sebelum dan sesudah penggunaan antiretroviral.

## BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

Setelah dilakukan penelitian pengaruh stavudin terhadap kejadian efek samping neuropati perifer dan lipodistrofi, maka didapatkan kesimpulan sebagai berikut :

1. Prevalensi kejadian efek samping neuropati perifer pada penderita HIV/AIDS yang menggunakan stavudin dalam rejimen antiretroviral adalah 25,3%. Prevalensi kejadian efek samping lipodistrofi pada penderita HIV/AIDS yang menggunakan stavudin dalam rejimen antiretroviral adalah 40,9%.
2. Stavudin beresiko menimbulkan neuropati perifer dibandingkan zidovudin dengan *relative risk* (RR) 3,039 (95% CI, 1,629 – 5,670) dan *odds ratio* (OR) stavudin terhadap zidovudin adalah 3,178 (95% CI, 1,156 – 6,660). Stavudin beresiko menimbulkan lipodistrofi dibandingkan zidovudin dengan *relative risk* (RR) 1,488 (95% CI, 1,080 - 2,049) dan *odds ratio* (OR) stavudin terhadap zidovudin adalah 3,353 (95% CI, 1,876 – 5,992).
3. Lama waktu penggunaan stavudin sampai munculnya (onset) kejadian efek samping neuropati perifer adalah pada 2-3 bulan pertama penggunaan stavudin. Lama waktu penggunaan stavudin sampai munculnya (onset) kejadian lipodistrofi adalah pada 1 tahun pertama penggunaan stavudin.
4. Pasien yang seharusnya mendapatkan substitusi dari stavudin ke antiretroviral lain karena mengalami neuropati perifer derajat 3 adalah sebanyak 11 orang. Pasien yang seharusnya mengalami substitusi antiretroviral karena mengalami lipodistrofi derajat 1 dan 2 adalah sebanyak 126 orang.
5. Perbedaan kombinasi rejimen antiretroviral adalah faktor yang berpengaruh secara bermakna terhadap kejadian efek samping neuropati perifer ( $p=0,002$ ). Umur ( $p=0,039$ ), durasi penggunaan stavudin ( $p=0,000$ ), rejimen ARV terdahulu ( $p=0,013$ ) dan perbedaan kombinasi rejimen

( $p=0,000$ ) adalah faktor yang paling berpengaruh secara bermakna terhadap efek samping lipodistrofi.

## 5.2 Saran

Dari penelitian yang telah dilakukan maka saran yang dapat diberikan adalah:

1. Pada penelitian selanjutnya penilaian kejadian efek samping neuropati perifer selain dilakukan secara subyektif juga dilakukan pemeriksaan terhadap reflek engkel dan tendon oleh tenaga yang terlatih.
2. Pada penelitian selanjutnya penilaian kejadian efek samping lipodistrofi selain dilakukan secara subyektif oleh dokter dan pasien, juga ditunjang oleh pemeriksaan laboratorium serta pemeriksaan fisik terhadap distribusi lemak yang tidak merata pada tubuh pasien.
3. Pada penelitian selanjutnya untuk kejadian efek samping lipodistrofi sebaiknya dilakukan sebelum dan sesudah penggunaan antiretroviral sehingga dapat diketahui dengan jelas perubahan bentuk tubuh pasien serta dapat diketahui saat onset efek samping lipodistrofi terjadi.
4. Mengevaluasi faktor-faktor lain yang lebih berpengaruh terhadap munculnya efek samping neuropati perifer dan lipodistrofi pada pasien yang menggunakan antiretroviral stavudin.
5. Rekomendasi kepada klinisi untuk selalu melakukan monitoring efek samping antiretroviral khususnya stavudin pada pasien serta pertimbangan untuk mengurangi atau menghentikan penggunaan stavudin karena prevalensi kejadian efek samping yang cukup tinggi.



## DAFTAR ACUAN

- Affandi, J.S., Price, P., Imran, D., Yunihastuti, E., Djauzi, S dan Cherry, C.L. (2008). *Can We Predict Neurophaty Risk Before Stavudine Prescription in a Resource- Limited Setting?*, Abstract, PubMed.gov, US National Library of Medicine, National Institute of Health.
- Anderson, P.L., Kakuda, T.N dan Lichteinsen, K.A. (2004). *The Cellular Pharmacology of Nucleoside-and Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors and Its Relationship to Clinical Toxicities*, Clinical Infectious Disease, 38:743-53.
- Ascher, B., Coleman, S., Bauer, U., Burges, C., Butterwick, K., Donofrio, L., Engelhard, P., Goldman, M.P dan Vleggaar, D. (2006). *Full Scope of Effect of Facial Lipoatrophy: A Framework of Disease Understanding*, *Dermatol Surg* 32:1059-1068.
- Baril, J.G., Junod, P., LeBlank, R., Dion, H., Laplante, F., Lapointe, N., Falutz, J dan Weiss, K. (2005). *HIV-associated Lipodystrophy Syndrome : A Review of Clinical Aspect*, *Can J Infect Dis Med Microbiol* Vol 16 No.4.
- Bekker, L.G. (2001). *Metabolic Disorders in The HAART Era*, The Shoutern African Journal of HIV Medicine, 6-13.
- Canada's Source for Hepatitis C and HIV Information (CATIE) (2011). *Treatment Up Date* 182, Vol.23.No.1.
- Carr, A., Samaras, K., Thorisdottir, A., Kaufmann, G.R., Chisholm, D.J., dan Cooper, D.A. (1999). *Diagnosis, Prediction, and Natural Course of HIV-1 Protease Inhibitor-Associated Lipodystrophy, Hyperlipidaemia, and Diabetes Mellitus: Cohort Study*, *The Lancet* Vol 353, 2093-99.
- Carr, A. (2003). *HIV Lipodystrophy : Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Management*, *AIDS (17-Supp 1) Lippincot William and Wilkins*.
- Carr, A. (2003). *An Objective Case Definition of Lypodystrophy in HIV-infected: A Case Control Study*, *The Lancet* Vol.361.
- Cavalcanti, R. (2005). *Reliability of Measured Used in HIV Lipodystrophy*, Thesis, Department of Health Policy Management and Evaluation, University of Toronto.

Chene, G., Angelini, E., Cotte, L., Morlat, P., Rancinan, C., May, T., Journot, V., Grappin, M., Moolina, J.M dan Lepeu, G. (2002). *Role of Long-Term Nucleoside-Analogue Therapy in Lipodystrophy and Metabolic Disorders in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients*, *Clinical Infectious Diseases*;34;649-57.

Cherry, C.L., Imran, D., Affandi ,J.S., Yunihastuti, E, Kamarulzaman, A dan Smith, K. (2009). *Age and Height Predict Neurophaty Risk in Patients with Prescribed Stavudine*, *Abstract, Jhons Hopkins Medicine, Medline Journal*.

Collins, E., Wagner, C dan Walmsley, S. (2000). *Physchosocial Impact of The Lipodystrophy Syndrome in HIV Infection*, *AIDS Reader*, 10; 546-51.

Delfin, J.D., Gúterrez, M., Escudo, J.M., Domingo, J.C., Mateo, M.G dan Domingo, P. (2011). *Effects of Nevirapine and Efavirenz on Human Adipocyte Differentiation, Gene Expression and Release of Adipokines and Cytokines*, *Antiviral Research*, Volume 91: 112-119.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2010). *Statistik Kasus HIV/AIDS di Indonesia*, Ditjen PPM & PL Depkes RI.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2007). *Pedoman Nasional Terapi Antiretroviral ; Panduan Tatalaksana Klinis dan Infeksi HIV pada Orang Dewasa dan Remaja*, Edisi Kedua.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2006). *Pedoman Pelayanan Kefarmasian Untuk Orang Dengan HIV/AIDS (ODHA)*, Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Depkes RI.

El Hadri, K., Glorian, M., Monsempes, C., Andreani, M., Giudecelli, Y., Dugael, I dan Feve, B. (2004). *In Vitro Suppression of The Lipogenic Pathway by Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Efavirenz in 3T3 and Human Preadipocytes or Adipocytes*, *The Journal of Biological Chemistry* Vol 279 No.15:15130-15141.

Evering, M.D., Teresa, H dan Markowitz, M. (2008). *HIV-1 Integrase Inhibitors*, *The PRN Notebook*. New York Vol.13, Physician's Research Network.

Ferrari, S., Vento, S., Monaco, S., Cavallaro, T., Cainelli, F., Rizzuto, N dan Temesgen, Z. (2006). *Human Immunodeficiency Virus-Associated*

*Peripheral Neuropathies*, Mayo Foundation For Medical Education and Research;81(2):213-219.

Fletcher, C.V., Kawle, S.P dan Kakuda, T.N. (2000). *Zidovudine Triphosphate and Lamivudine Triphosphate Concentration-response Relationships in HIV-Infected Persons*, AIDS 14:2137-44.

Griensven, J.V., Naeyer, L.D., Mushi, T., Ubarijoro, S., Gasumba, D., Gazille, C dan Zachariah, R. (2007). *High Prevalence of Lipoatrophy Among Patient's Containing First Line Antiretroviral Therapy Regimen in Rwanda*, The Transaction of The Royal Society of tropical Medicine and Hygiene;101:793-798.

Hill, A., Ruxrutangkham, H., Hanvanich, M., Katlama, C., Wolf, E., Soriano, V dan Ribera, E. (2007). *Systematic Review of Clinical Trial Evaluating Low Doses of Stavudine as Part of Antiretroviral Treatment*, Expert Opin Pharmacother;8(5):679-88.

Hofstede, H.J.M., Koopmans, P.P dan Burger, D.M. (2008). *Stavudine Plasma Concentration and Lipoatrophy*, Journal of Antimicrobial Chemotherapy 61:933-938.

Hurst, M dan Nobel, S (1999). *Stavudine; And Up Date of it's Use in The Treatment of HIV Infection*, Adis International Limited:58(5):919-949 Aucland, New Zeland.

Jawet, S., Melnick, C, dan Adelberg, H. (2001). *Medical Microbiology*, Twenty second edition;516-529, USA: Mc Graw Hill Companies.Inc.

Joly, V ., Vlandre, P dan Meiffredy, V, (2002). *Increased Risk of Lipoatrophy Under Stavudine in HIV-1-Infected Patients: Results of a Substudy from a Comparative Trial*:16(18);211-222, Lippincot Williams & Wilkins.

Katzung, B. (2004). *Basic and Clinical Pharmacology*, Eight Edition;1130-1155, USA: Mc.Graw Hill Companies.Inc.

Lacy, F.C., Armstrong, L.L., Goldman, M.P dan Lance, L.L. (2010), *Drug Information Handbook*, 19<sup>th</sup> Edition, 1449-1450, American Pharmacist Association; Lexi-Comp.

McArthur. Julie, H. (1998). *The Reliability and Validity of The Subjective Peripheral Neuropathy Screen*, Journal of The Association of Nurses in AIDS Care, Vol 9 No.4;84-94.

- Mehta, A., Ahmed, A., Kariuki, B.W., Said, S., Omasete, F., Mendillo, M., Lavery, M dan Sivapalasingam. (2010). *Implementation of a Validated Peripheral Neuropathy Screening Tool in Patients Receiving Antiretroviral Therapy in Mombasa, Kenya*, Am.J.Trop.Med.Hyg, The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 83(3): 565-570.
- Mehta, A., Ahmed, A., Lavery, M., Holzmann, R., Valentine, F dan Sivapalasingam, S. (2011), *Sex Differences in The Incidence of Peripheral Neuropathy Among Kenyans Initiating Antiretroviral Therapy*, Clinical Infectious Disease, Oxford Journal; 53(5);490-496.
- Molina,P., Domingo, P., Martinez. E dan Moreno, S. (2008). *The Role of Efavirenz Compared with Protease Inhibitors in The Body fat Changes Associated with Highly Active Antiretroviral Therapy*, Journal of Antimicrobial Chemotherapy 62;234-245.
- Montessori, V., Press, N., Harris, M., Akagi, L dan Montaner, J. (2004). *Adverse Effect of Antiretroviral Therapy for HIV Infection*, CMAJ:170(2);229-238, Canadian Medical Association or its licensors.
- Mukaddas, A. (2008). *Respon Immunologik dan Virulogik Terapi Antiretroviral Lini II pada Pasien HIV/AIDS yang Mengalami Kegagalan Terapi Antiretroviral Lini I di RSKD Jakarta; Analisis Data Rekam Medik Tahun 2001-2008*.
- Mutumura, E., Stewart, A., Chowter, N.J dan Rhedeer, P. (2007). *Metabolic Function and the Prevalence of Lipodystrophy in a population of HIV-Infected African Subjects Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy*, J Acquir Immune Defic Synr, Volume 46, Number 4;451-455.
- Nieuwkerk, P.T., Gisolf, P.H., Reijers, M.H., Lange, J.M., Danner, S.A dan Sprangers, M.A. (2001). *Long Term Quality of Life Outcomes Three Antiretroviral Treatment Strategies for HIV-1 Infection*, AIDS;15(15):1985-1991.
- Njoroge, J. (2009). *Incidence of Peripheral Neuropathy among Patients Receiving Stavudine Versus Zidovudine*, Coptic Hope Centre for Infectios Disease;41-49, University of Washington.

- Paton, I.N., Earnest, A., Ming, Y.N., Karim, F dan Aboulhab, J. (2002). *Lipodystrophy in a Cohort of Human Immunodeficiency Virus-Infected Asian Patients: Prevalence, Associated Factors, and Psychological Impact*. Clin Infect Dis;35:1244-1249.
- Piscitelli, S., Kelly, G., Walker, R.E., Kovacs, J., Falloon, J., Davey, R.T., Raje, S., Masur H dan Polis, M.A. (1999). *A Multiple Drug Interaction Study of Stavudine with Agents for Opportunistic Infection in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy Vol 43 No.3;647-650.
- Pujari, N.S., Dravid, A., Naik, E., Bhagat, S., Tash, K., Nadler, J.P dan Sinnott, J.T. (2005). *Lipodystrophy and Dyslipidemia Among Patients Taking First-line, World Health Organization-Recommended Highly Active Antiretroviral Therapy Regimens in Western India*, J Acquired Immune Defic Syndr, Vol 39, Number 2;199-202
- Rahmadini, Y. (2007). *Perbandingan Jumlah Kenaikan CD4 Rata-rata Beberapa Kombinasi Antiretroviral pada Pasien HIV/AIDS; Analisis Data Rekam Medik Tahun 2005-2006*.
- Rainey, P.M., Friedland, G., Katz, E.F., Andrews, L., Mitchell, S.M., Charles, C dan Jatlow, P. (2000). *Interaction of Methadone with Stavudine and Didanosine*, Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome, Vol 24(3);241-248.
- Rajagopalan, R., David, L dan Birgitta, D. (2008). *Impact of Lipoathrophy on Quality of Life in HIV Patients Receiving Antiretroviral Therapy*, AIDS Care, Vol 20.No.10;1197-1201.
- Ramadian, O (2010). *Pengaruh Efek Samping Antiretroviral Lini Pertama Terhadap Adherens ODHA di Layanan Terpadu Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta*, Podiksus HIV/AIDS.
- Sacktor, N., Nakasujja, N., Skolasky, R.L., Robertson, K., Musisi, S., Ronald, A., Katabira, E dan Clifford, D.B. (2008). *Benefits and Risks of Stavudine Therapy for HIV-associated Neurologics Complications in Uganda*, American Academy of Neurology;72(2);165-170.

- Setzer, B., Sclesier, M., Thomas, A.K dan Walker, A. (2005). *Mitochondrial Toxicity of Nucleoside Analouges in Primary Human Lymphocytes*, *Antiviral Therapy*;10:327-334.
- Simpson, D. (2002). *Selected Peripheral Neurophaties Assciated with Human Immunodefficiency Virus Infection and Antiretroviral Therapy*, *Juornal of NeuroVirology* 8 (supp.2) 33-41.
- Scarsella, A., Coodley, G., Shalit, P., Anderson, R., Fisher, R.L., Liao, Q., Ross, L.L dan Hernandez, J.E. (2002). *Stavudine-Associated Peripheral Neurophaty in Zidovudine-naïve Patients : Effect of Stavudine Exposure and Antiretroviral Experience*, *Advance in Therapy* Vol 19 No.1;1-8.
- Subbaraman, R., Krisna, S., Mayer, C., Flanigan, T dan Kumarasamy. (2007). *Adverse Effect of Highly Active Antiretroviral Therapy in Devolving Countries*, *Clinical Infectious Disease*, 245:1093-1101.
- Tsibris, Athe (2007), *Up date on CCR5 Inhibitor; Scientific Rational Clinical Evidence and Anticipated Uses*, New York: The PRN Notebook Vol 12 Physicians Research Network.
- Van der Valk, M., Casulla, M., Weverlingz, G.J., Van Kuijk, K., Hulsebosh, H.J., Niuwerk, P., Brinkman, K., Lange, J dan Reiss, P. (2004). *Prevalence of Lipoatrophy and Mitochondrial DNA Content of Blood and Subcutaneous fat in HIV-1-infected Patients Randomly Allocated to Zidovudine-or Stavudine-based therapy*, *Antiviral Therapy* 9;385-393.
- Verma, S. (2007). *Peripheral Neurophathy in HIV Infection*, *Handbook of Clinical Neurology*, Vol.85, (3<sup>rd</sup> series);244-253.
- Wendelsdorf, K.V., Song, Z dan Samuels, D.C. (2009). *An Analysis of Enzime Kinetics Data for Mitochondrial DNA Strand Termination by Nucleoside Reverse Transcription Inhibitors*, *Plos Computational Biology*, Vol 5(1);1-11.
- World Health Organization. (2003). *Scaling up Antiretroviral Therapy in Resource Limited Settings : Treatment Guideline for a Public Health Approach*, <http://www.who.int/hiv/pub/prevcare/en/arvrevision2003en.pdf>
- World Health Organization. (2004). *Toman's Tuberculosis Case Detection, Treatment and Monitoring, Second Edition*, Geneva.

World Health Organization. (2006). *Antiretroviral Therapy For HIV Infection In adults and Adolescent; Recommendations For A Public Health Approach*, HIV/AIDS Programme-WHO.

World Health Organization. (2006). *Antiretroviral Treatment Failure Due to Lack of Patient Support*,  
<http://www.who.int/mediacentre/news/2006/antiretroviral/en/index.html>

World Health Organization. (2006), *Price Indicator ARV*,  
[http://www.who.int/hiv/amds/Price%20Indicator ARV%20\(May2006\).pdf](http://www.who.int/hiv/amds/Price%20Indicator%20ARV%20(May2006).pdf)

World Health Organization. (2009), *AIDS Epidemic Up Date*,  
[http://data.unaids.org/pub/Report/2009/jc1700\\_epi\\_update\\_2009\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/Report/2009/jc1700_epi_update_2009_en.pdf)

World Health Organization. (2009). *Toxicity of Reduced and Standard Doses of d4T*. [www.who.int/hiv/topics\\_d4t.pdf](http://www.who.int/hiv/topics_d4t.pdf).

Wangsomboonsiri, W., Mahasirimongkol, S., Chantarangsu, S., Kiertiburanakul, S., Komindr, S., Mushiroda, T., Nakamura, Y., Chanratitta, W dan Sungkanuparph, S. (2009). *Association Between HLA-B\*4001 and Lipodistrophy among HIV-Infected Patients from Thailand Who Received a Stavudine-Containing Antiretroviral Regimen*, *Clinical Infectious Disease*;50;597-604.

**Lampiran 1.** Lembar penjelasan kepada subyek penelitian

**Evaluasi Kejadian Efek Samping Neuropati Perifer dan Lipodistrofi Pada Penderita HIV/AIDS yang Menggunakan Stavudin dalam Rejimen Antiretroviral di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta**

PENELITIAN

Bapak/Ibu yang terhormat,

Sehubungan dengan pelaksanaan tugas akhir pada Program Magister Ilmu Kefarmasian Universitas Indonesia, maka saya Aster Nila (NPM : 0906495160) bermaksud melakukan penelitian mengenai efek samping obat antiretroviral khususnya stavudin.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi kejadian efek samping neuropati perifer dan lipodistrofi karena penggunaan stavudin yang dialami oleh pasien. Hasil penelitian yang diperoleh akan digunakan sebagai acuan untuk lebih meningkatkan kewaspadaan antara dokter dan pasien terhadap kejadian efek samping.

Bapak/Ibu yang terhormat, dalam pelaksanaan penelitian ini akan dilakukan wawancara dan pemeriksaan fisik. Bila bapak/Ibu bersedia ikut serta dalam penelitian ini, mohon kiranya menanda tangani surat persetujuan penelitian.

Bapak/Ibu berhak menolak ikut serta dalam penelitian tanpa mengurangi pelayanan yang diberikan oleh Rumah Sakit. Semua data penelitian ini bersifat rahasia sehingga tidak memungkinkan orang lain mengetahui data penyakit bapak/Ibu.

Bapak/Ibu dapat menanyakan segala sesuatu yang belum jelas mengenai penelitian ini kepada saya melalui telepon di nomor : 081317362529.

Jakarta, Mei 2011

Peneliti,

Aster Nila



**Lampiran 2.** Lembar persetujuan subyek penelitian**LEMBAR PERSETUJUAN PENELITIAN****Evaluasi Kejadian Efek Samping Neuropati Perifer dan Lipodistrofi Pada Penderita HIV/AIDS yang Menggunakan Stavudin dalam Rejimen Antiretroviral di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Umur :

Alamat :

No.Telepon :

Setelah membaca, mendengar dan memahami penjelasan lengkap tentang tujuan serta manfaat penelitian ini, maka saya menyatakan secara suka rela bersedia ikut serta dalam penelitian ini.

Demikian surat pernyataan ini dibuat untuk dipergunakan semestinya.

Jakarta, 2011

( )

**Lampiran 3.** Lembar pengumpulan data pasien

**LEMBAR PENGUMPULAN DATA PASIEN**

**A. IDENTITAS PASIEN**

Nama	:	
No. Rekam Medik	:	
Jenis Kelamin	:	
Umur	:	
TB/BB	:	
Pendidikan	:	
Status perkawinan	:	
Faktor Resiko	:	
Riwayat alergi	:	

**B. DATA PEMERIKSAAN LABORATORIUM**

CD4 awal	:		Tgl :	
CD4 terakhir	:		Tgl :	

**C. DATA PEMAKAIAN ARV**

Rejimen ARV awal	:		Tgl :		Lama penggunaan :
Penggantian ke I	:		Tgl :		Lama penggunaan :
Alasan	:				
Penggantian ke II	:		Tgl :		Lama penggunaan :
Alasan	:				

**D. INFEKSI OPORTUNISTIK**

IO yang dialami	:			
Obat yang digunakan	:		Tgl :	

#### Lampiran 4. Kuesioner neuropati perifer

### Subjective Peripheral Neuropathy Screen Questionnaire

Nama :	No. MR :
--------	----------

#### 1. Petunjuk pencatatan gejala subyektif yang didapatkan pasien

Mintalah subyek untuk menilai tingkat keparahan dari setiap gejala yang tercantum pada pertanyaan a-f pada skala **01 (ringan)** sampai **10 (sangat parah)**.

Jika gejala telah muncul sejak dulu, tetapi tidak ada pada saat kunjungan terakhir, masukkan '00-Saat ini tidak muncul '. Jika gejala ini tidak pernah muncul, masukkan '11-Selalu Normal '

Selalu normal	Saat ini tidak muncul	Ringan _____ Parah									
11	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10

Gejala		Score	
a	Nyeri, sakit atau rasa terbakar pada lengan dan telapak tangan		
b	Nyeri, sakit atau rasa terbakar pada telapak kaki dan kaki		
c	Rasa terjepit atau tertusuk jarum pada lengan dan telapak tangan		
d	Rasa terjepit atau tertusuk jarum pada telapak kaki dan kaki		
e	Kebas (mati rasa) pada lengan dan telapak tangan		
f	Kebas (mati) rasa pada telapak kaki dan kaki		

#### 2. Petunjuk menentukan derajat gejala subyektif yang didapatkan pasien

Gunakan nilai keparahan tertinggi tunggal dari pertanyaan a-f di atas untuk mendapatkan skor neuropati perifer subyektif.

#### Skor tingkat keparahan :

Grade 0 = 11 atau 00

Grade 1 = 01 - 03

Grade 2 = 04 - 06

Grade 3 = 07 - 10

Grade neuropati perifer subyektif .....

**Lampiran 5. Kuesioner lipodistrofi**

***CARR LIPODYSTROPHY QUESTIONNAIRE***

<b>Nama :</b>	<b>No. MR :</b>
<b>Dokter :</b>	

**Penilaian Klinisi pada fitur klinis pasien**

Untuk setiap bagian tubuh dibawah ini, tentukan pada kotak yang sesuai setiap fitur klinis yang terlihat saat ini, jika ada, catat ke normalan atau keparahan dari keabnormalan. Pertanyaan disusun untuk mendeskripsikan baik kehilangan lemak maupun akumulasi pada area yang berbeda dari bagian tubuh yang sama.

Hal yang penting diketahui untuk mencapai tujuan kuesioner ini :

- Bagian depan dan samping leher dianggap sebagai bagian yang terpisah dan berbeda dari area dorsocervical
- Akumulasi lemak berkenaan dengan penambahan lemak secara umum
- Lipomata memiliki ciri khusus, deposit lemak subkutan

Keparahan (*severity*) dikategorikan sebagai :

- Ringan (*mild*) : terlihat bila hanya dilihat secara khusus
- Sedang (*moderate*) : terlihat jelas oleh pasien dan dokter
- Berat (*severe*) : terlihat jelas oleh pengamat biasa

1. Apakah terdapat **pengurangan lemak** pada **wajah**?

Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	→	Centang kotak yang sesuai untuk tingkat keparahan saat ini :
			<input type="checkbox"/> ringan
			<input type="checkbox"/> sedang
			<input type="checkbox"/> parah

2. Apakah terdapat **akumulasi lemak** pada **wajah**?

Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	→	Centang kotak yang sesuai untuk tingkat keparahan saat ini :
			<input type="checkbox"/> Ringan
			<input type="checkbox"/> sedang
			<input type="checkbox"/> parah

## Lampiran 5 (lanjutan). Kuesioner lipodistrofi

3. Apakah terdapat **pengurangan lemak** pada **leher?** (kecuali daerah **dorsocervical**)

Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	→	Centang kotak yang sesuai untuk tingkat keparahan saat ini :
			<input type="checkbox"/> ringan
			<input type="checkbox"/> sedang
			<input type="checkbox"/> parah

4. Apakah terdapat **akumulasi lemak** pada **leher?** (kecuali daerah **dorsocervical**)

Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	→	Centang kotak yang sesuai untuk tingkat keparahan saat ini :
			<input type="checkbox"/> ringan
			<input type="checkbox"/> sedang
			<input type="checkbox"/> parah

5. Apakah terdapat **pengurangan lemak** pada daerah **dorsocervical?**

Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	→	Centang kotak yang sesuai untuk tingkat keparahan saat ini :
			<input type="checkbox"/> ringan
			<input type="checkbox"/> sedang
			<input type="checkbox"/> parah

6. Apakah terdapat **akumulasi lemak** pada daerah **dorsocervical?**

Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	→	Centang kotak yang sesuai untuk tingkat keparahan saat ini :
			<input type="checkbox"/> ringan
			<input type="checkbox"/> sedang
			<input type="checkbox"/> parah

7. Apakah terdapat **pengurangan lemak** pada **lengan?**

Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	→	Centang kotak yang sesuai untuk tingkat keparahan saat ini :
			<input type="checkbox"/> ringan
			<input type="checkbox"/> sedang
			<input type="checkbox"/> parah

**Lampiran 5** (lanjutan). Kuesioner lipodistrofi

8. Apakah terdapat **akumulasi lemak** pada **lengan**?

Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	→	Centang kotak yang sesuai untuk tingkat keparahan saat ini :
			<input type="checkbox"/> ringan
			<input type="checkbox"/> sedang
			<input type="checkbox"/> parah

9. Apakah terdapat **pengurangan lemak** pada **dada**?

Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	→	Centang kotak yang sesuai untuk tingkat keparahan saat ini :
			<input type="checkbox"/> ringan
			<input type="checkbox"/> sedang
			<input type="checkbox"/> parah

10. Apakah terdapat **akumulasi lemak** pada **dada**?

Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	→	Centang kotak yang sesuai untuk tingkat keparahan saat ini :
			<input type="checkbox"/> ringan
			<input type="checkbox"/> Sedang
			<input type="checkbox"/> Parah

11. Apakah terdapat **pengurangan lemak** pada **perut**?

Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	→	Centang kotak yang sesuai untuk tingkat keparahan saat ini :
			<input type="checkbox"/> Ringan
			<input type="checkbox"/> Sedang
			<input type="checkbox"/> Parah

12. Apakah terdapat **akumulasi lemak** pada **perut**?

Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	→	Centang kotak yang sesuai untuk tingkat keparahan saat ini :
			<input type="checkbox"/> Ringan
			<input type="checkbox"/> Sedang
			<input type="checkbox"/> Parah

13. Apakah terdapat **pengurangan lemak** pada **bokong**?

Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	→	Centang kotak yang sesuai untuk tingkat keparahan saat ini :
			<input type="checkbox"/> Ringan
			<input type="checkbox"/> Sedang
			<input type="checkbox"/> Parah

**Lampiran 5** (lanjutan). Kuesioner lipodistrofi

14. Apakah terdapat **akumulasi lemak** pada **bokong**?

Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	→	Centang kotak yang sesuai untuk tingkat keparahan saat ini :
			<input type="checkbox"/> Ringan
			<input type="checkbox"/> Sedang
			<input type="checkbox"/> Parah

15. Apakah terdapat **pengurangan lemak** pada **kaki**?

Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	→	Centang kotak yang sesuai untuk tingkat keparahan saat ini :
			<input type="checkbox"/> Ringan
			<input type="checkbox"/> Sedang
			<input type="checkbox"/> parah

16. Apakah terdapat **akumulasi lemak** pada **kaki**?

Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	→	Centang kotak yang sesuai untuk tingkat keparahan saat ini :
			<input type="checkbox"/> ringan
			<input type="checkbox"/> sedang
			<input type="checkbox"/> parah

17. Apakah pasien memiliki **banyak non-varicosa vena normal yang menonjol** pada **kaki**?

Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	→	Centang kotak yang sesuai untuk tingkat keparahan saat ini :
			<input type="checkbox"/> ringan
			<input type="checkbox"/> sedang
			<input type="checkbox"/> parah

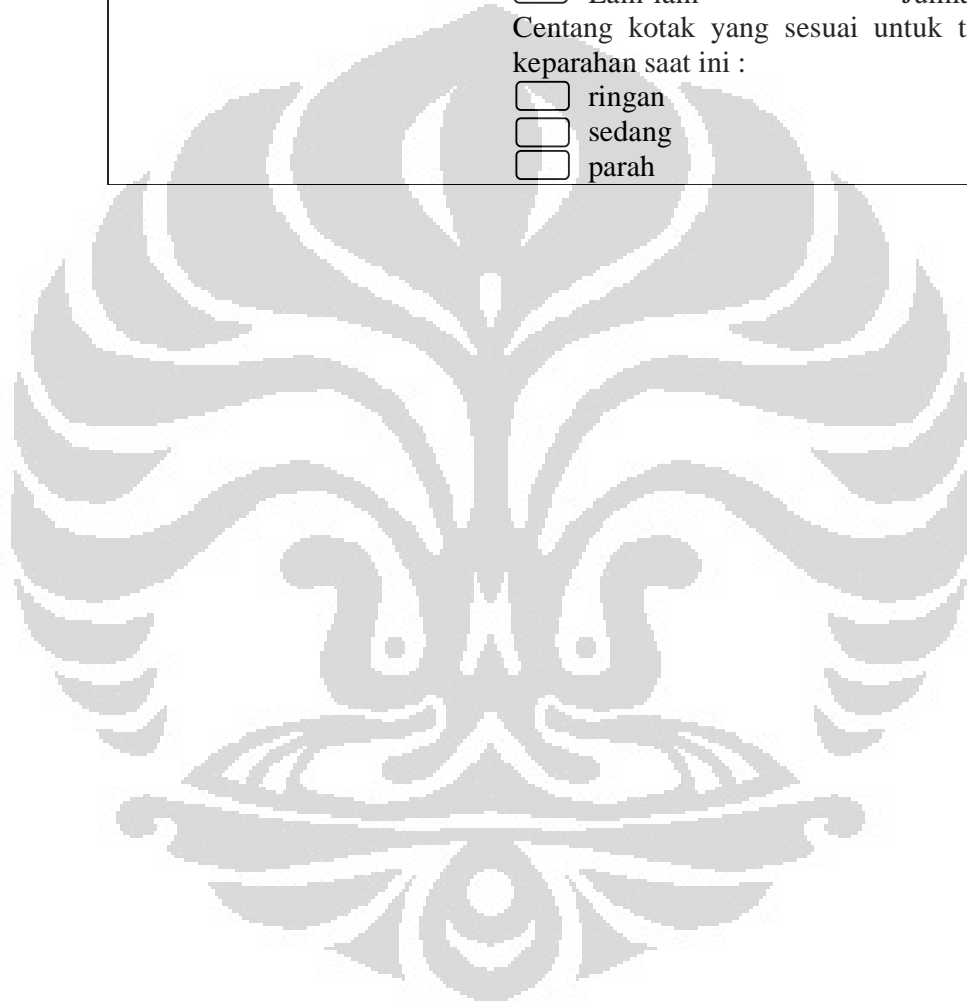
18. Apakah pasien memiliki **sedikit non-varicosa vena normal yang menonjol** pada **kaki**?

Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	→	Centang kotak yang sesuai untuk tingkat keparahan saat ini :
			<input type="checkbox"/> ringan
			<input type="checkbox"/> sedang
			<input type="checkbox"/> parah

**Lampiran 5** (lanjutan). Kuesioner lipodistrofi

19. Apakah pasien memiliki **lipomata**?

Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	→	<input type="checkbox"/>	Kepala	Jumlah :
			<input type="checkbox"/>	Leher	Jumlah :
			<input type="checkbox"/>	Dorsocervical	Jumlah :
			<input type="checkbox"/>	Lengan	Jumlah :
			<input type="checkbox"/>	Dada	Jumlah :
			<input type="checkbox"/>	Kaki	Jumlah :
			<input type="checkbox"/>	Lain-lain	Jumlah :
Centang kotak yang sesuai untuk tingkat keparahan saat ini :					
			<input checked="" type="checkbox"/>	ringan	
			<input type="checkbox"/>	sedang	
			<input type="checkbox"/>	parah	





**Lampiran 6.** Skor kuesioner neuropati perifer pasien kelompok intervensi (stavudin)

No	Kode Pasien	Skor SPNS rata-rata	Grade neuropati Subyektif	Saat mulai muncul keluhan
1	Pasien 1	0	0	
2	Pasien 2	0	0	
3	Pasien 3	5.3	3	2 bulan ARV
4	Pasien 4	0	0	
5	Pasien 5	0	0	
6	Pasien 6	0	0	
7	Pasien 7	0	0	
8	Pasien 8	0	0	
9	Pasien 9	0	0	
10	Pasien 10	0	0	
11	Pasien 11	0	0	
12	Pasien 12	0	0	
13	Pasien 13	0	0	
14	Pasien 14	0	0	
15	Pasien 15	0.66	2	2 bulan ARV
16	Pasien 16	0	0	
17	Pasien 17	0	0	
18	Pasien 18	0.5	1	
19	Pasien 19	0	0	
20	Pasien 20	0	0	
21	Pasien 21	0	0	
22	Pasien 22	0	0	
23	pasien 23	0	0	
24	Pasien 24	2	1	2 bulan ARV
25	Pasien 25	0	0	
26	Pasien 26	0.5	1	
27	Pasien 27	0	0	
28	Pasien 28	0	0	
29	Pasien 29	0	0	
30	Pasien 30	0	0	
31	Pasien 31	0	0	
32	Pasien 32	0	0	
33	Pasien 33	0	0	
34	Pasien 34	0	0	
35	Pasien 35	1.83	2	5 bulan ARV
36	Pasien 36	0	0	
37	Pasien 37	0	0	
38	Pasien 38	0	0	
39	Pasien 39	0	0	
40	Pasien 40	0	0	
41	Pasien 41	0	0	
42	Pasien 42	0	0	
43	Pasien 43	0	0	
44	Pasien 44	0	0	
45	Pasien 45	0	0	

**Lampiran 6 (Lanjutan).** Skor kuesioner neuropati perifer pasien kelompok intervensi (stavudin)

No	Kode Pasien	Skor SPNS rata-rata	Grade neuropati Subyektif	Saat mulai muncul keluhan
46	Pasien 46	0	0	
47	Pasien 47	0	0	
48	Pasien 48	1.67	2	
49	Pasien 49	0	0	
50	Pasien 50	0	0	
51	Pasien 51	0	0	
52	Pasien 52	0	0	
53	Pasien 53	0	0	
54	Pasien 54	0	0	
55	Pasien 55	0	0	
56	Pasien 56	0	0	
57	Pasien 57	1.33	2	
58	Pasien 58	0	0	
59	Pasien 59	0.5	1	1.5 tahun ARV
60	Pasien 60	1.33	3	3 bulan ARV
61	Pasien 61	0	0	
62	Pasien 62	3.33	3	3 bulan ARV
63	Pasien 63	0	0	
64	Pasien 64	0	0	
65	Pasien 65	2	2	1 tahun ARV
66	Pasien 66	0	0	
67	Pasien 67	0	0	
68	Pasien 68	0	0	
69	Pasien 69	0	0	
70	Pasien 70	0	0	
71	Pasien 71	0	0	
72	Pasien 72	0	0	
73	Pasien 73	0	0	
74	Pasien 74	0	0	
75	Pasien 75	0	0	
76	Pasien 76	0.67	2	1 tahun ARV
77	Pasien 77	0	0	
78	Pasien 78	0	0	
79	Pasien 79	0	0	
80	Pasien 80	0	0	
81	Pasien 81	0	0	
82	Pasien 82	0	0	
83	Pasien 83	0	0	
84	Pasien 84	0	0	
85	Pasien 85	1.67	2	
86	Pasien 86	3	3	3 bulan ARV
87	Pasien 87	0	0	
88	Pasien 88	0	0	
89	Pasien 89	0.5	1	2 bulan ARV
90	Pasien 90	0.67	1	1 bulan ARV

**Lampiran 6 (Lanjutan). Skor kuesioner neuropati perifer pasien kelompok intervensi (stavudin)**

No	Kode Pasien	Skor SPNS rata-rata	Grade neuropati Subyektif	Saat mulai muncul keluhan
91	Pasien 91	0	0	
92	Pasien 92	0	0	
93	Pasien 93	0	0	
94	Pasien 94	0	0	
95	Pasien 95	0	0	
96	Pasien 96	0.33	1	
97	Pasien 97	0	0	
98	Pasien 98	1	1	2 bulan ARV
99	Pasien 99	1	2	2 bulan ARV
100	Pasien 100	1.2	2	2 bulan ARV
101	Pasien 101	1	1	2 bulan ARV
102	Pasien 102	0	0	
103	Pasien 103	0.33	1	2 bulan ARV
104	Pasien 104	0.83	2	3 bulan ARV
105	Pasien 105	0	0	
106	Pasien 106	0	0	
107	Pasien 107	0	0	
108	Pasien 108	0	0	
109	Pasien 109	2.3	2	2 bulan ARV
110	Pasien 110	0	0	
111	Pasien 111	1	1	5 bulan ARV
112	Pasien 112	2.83	3	6 bulan ARV
113	Pasien 113	0	0	
114	Pasien 114	0	0	
115	Pasien 115	0	0	
116	Pasien 116	1.67	2	5 tahun ARV
117	Pasien 117	1.3	2	2 bulan ARV
118	Pasien 118	0	0	
119	Pasien 119	0	0	
120	Pasien 120	0	0	
121	Pasien 121	0	0	
122	Pasien 122	1	2	1 tahun ARV
123	Pasien 123	1.67	2	2 bulan ARV
124	Pasien 124	0	0	
125	Pasien 125	0	0	
126	Pasien 126	0	0	
127	Pasien 127	1	1	3 bulan ARV
128	Pasien 128	0	0	
129	Pasien 129	0	0	
130	Pasien 130	0.67	1	2 tahun ARV
131	Pasien 131	0.33	1	8 bulan ARV
132	Pasien 132	4.5	3	3 bulan ARV
133	Pasien 133	0	0	
134	Pasien 134	0.83	2	2 bulan ARV
135	Pasien 135	0	0	

**Lampiran 6 (Lanjutan). Skor kuesioner neuropati perifer pasien kelompok intervensi (stavudin)**

No	Kode Pasien	Skor SPNS rata-rata	Grade neuropati Subyektif	Saat mulai muncul keluhan
136	Pasien 136	0	0	
137	Pasien 137	0	0	
138	Pasien 138	0	0	
139	Pasien 139	0	0	
140	Pasien 140	0	0	
141	Pasien 141	0	0	
142	Pasien 142	0	0	
143	Pasien 143	0	0	
144	Pasien 144	0.8	1	2 bulan ARV
145	Pasien 145	0	0	
146	Pasien 146	0	0	
147	Pasien 147	0	0	
148	Pasien 148	0	0	
149	Pasien 149	0	0	
150	Pasien 150	0	0	
151	Pasien 151	0	0	
152	Pasien 152	0.17	1	1 tahun ARV
153	Pasien 153	2	1	7 bulan ARV
154	Pasien 154	0.5	1	3 bulan ARV
155	Pasien 155	0	0	
156	Pasien 156	0	0	
157	Pasien 157	0	0	
158	Pasien 158	0	0	
159	Pasien 159	0	0	
160	Pasien 160	0	0	
161	Pasien 161	0	0	
162	Pasien 162	0	0	
163	Pasien 163	0	0	
164	Pasien 164	1	1	2 bln ARV
165	Pasien 165	0	0	
166	Pasien 166	0	0	
167	Pasien 167	0	0	
168	Pasien 168	0	0	
169	Pasien 169	1	1	1 tahun ARV
170	Pasien 170	0	0	
171	Pasien 171	0	0	
172	Pasien 172	0	0	
173	Pasien 173	0	0	
174	Pasien 174	1.33	2	2 bulan ARV
175	Pasien 175	0	0	
176	Pasien 176	0	0	
177	Pasien 177	0	0	
178	Pasien 178	3.33	2	
179	Pasien 179	0	0	
180	Pasien 180	0	0	

**Lampiran 6 (Lanjutan). Skor kuesioner neuropati perifer pasien kelompok intervensi (stavudin)**

No	Kode Pasien	Skor SPNS rata-rata	Grade neuropati Subyektif	Saat mulai muncul keluhan
181	Pasien 181	1.33	2	
182	Pasien 182	0.33	1	1 tahun ARV
183	Pasien 183	0	0	
184	Pasien 184	0	0	
185	Pasien 185	0	0	
186	Pasien 186	0.5	1	3 bulan ARV
187	Pasien 187	0.5	1	3 bulan ARV
188	Pasien 188	0	0	
189	Pasien 189	0.5	1	2 bulan ARV
190	Pasien 190	0	0	
191	Pasien 191	0	0	
192	Pasien 192	0	0	
193	Pasien 193	0	0	
194	Pasien 194	0	0	
195	Pasien 195	1.5	2	3 bulan ARV
196	Pasien 196	0	0	
197	Pasien 197	0.17	1	3 bulan ARV
198	Pasien 198	0	0	
199	Pasien 199	1.5	1	1 tahun ARV
200	Pasien 200	0	0	3 bulan ARV
201	Pasien 201	0	0	
202	Pasien 202	0	0	
203	Pasien 203	0	0	
204	Pasien 204	0	0	
205	Pasien 205	0	0	
206	Pasien 206	0.33	1	1 bulan ARV
207	Pasien 207	0	0	
208	Pasien 208	1	1	2 bulan ARV
209	Pasien 209	0	0	
210	Pasien 210	0	0	
211	Pasien 211	0	0	
212	Pasien 212	0	0	
213	Pasien 213	0	0	
214	Pasien 214	0	0	
215	Pasien 215	0	0	
216	Pasien 216	0	0	
217	Pasien 217	0	0	
218	Pasien 218	0	0	
219	Pasien 219	0	0	
220	Pasien 220	0	0	
221	Pasien 221	3.33	2	3 bulan ARV
222	Pasien 222	0	0	
223	Pasien 223	0.5	3	1 bulan ARV
224	Pasien 224	1.63	2	1 bulan ARV
225	Pasien 225	0	0	

**Lampiran 6 (Lanjutan). Skor kuesioner neuropati perifer pasien kelompok intervensi (stavudin)**

No	Kode Pasien	Skor SPNS rata-rata	Grade neuropati Subyektif	Saat mulai muncul keluhan
226	Pasien 226	0.33	1	1.5 tahun ARV
227	Pasien 227	0	0	
228	Pasien 228	0.5	1	3 bulan ARV
229	Pasien 229	0	0	
230	Pasien 230	0	0	
231	Pasien 231	0	0	
232	Pasien 232	0	0	
233	Pasien 233	0.33	1	6 tahun ARV
234	Pasien 234	0	0	
235	Pasien 235	0.5	1	2 bulan ARV
236	Pasien 236	0	0	
237	Pasien 237	0	0	
238	Pasien 238	0	0	
239	Pasien 239	0	0	
240	Pasien 2140	0	0	
241	Pasien 241	0	0	
242	Pasien 242	0	0	
243	Pasien 243	0	0	
244	Pasien 244	0	0	
245	Pasien 245	0	0	
246	Pasien 246	0	0	
247	Pasien 247	0	0	
248	Pasien 248	0.83	1	2 bulan ARV
249	Pasien 249	0	0	
250	Pasien 250	0	0	
251	Pasien 251	0	0	
252	Pasien 252	0	0	
253	Pasien 253	0	0	
254	Pasien 254	0	0	
255	Pasien 255	0	0	
256	Pasien 256	0	0	
257	Pasien 257	0	0	
258	Pasien 258	6.1	3	1 bulan ARV
259	Pasien 259	0	0	
260	Pasien 260	2	1	2 bulan ARV
261	Pasien 261	2.3	3	2 bulan ARV
262	Pasien 262	0	0	
263	Pasien 263	0	0	
264	Pasien 264	0	0	
265	Pasien 265	0	0	
266	Pasien 266	1.5	2	5 tahun ARV
267	Pasien 267	4.83	3	2 bulan ARV
268	Pasien 268	0	0	
269	Pasien 269	0	0	
270	Pasien 270	0	0	

**Lampiran 6 (Lanjutan).** Skor kuesioner neuropati perifer pasien kelompok intervensi (stavudin)

No	Kode Pasien	Skor SPNS rata-rata	Grade neuropati Subyektif	Saat mulai muncul keluhan
271	Pasien 271	0.5	1	
272	Pasien 272	0	0	
273	Pasien 273	0	0	
274	Pasien 274	0	0	
275	Pasien 275	0.67	1	2 bulan ARV
276	Pasien 276	0	0	
277	Pasien 277	0	0	
278	Pasien 278	0	0	
279	Pasien 279	0	0	
280	Pasien 280	0	0	
281	Pasien 281	2.6	3	2 tahun ARV
282	Pasien 282	0	0	
283	Pasien 283	0	0	
284	Pasien 284	0	0	
285	Pasien 285	0	0	
286	Pasien 286	0.83	2	1 tahun ARV
287	Pasien 287	0	0	
288	Pasien 288	0	0	
289	Pasien 289	0	0	
290	Pasien 290	0	0	
291	Pasien 291	0	0	
292	Pasien 292	0.5	1	3 bulan ARV
293	Pasien 293	0	0	
294	Pasien 294	0	0	
295	Pasien 295	0	0	
296	Pasien 296	0	0	
297	Pasien 297	0	0	
298	Pasien 298	1	1	
299	Pasien 299	0	0	
300	Pasien 300	0	0	
301	Pasien 301	3.5	2	2 bulan ARV
302	Pasien 302	0	0	
303	Pasien 303	0	0	
304	Pasien 304	0	0	
305	Pasien 305	1	1	5 bulan ARV
306	Pasien 306	0.16	1	3 bulan ARV
307	Pasien 307	0.16	1	1.5 tahun ARV
308	Pasien 308	1.5	1	3 bulan ARV

**Lampiran 7.** Skor kuesioner neuropati perifer pada pasien kelompok kontrol (zidovudin)

No	Kode Pasien	Skor SPNS rata-rata	Grade neuropati Subyektif	Saat mulai muncul keluhan
1	Pasien 1	0	0	
2	Pasien 2	0	0	
3	Pasien 3	0	0	
4	Pasien 4	0	0	
5	Pasien 5	1,66	2	3 tahun ARV
6	Pasien 6	0	0	
7	Pasien 7	0	0	
8	Pasien 8	0	0	
9	Pasien 9	0	0	
10	Pasien 10	0	0	
11	Pasien 11	0	0	
12	Pasien 12	0	0	
13	Pasien 13	0	0	
14	Pasien 14	0	0	
15	Pasien 15	0	0	
16	Pasien 16	0	0	
17	Pasien 17	0	0	
18	Pasien 18	0	0	
19	Pasien 19	0	0	
20	Pasien 20	0	0	
21	Pasien 21	0	0	
22	Pasien 22	0	0	
23	pasien 23	3	1	2 tahun ARV
24	Pasien 24	0	0	
25	Pasien 25	0	0	
26	Pasien 26	0	0	
27	Pasien 27	0	0	
28	Pasien 28	2	1	3 tahun ARV
29	Pasien 29	0	0	
30	Pasien 30	1,3	3	3 tahun ARV
31	Pasien 31	0	0	
32	Pasien 32	0	0	
33	Pasien 33	0	0	
34	Pasien 34	0	0	
35	Pasien 35	0	0	
36	Pasien 36	0	0	
37	Pasien 37	0	0	
38	Pasien 38	0	0	
39	Pasien 39	0	0	
40	Pasien 40	0	0	
41	Pasien 41	0	0	
42	Pasien 42	1,66	2	2 tahun ARV
43	Pasien 43	0	0	
44	Pasien 44	0	0	
45	Pasien 45	0	0	



**Lampiran 7** (lanjutan). Skor kuesioner neuropati perifer pada pasien kelompok kontrol (zidovudin)

No	Kode Pasien	Skor SPNS rata-rata	Grade neuropati Subyektif	Saat mulai muncul keluhan
46	Pasien 46	0	0	
47	Pasien 47	0	0	
48	Pasien 48	0	0	
49	Pasien 49	0	0	
50	Pasien 50	0	0	
51	Pasien 51	0	0	
52	Pasien 52	0	0	
53	Pasien 53	0	0	
54	Pasien 54	1.66	2	3 tahun ARV
55	Pasien 55	0	0	
56	Pasien 56	0	0	
57	Pasien 57	0	0	
58	Pasien 58	1.66	2	1 tahun ARV
59	Pasien 59	0	0	
60	Pasien 60	0	0	
61	Pasien 61	0	0	
62	Pasien 62	0	0	
63	Pasien 63	0	0	
64	Pasien 64	0	0	
65	Pasien 65	0	0	
66	Pasien 66	0	0	
67	Pasien 67	0	0	
68	Pasien 68	0	0	
69	Pasien 69	0	0	
70	Pasien 70	0	0	
71	Pasien 71	0	0	
72	Pasien 72	1.33	3	1 tahun ARV
73	Pasien 73	0	0	
74	Pasien 74	0	0	
75	Pasien 75	0	0	
76	Pasien 76	0	0	
77	Pasien 77	1.5	1	1 tahun ARV
78	Pasien 78	0	0	
79	Pasien 79	0	0	
80	Pasien 80	0	0	
81	Pasien 81	0	0	
82	Pasien 82	0	0	
83	Pasien 83	0	0	
84	Pasien 84	0	0	
85	Pasien 85	0	0	
86	Pasien 86	0	0	
87	Pasien 87	0	0	
88	Pasien 88	0	0	
89	Pasien 89	0	0	
90	Pasien 90	0	0	

**Lampiran 7** (lanjutan). Skor kuesioner neuropati perifer pada pasien kelompok kontrol (zidovudin)

No	Kode Pasien	Skor SPNS rata-rata	Grade neuropati Subyektif	Saat mulai muncul keluhan
91	Pasien 91	0	0	
92	Pasien 92	1.66	2	1 tahun ARV
93	Pasien 93	0	0	
94	Pasien 94	0	0	
95	Pasien 95	0	0	
96	Pasien 96	0	0	
97	Pasien 97	0	0	
98	Pasien 98	0	0	
99	Pasien 99	0	0	
100	Pasien 100	0	0	
101	Pasien 101	0	0	
102	Pasien 102	0	0	
103	Pasien 103	0	0	
104	Pasien 104	0	0	
105	Pasien 105	0	0	
106	Pasien 106	0	0	
107	Pasien 107	0	0	
108	Pasien 108	0	0	
109	Pasien 109	0	0	
110	Pasien 110	0	0	
111	Pasien 111	0	0	
112	Pasien 112	0	0	
113	Pasien 113	0	0	
114	Pasien 114	0	0	
115	Pasien 115	0	0	
116	Pasien 116	0	0	
117	Pasien 117	0	0	
118	Pasien 118	0	0	
119	Pasien 119	0	0	
120	Pasien 120	0	0	

Lampiran 8. Skor Kuesioner lipodistrofi pasien kelompok intervensi (stavudin)

No	Kode Pasien	Pengurangan lemak perifer	Penumpukan Lemak Sentral	Skor total	Grade LD	Wajah	Lengan	Kaki	Bokong	Leher	Perut
1	Pasien 1	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
2	Pasien 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	Pasien 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	Pasien 4	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
5	Pasien 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	Pasien 6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	Pasien 7	5	0	5	1	1	2	2	0	0	0
8	Pasien 8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	Pasien 9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	Pasien 10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	Pasien 11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	Pasien 12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	Pasien 13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	Pasien 14	1	1	2	1	1	0	0	0	0	1
15	Pasien 15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	Pasien 16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	Pasien 17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	Pasien 18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	Pasien 19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	Pasien 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	Pasien 21	4	0	4	1	2	2	0	0	0	0
No	Kode Pasien	Pengurangan lemak	Penumpukan Lemak	Skor total	Grade LD	Wajah	Lengan	Kaki	Bokong	Leher	Perut

		perifer	Sentral								
22	Pasien 22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	pasien 23	4	2	6	1	2	2	0	0	0	2
24	Pasien 24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	Pasien 25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	Pasien 26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	Pasien 27	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
28	Pasien 28	1	2	3	1	1	0	0	0	0	2
29	Pasien 29	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
30	Pasien 30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31	Pasien 31	3	1	4	1	3	0	0	0	0	1
32	Pasien 32	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
33	Pasien 33	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
34	Pasien 34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35	Pasien 35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	Pasien 36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37	Pasien 37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38	Pasien 38	5	1	6	1	3	0	0	2	1	0
39	Pasien 39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	Pasien 40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41	Pasien 41	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
42	Pasien 42	3	0	3	1	2	1	0	0	0	0
43	Pasien 43	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
44	Pasien 44	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
45	Pasien 45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

No	Kode Pasien	Pengurangan lemak perifer	Penumpukan Lemak Sentral	Skor total	Grade LD	Wajah	Lengan	Kaki	Bokong	Leher	Perut
46	Pasien 46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	Pasien 47	2	0	2	1	1	1	0	0	0	0
48	Pasien 48	4	0	4	1	2	2	0	0	0	0
49	Pasien 49	8	2	10	2	2	2	2	2	0	2
50	Pasien 50	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
51	Pasien 51	3	1	4	1	1	1	0	1	0	1
52	Pasien 52	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
53	Pasien 53	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
54	Pasien 54	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
55	Pasien 55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
56	Pasien 56	6	0	6	1	2	2	2	0	0	0
57	Pasien 57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
58	Pasien 58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
59	Pasien 59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	Pasien 60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
61	Pasien 61	4	2	6	1	2	2	0	0	0	2
62	Pasien 62	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
63	Pasien 63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
64	Pasien 64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
65	Pasien 65	3	0	3	1	2	0	1	0	0	0
66	Pasien 66	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
67	Pasien 67	2	0	2	1	0	0	2	0	0	0
68	Pasien 68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

No	Kode Pasien	Pengurangan lemak perifer	Penumpukan Lemak Sentral	Skor total	Grade LD	Wajah	Lengan	Kaki	Bokong	Leher	Perut
69	Pasien 69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
70	Pasien 70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
71	Pasien 71	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
72	Pasien 72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
73	Pasien 73	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
74	Pasien 74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
75	Pasien 75	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
76	Pasien 76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
77	Pasien 77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
78	Pasien 78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
79	Pasien 79	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
80	Pasien 80	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
81	Pasien 81	6	0	6	1	2	2	0	2	0	0
82	Pasien 82	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
83	Pasien 83	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
84	Pasien 84	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
85	Pasien 85	2	2	4	1	2	0	0	0	0	2
86	Pasien 86	4	0	4	1	2	2	0	0	0	0
87	Pasien 87	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
88	Pasien 88	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
89	Pasien 89	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
90	Pasien 90	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
91	Pasien 91	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0

92	Pasien 92	3	0	3	1	1	0	0	2	0	0
93	Pasien 93	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No	Kode Pasien	Pengurangan lemak perifer	Penumpukan Lemak Sentral	Skor total	Grade LD	Wajah	Lengan	Kaki	Bokong	Leher	Perut
94	Pasien 94	3	0	3	1	1	1	1	0	0	0
95	Pasien 95	3	0	3	1	3	0	0	0	0	0
96	Pasien 96	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
97	Pasien 97	5	0	5	1	3	2	0	0	0	0
98	Pasien 98	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
99	Pasien 99	2	0	2	1	0	0	0	0	0	0
100	Pasien 100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
101	Pasien 101	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
102	Pasien 102	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
103	Pasien 103	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
104	Pasien 104	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
105	Pasien 105	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
106	Pasien 106	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
107	Pasien 107	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
108	Pasien 108	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
109	Pasien 109	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
110	Pasien 110	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
111	Pasien 111	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
112	Pasien 112	11	0	11	2	2	3	3	3	0	0
113	Pasien 113	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
114	Pasien 114	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

115	Pasien 115	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
116	Pasien 116	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
117	Pasien 117	5	2	7	2	1	0	2	2	0	2
<b>No</b>	<b>Kode Pasien</b>	<b>Pengurangan lemak perifer</b>	<b>Penumpukan Lemak Sentral</b>	<b>Skor total</b>	<b>Grade LD</b>	<b>Wajah</b>	<b>Lengan</b>	<b>Kaki</b>	<b>Bokong</b>	<b>Leher</b>	<b>Perut</b>
118	Pasien 118	6	0	6	1	2	2	2	2	0	0
119	Pasien 119	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
120	Pasien 120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
121	Pasien 121	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
122	Pasien 122	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
123	Pasien 123	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
124	Pasien 124	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
125	Pasien 125	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
126	Pasien 126	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
127	Pasien 127	2	1	3	1	0	1	1	0	0	1
128	Pasien 128	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
129	Pasien 129	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
130	Pasien 130	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
131	Pasien 131	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
132	Pasien 132	3	2	5	1	0	2	1	0	0	2
133	Pasien 133	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
134	Pasien 134	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
135	Pasien 135	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
136	Pasien 136	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
137	Pasien 137	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0



138	Pasien 138	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
139	Pasien 139	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
140	Pasien 140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
141	Pasien 141	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No	Kode Pasien	Pengurangan lemak perifer	Penumpukan Lemak Sentral	Skor total	Grade LD	Wajah	Lengan	Kaki	Bokong	Leher	Perut
142	Pasien 142	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
143	Pasien 143	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
144	Pasien 144	2	2	4	1	1	1	0	0	0	2
145	Pasien 145	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
146	Pasien 146	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
147	Pasien 147	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
148	Pasien 148	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
149	Pasien 149	4	0	4	1	2	0	0	2	0	0
150	Pasien 150	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
151	Pasien 151	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
152	Pasien 152	3	3	6	1	0	2	0	1	2	1
153	Pasien 153	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
154	Pasien 154	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
155	Pasien 155	3	0	3	1	2	1	0	0	0	0
156	Pasien 156	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
157	Pasien 157	4	0	4	1	2	0	0	2	0	0
158	Pasien 158	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
159	Pasien 159	3	0	3	1	1	1	1	0	0	0
160	Pasien 160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

161	Pasien 161	3	0	3	1	3	0	0	0	0	0
162	Pasien 162	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
163	Pasien 163	2	2	4	1	1	1	0	0	0	2
164	Pasien 164	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
165	Pasien 165	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>No</b>	<b>Kode Pasien</b>	<b>Pengurangan lemak perifer</b>	<b>Penumpukan Lemak Sentral</b>	<b>Skor total</b>	<b>Grade LD</b>	<b>Wajah</b>	<b>Lengan</b>	<b>Kaki</b>	<b>Bokong</b>	<b>Leher</b>	<b>Perut</b>
166	Pasien 166	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
167	Pasien 167	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
168	Pasien 168	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
169	Pasien 169	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
170	Pasien 170	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
171	Pasien 171	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
172	Pasien 172	3	2	5	1	1	0	0	2	0	2
173	Pasien 173	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
174	Pasien 174	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
175	Pasien 175	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
176	Pasien 176	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
177	Pasien 177	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
178	Pasien 178	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
179	Pasien 179	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
180	Pasien 180	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
181	Pasien 181	6	2	8	2	2	2	0	2	0	2
182	Pasien 182	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
183	Pasien 183	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

184	Pasien 184	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
185	Pasien 185	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
186	Pasien 186	5	0	5	1	3	2	0	0	0	0
187	Pasien 187	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
188	Pasien 188	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
189	Pasien 189	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No	Kode Pasien	Pengurangan lemak perifer	Penumpukan Lemak Sentral	Skor total	Grade LD	Wajah	Lengan	Kaki	Bokong	Leher	Perut
190	Pasien 190	6	0	6	1	3	2	1	0	0	0
191	Pasien 191	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
192	Pasien 192	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
193	Pasien 193	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
194	Pasien 194	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
195	Pasien 195	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
196	Pasien 196	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
197	Pasien 197	6	2	8	2	2	2	2	0	0	2
198	Pasien 198	4	2	6	1	2	1	0	1	0	0
199	Pasien 199	7	0	7	2	3	2	2	0	0	0
200	Pasien 200	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
201	Pasien 201	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
202	Pasien 202	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
203	Pasien 203	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
204	Pasien 204	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
205	Pasien 205	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
206	Pasien 206	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

207	Pasien 207	7	2	9	2	3	2	0	2	0	2
208	Pasien 208	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
209	Pasien 209	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
210	Pasien 210	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
211	Pasien 211	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
212	Pasien 212	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
213	Pasien 213	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
<b>No</b>	<b>Kode Pasien</b>	<b>Pengurangan lemak perifer</b>	<b>Penumpukan Lemak Sentral</b>	<b>Skor total</b>	<b>Grade LD</b>	<b>Wajah</b>	<b>Lengan</b>	<b>Kaki</b>	<b>Bokong</b>	<b>Leher</b>	<b>Perut</b>
214	Pasien 214	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
215	Pasien 215	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
216	Pasien 216	2	0	2	1	0	2	0	0	0	0
217	Pasien 217	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
218	Pasien 218	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
219	Pasien 219	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
220	Pasien 220	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
221	Pasien 221	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
222	Pasien 222	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
223	Pasien 223	4	0	4	1	2	0	0	2	0	0
224	Pasien 224	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
225	Pasien 225	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
226	Pasien 226	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
227	Pasien 227	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
228	Pasien 228	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
229	Pasien 229	4	0	4	1	2	2	0	0	0	0

230	Pasien 230	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
231	Pasien 231	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
232	Pasien 232	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
233	Pasien 233	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
234	Pasien 234	2	2	4	1	2	0	0	0	0	2
235	Pasien 235	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
236	Pasien 236	4	0	4	1	2	0	2	0	0	0
237	Pasien 237	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No	Kode Pasien	Pengurangan lemak perifer	Penumpukan Lemak Sentral	Skor total	Grade LD	Wajah	Lengan	Kaki	Bokong	Leher	Perut
238	Pasien 238	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
239	Pasien 239	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
240	Pasien 240	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
241	Pasien 241	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
242	Pasien 242	3	2	5	1	1	2	0	0	0	2
243	Pasien 243	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
244	Pasien 244	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
245	Pasien 245	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
246	Pasien 246	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
247	Pasien 247	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
248	Pasien 248	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
249	Pasien 249	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
250	Pasien 250	2	2	4	1	2	0	0	0	0	2
251	Pasien 251	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
252	Pasien 252	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0

253	Pasien 253	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
254	Pasien 254	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
255	Pasien 255	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
256	Pasien 256	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
257	Pasien 257	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
258	Pasien 258	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
259	Pasien 259	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
260	Pasien 260	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
261	Pasien 261	4	2	6	1	2	2	0	0	0	2
No	Kode Pasien	Pengurangan lemak perifer	Penumpukan Lemak Sentral	Skor total	Grade LD	Wajah	Lengan	Kaki	Bokong	Leher	Perut
262	Pasien 262	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
263	Pasien 263	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
264	Pasien 264	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
265	Pasien 265	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
266	Pasien 266	2	2	4	1	2	0	0	0	0	2
267	Pasien 267	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
268	Pasien 268	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
269	Pasien 269	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
270	Pasien 270	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
271	Pasien 271	5	0	5	1	2	1	2	0	0	0
272	Pasien 272	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
273	Pasien 273	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
274	Pasien 274	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
275	Pasien 275	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0

276	Pasien 276	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
277	Pasien 277	6	0	6	1	0	2	2	2	0	0
278	Pasien 278	4	4	4	1	2	2	0	0	0	0
279	Pasien 279	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
280	Pasien 280	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
281	Pasien 281	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
282	Pasien 282	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
283	Pasien 283	4	0	4	1	2	2	0	0	0	0
284	Pasien 284	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
285	Pasien 285	2	0	2	1	1	1	0	0	0	0
<b>No</b>	<b>Kode Pasien</b>	<b>Pengurangan lemak perifer</b>	<b>Penumpukan Lemak Sentral</b>	<b>Skor total</b>	<b>Grade LD</b>	<b>Wajah</b>	<b>Lengan</b>	<b>Kaki</b>	<b>Bokong</b>	<b>Leher</b>	<b>Perut</b>
286	Pasien 286	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
287	Pasien 287	4	0	4	1	1	2	1	0	0	0
288	Pasien 288	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
289	Pasien 289	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
290	Pasien 290	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
291	Pasien 291	4	0	4	1	2	0	2	0	0	0
292	Pasien 292	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
293	Pasien 293	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
294	Pasien 294	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
295	Pasien 295	9	0	9	2	2	2	2	3	0	0
296	Pasien 296	4	0	4	1	2	2	0	0	0	0
297	Pasien 297	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
298	Pasien 298	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

299	Pasien 299	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
300	Pasien 300	4	0	4	1	0	2	0	2	0	0
301	Pasien 301	6	1	7	2	1	2	1	2	0	1
302	Pasien 302	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
303	Pasien 303	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
304	Pasien 304	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
305	Pasien 305	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
306	Pasien 306	5	1	6	1	2	2	1	0	0	1
307	Pasien 307	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
308	Pasien 308	3	1	4	1	1	1	0	1	0	1

No	Kode Pasien	Pengurangan lemak perifer	Penumpukan Lemak Sentral	Skor total	Grade LD	Wajah	Lengan	Kaki	Bokong	Leher	Perut
1	Pasien 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	Pasien 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	Pasien 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	Pasien 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	Pasien 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	Pasien 6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	Pasien 7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



8	Pasien 8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	Pasien 9	2	0	2	1	1	0	1	0	0	0
10	Pasien 10	2	0	2	1	1	1	0	0	0	0
11	Pasien 11	3	0	3	1	2	1	0	0	0	0
12	Pasien 12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	Pasien 13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	Pasien 14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	Pasien 15	2	0	2	1	0	2	0	0	0	0
16	Pasien 16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	Pasien 17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	Pasien 18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	Pasien 19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	Pasien 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No	Kode Pasien	Pengurangan lemak perifer	Penumpukan Lemak Sentral	Skor total	Grade LD	Wajah	Lengan	Kaki	Bokong	Leher	Perut
21	Pasien 21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	Pasien 22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	pasien 23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	Pasien 24	2	0	2	1	0	2	0	0	0	0
25	Pasien 25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	Pasien 26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	Pasien 27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	Pasien 28	1	2	3	1	1	0	0	0	2	0
29	Pasien 29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	Pasien 30	4	0	4	1	2	1	1	0	0	0

31	Pasien 31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	Pasien 32	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
33	Pasien 33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	Pasien 34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35	Pasien 35	2	0	2	1	0	2	0	0	0	0
36	Pasien 36	4	0	4	1	2	2	0	0	0	0
37	Pasien 37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38	Pasien 38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39	Pasien 39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	Pasien 40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41	Pasien 41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42	Pasien 42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
43	Pasien 43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No	Kode Pasien	Pengurangan lemak perifer	Penumpukan Lemak Sentral	Skor total	Grade LD	Wajah	Lengan	Kaki	Bokong	Leher	Perut
44	Pasien 44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	Pasien 45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	Pasien 46	2	0	2	1	1	1	0	0	0	0
47	Pasien 47	5	0	5	1	2	2	1	0	0	0
48	Pasien 48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
49	Pasien 49	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
50	Pasien 50	2	0	2	1	0	2	0	0	0	0
51	Pasien 51	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
52	Pasien 52	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
53	Pasien 53	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

54	Pasien 54	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
55	Pasien 55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
56	Pasien 56	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
57	Pasien 57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
58	Pasien 58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
59	Pasien 59	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
60	Pasien 60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
61	Pasien 61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
62	Pasien 62	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
63	Pasien 63	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
64	Pasien 64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
65	Pasien 65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
66	Pasien 66	2	0	2	1	1	1	0	0	0	0
No	Kode Pasien	Pengurangan lemak perifer	Penumpukan Lemak Sentral	Skor total	Grade LD	Wajah	Lengan	Kaki	Bokong	Leher	Perut
67	Pasien 67	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
68	Pasien 68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
69	Pasien 69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
70	Pasien 70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
71	Pasien 71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
72	Pasien 72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
73	Pasien 73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
74	Pasien 74	3	0	3	1	1	1	1	0	0	0
75	Pasien 75	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
76	Pasien 76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

77	Pasien 77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
78	Pasien 78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
79	Pasien 79	4	0	4	1	1	1	1	1	0	0
80	Pasien 80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
81	Pasien 81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
82	Pasien 82	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
83	Pasien 83	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
84	Pasien 84	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85	Pasien 85	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
86	Pasien 86	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
87	Pasien 87	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
88	Pasien 88	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
89	Pasien 89	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No	Kode Pasien	Pengurangan lemak perifer	Penumpukan Lemak Sentral	Score total	Grade LD	Wajah	Lengan	Kaki	Bokong	Leher	Perut
90	Pasien 90	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
91	Pasien 91	2	0	2	1	0	2	0	0	0	0
92	Pasien 92	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
93	Pasien 93	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
94	Pasien 94	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
95	Pasien 95	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
96	Pasien 96	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
97	Pasien 97	2	0	4	1	1	1	0	0	2	0
98	Pasien 98	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
99	Pasien 99	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

100	Pasien 100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
101	Pasien 101	5	0	5	1	2	1	1	1	0	0
102	Pasien 102	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
103	Pasien 103	2	0	2	1	1	1	0	0	0	0
104	Pasien 104	3	0	3	1	1	2	0	0	0	0
105	Pasien 105	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0
106	Pasien 106	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
107	Pasien 107	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
108	Pasien 108	3	0	3	1	1	1	1	0	0	0
109	Pasien 109	4	0	4	1	1	2	1	0	0	0
110	Pasien 110	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
111	Pasien 111	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
112	Pasien 112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No	Kode Pasien	Pengurangan lemak perifer	Penumpukan Lemak Sentral	Score total	Grade LD	Wajah	Lengan	Kaki	Bokong	Leher	Perut
113	Pasien 113	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
114	Pasien 114	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
115	Pasien 115	7	0	7	2	1	2	2	2	0	0
116	Pasien 116	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
117	Pasien 117	5	0	5	1	2	1	2	0	0	0
118	Pasien 118	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
119	Pasien 119	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
120	Pasien 120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**Lampiran 10.** Analisis bivariat variabel perancu terhadap kejadian efek samping neuropati perifer

**Nonparametric Correlations**

**Correlations**

		Umur	Jenis Kelamin	CD4 Baru	Lama Pengobatan Stavudin	Total Lama ARV	Rejimen ARV terdahulu	Paparan isoniazid	Tinggi Badan	Riwayat Alergi	Kombinasi Rejimen	Neuropati Perifer
Spearman's rho Umur	Correlation Coefficient	1.000	-.022	-.036	-.017	-.017	-.053	.011	-.012	.087	-.072	-.001
	Sig. (2-tailed)	.	.657	.453	.731	.731	.274	.827	.806	.073	.136	.976
	N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428
Jenis Kelamin	Correlation Coefficient	-.022	1.000	.068	-.161**	-.161**	-.043	.029	-.328**	-.005	-.102*	-.066
	Sig. (2-tailed)	.657	.	.159	.001	.001	.372	.547	.000	.923	.035	.176
	N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428
CD4 Baru	Correlation Coefficient	-.036	.068	1.000	.231**	.231**	.088	.324**	-.054	.056	-.015	.044
	Sig. (2-tailed)	.453	.159	.	.000	.000	.068	.000	.262	.244	.753	.360
	N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428
Lama Pengobatan Stavudin	Correlation Coefficient	-.017	-.161**	.231**	1.000	1.000**	.153**	.441**	.058	.115*	.280**	.101*
	Sig. (2-tailed)	.731	.001	.000	.	.	.001	.000	.230	.017	.000	.036
	N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428
Total Lama ARV	Correlation Coefficient	-.017	-.161**	.231**	1.000	1.000	.153**	.441**	.058	.115*	.280**	.101*
	Sig. (2-tailed)	.731	.001	.000	.	.	.001	.000	.230	.017	.000	.036
	N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428
Rejimen ARV terdahulu	Correlation Coefficient	-.053	-.043	.088	.153**	.153**	1.000	.093	.045	-.144**	-.161**	-.048
	Sig. (2-tailed)	.274	.372	.068	.001	.001	.	.055	.355	.003	.001	.325
	N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428
Paparan isoniazid	Correlation Coefficient	.011	.029	.324**	.441**	.441**	.093	1.000	.031	.082	.178**	.130**
	Sig. (2-tailed)	.827	.547	.000	.000	.000	.055	.	.526	.091	.000	.007
	N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428
Tinggi Badan	Correlation Coefficient	-.012	-.328**	-.054	.058	.058	.045	.031	1.000	-.036	.031	-.041
	Sig. (2-tailed)	.806	.000	.262	.230	.230	.355	.526	.	.456	.524	.398
	N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428
Riwayat Alergi	Correlation Coefficient	.087	-.005	.056	.115*	.115*	-.144**	.082	-.036	1.000	.012	.010
	Sig. (2-tailed)	.073	.923	.244	.017	.017	.003	.091	.456	.	.801	.837
	N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428
Kombinasi Rejimen	Correlation Coefficient	-.072	-.102*	-.015	.280**	.280**	-.161**	.178**	.031	.012	1.000	.189**
	Sig. (2-tailed)	.136	.035	.753	.000	.000	.001	.000	.524	.801	.	.000
	N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428
Neuropati Perifer	Correlation Coefficient	-.001	-.066	.044	.101*	.101*	-.048	.130**	-.041	.010	.189**	1.000
	Sig. (2-tailed)	.976	.176	.360	.036	.036	.325	.007	.398	.837	.000	.
	N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

\* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**Lampiran 11. Analisis bivariat variabel perancu terhadap kejadian efek samping lipodistrofi**

Correlations

			Umur	Jenis Kelamin	CD4 Awal	Lama Pengobatan Stavudin	Total Lama ARV	Rejimen ARV terdahulu	BMI	Riwayat Alergi	Kombinasi Rejimen	Lipodistrofi
Spearman's rho	Umur	Correlation Coefficient	1.000	-.022	.045	-.017	-.017	-.053	.023	.087	-.072	-.078
		Sig. (2-tailed)	.	.657	.348	.731	.731	.274	.641	.073	.136	.106
		N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428
	Jenis Kelamin	Correlation Coefficient	-.022	1.000	.209**	-.161**	-.161**	-.043	-.047	-.005	-.102*	.055
		Sig. (2-tailed)	.657	.	.000	.001	.001	.372	.330	.923	.035	.252
		N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428
	CD4 Awal	Correlation Coefficient	.045	.209**	1.000	-.169**	-.169**	-.039	.038	.059	.050	.020
		Sig. (2-tailed)	.348	.000	.	.000	.000	.423	.427	.220	.299	.675
		N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428
	Lama Pengobatan Stavudin	Correlation Coefficient	-.017	-.161**	-.169**	1.000	1.000**	.153**	.018	.115*	.280**	-.372**
		Sig. (2-tailed)	.731	.001	.000	.	.	.001	.714	.017	.000	.000
		N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428
	Total Lama ARV	Correlation Coefficient	-.017	-.161**	-.169**	1.000**	1.000	.153**	.018	.115*	.280**	-.372**
Sig. (2-tailed)		.731	.001	.000	.	.	.001	.714	.017	.000	.000	
N		428	428	428	428	428	428	428	428	428	428	
Rejimen ARV terdahulu	Correlation Coefficient	-.053	-.043	-.039	.153**	.153**	1.000	-.059	-.144**	-.161**	-.219**	
	Sig. (2-tailed)	.274	.372	.423	.001	.001	.	.224	.003	.001	.000	
	N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428	
BMI	Correlation Coefficient	.023	-.047	.038	.018	.018	-.059	1.000	-.010	.097*	.037	
	Sig. (2-tailed)	.641	.330	.427	.714	.714	.224	.	.838	.046	.447	
	N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428	
Riwayat Alergi	Correlation Coefficient	.087	-.005	.059	.115*	.115*	-.144**	-.010	1.000	.012	-.060	
	Sig. (2-tailed)	.073	.923	.220	.017	.017	.003	.838	.	.801	.213	
	N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428	
Kombinasi Rejimen	Correlation Coefficient	-.072	-.102*	.050	.280**	.280**	-.161**	.097*	.012	1.000	.125**	
	Sig. (2-tailed)	.136	.035	.299	.000	.000	.001	.046	.801	.	.010	
	N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428	
Lipodistrofi	Correlation Coefficient	-.078	.055	.020	-.372**	-.372**	-.219**	.037	-.060	.125**	1.000	
	Sig. (2-tailed)	.106	.252	.675	.000	.000	.000	.447	.213	.010	.	
	N	428	428	428	428	428	428	428	428	428	428	

\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

\* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

## Lampiran 12. Analisis multivariat variabel perancu terhadap kejadian efek samping neuropati perifer

### Logistic Regression

#### Case Processing Summary

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	428	100.0
	Missing Cases	0	.0
	Total	428	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		428	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

#### Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
Ya	0
Tidak	1

#### Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter coding			
			(1)	(2)	(3)	(4)
Total Lama ARV	3 bulan - 1 tahun	86	1.000	.000	.000	.000
	> 1 tahun - 2 tahun	92	.000	1.000	.000	.000
	> 2 tahun - 4 tahun	128	.000	.000	1.000	.000
	> 4 tahun - 6 tahun	82	.000	.000	.000	1.000
	> 6 tahun	40	.000	.000	.000	.000
Lama Pengobatan Stavudin	3 bulan - 1 tahun	86	1.000	.000	.000	.000
	> 1 tahun - 2 tahun	92	.000	1.000	.000	.000
	> 2 tahun - 4 tahun	128	.000	.000	1.000	.000
	> 4 tahun - 6 tahun	82	.000	.000	.000	1.000
	> 6 tahun	40	.000	.000	.000	.000
Umur	18 - 40 tahun	320	1.000	.000		
	> 40 - 50 tahun	70	.000	1.000		
	> 50 tahun	38	.000	.000		
Rejimen ARV terdahulu	Belum pernah terjadi pergantian rejimen ARV	321	1.000	.000		
	Telah mengganti rejimen ARV 1 kali	96	.000	1.000		
	Telah mengganti rejimen ARV 2 kali	11	.000	.000		
Paparan isoniazid	Ya	75	1.000			
	Tidak	353	.000			
Jenis Kelamin	Laki-laki	343	1.000			
	Perempuan	85	.000			
CD4 Baru	<= 200 sel/mm <sup>3</sup>	78	1.000			
	> 200 sel/mm <sup>3</sup>	350	.000			
Riwayat Alergi	Ya	89	1.000			
	Tidak	339	.000			
Tinggi Badan	150 cm - 169 cm	260	1.000			
	>= 170 cm	168	.000			
Kombinasi Rejimen	Stavudin	308	.000			
	Zidovudin	120	1.000			



**Lampiran 12** (lanjutan). Analisis multivariat variabel perancu terhadap kejadian efek samping neuropati perifer

**Block 0: Beginning Block**

**Classification Table<sup>a,b</sup>**

Observed		Predicted			
		Neuropati Perifer		Percentage Correct	
		Ya	Tidak		
Step 0	Neuropati Perifer	Ya	0	88	.0
		Tidak	0	340	100.0
	Overall Percentage				79.4

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is .500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	
Step 0	Constant	1.352	.120	127.709	1	.000	3.864

**Variables not in the Equation<sup>a</sup>**

Step	Variables	Score	df	Sig.
0	Umur	.397	2	.820
	Umur(1)	.003	1	.955
	Umur(2)	.203	1	.652
	JK(1)	1.839	1	.175
	CD4_Baru(1)	.842	1	.359
	Lama_Stavudin	6.844	4	.144
	Lama_Stavudin(1)	.981	1	.322
	Lama_Stavudin(2)	4.254	1	.039
	Lama_Stavudin(3)	1.930	1	.165
	Lama_Stavudin(4)	.755	1	.385
	Total_Lama_ARV	6.844	4	.144
	Total_Lama_ARV(1)	.981	1	.322
	Total_Lama_ARV(2)	4.254	1	.039
	Total_Lama_ARV(3)	1.930	1	.165
	Total_Lama_ARV(4)	.755	1	.385
	Rejimen	2.957	2	.228
	Rejimen(1)	1.221	1	.269
	Rejimen(2)	2.276	1	.131
	Paparan(1)	7.285	1	.007
	Tinggi_Badan(1)	.717	1	.397
	Riwayat_Alergi(1)	.043	1	.836
	KombinasiRejimen(1)	15.264	1	.000

a. Residual Chi-Squares are not computed because of redundancies.

**Lampiran 12** (lanjutan). Analisis multivariat variabel perancu terhadap kejadian efek samping neuropati perifer

**Block 1: Method = Enter**

**Omnibus Tests of Model Coefficients**

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	29.670	14	.008
	Block	29.670	14	.008
	Model	29.670	14	.008

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	405.246 <sup>a</sup>	.067	.105

a. Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than .001.

**Hosmer and Lemeshow Test**

Step	Chi-square	df	Sig.
1	11.909	8	.155

**Contingency Table for Hosmer and Lemeshow Test**

		Neuropati Perifer = Ya		Neuropati Perifer = Tidak		Total
		Observed	Expected	Observed	Expected	
Step 1	1	14	17.349	30	26.651	44
1	2	12	13.458	31	29.542	43
	3	14	12.049	30	31.951	44
	4	9	10.758	36	34.242	45
	5	13	9.638	31	34.362	44
	6	15	8.784	29	35.216	44
	7	3	6.709	40	36.291	43
	8	4	4.444	42	41.556	46
	9	3	3.089	40	39.911	43
	10	1	1.722	31	30.278	32

**Lampiran 12** (lanjutan). Analisis multivariat variabel perancu terhadap kejadian efek samping neuropati perifer

**Classification Table<sup>a</sup>**

Observed		Predicted			
		Neuropati Perifer		Percentage Correct	
		Ya	Tidak		
Step 1	Neuropati Perifer	Ya	1	87	1.1
		Tidak	0	340	100.0
Overall Percentage					79.7

a. The cut value is .500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>			.024	2	.988			
Umur			.018	1	.893	.945	.415	2.152
Umur(1)	-.057	.420	.022	1	.881	.927	.340	2.526
Umur(2)	-.076	.512	2.569	1	.109	1.675	.891	3.146
JK(1)	.516	.322	.258	1	.611	.843	.437	1.627
CD4_Baru(1)	-.170	.335	1.384	4	.847			
Lama_Stavudin			.000	1	.997	.998	.323	3.085
Lama_Stavudin(1)	-.002	.576	.438	1	.508	.701	.245	2.008
Lama_Stavudin(2)	-.356	.537	.001	1	.973	.983	.354	2.730
Lama_Stavudin(3)	-.018	.521	.062	1	.803	.871	.295	2.574
Lama_Stavudin(4)	-.138	.553	3.460	2	.177			
Rejimen			1.411	1	.235	.274	.032	2.320
Rejimen(1)	-1.295	1.090	2.330	1	.127	.184	.021	1.616
Rejimen(2)	-1.690	1.107	3.001	1	.083	.540	.269	1.084
Paparan(1)	-.616	.356	1.673	1	.196	1.427	.833	2.447
Tinggi_Badan(1)	.356	.275	.003	1	.960	1.016	.553	1.864
Riwayat_Alergi(1)	.016	.310	9.381	1	.002	3.178	1.516	6.660
KombinasiRejimen(1)	1.156	.378	2.932	1	.087	9.009		
Constant	2.198	1.284						

a. Variable(s) entered on step 1: Umur, JK, CD4\_Baru, Lama\_Stavudin, Rejimen, Paparan, Tinggi\_Badan, Riwayat\_Alergi, KombinasiRejimen.

**Lampiran 13. Analisis multivariat variabel perancu terhadap kejadian efek samping lipodistrofi**  
**Logistic Regression**

**Case Processing Summary**

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	428	100.0
	Missing Cases	0	.0
	Total	428	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		428	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

**Dependent Variable Encoding**

Original Value	Internal Value
Ya	0
Tidak	1

**Categorical Variables Codings**

		Frequency	Parameter coding			
			(1)	(2)	(3)	(4)
Total Lama ARV	3 bulan - 1 tahun	86	1.000	.000	.000	.000
	> 1 tahun - 2 tahun	92	.000	1.000	.000	.000
	> 2 tahun - 4 tahun	128	.000	.000	1.000	.000
	> 4 tahun - 6 tahun	82	.000	.000	.000	1.000
	> 6 tahun	40	.000	.000	.000	.000
Lama Pengobatan Stavudin	3 bulan - 1 tahun	86	1.000	.000	.000	.000
	> 1 tahun - 2 tahun	92	.000	1.000	.000	.000
	> 2 tahun - 4 tahun	128	.000	.000	1.000	.000
	> 4 tahun - 6 tahun	82	.000	.000	.000	1.000
	> 6 tahun	40	.000	.000	.000	.000
Umur	18 - 40 tahun	320	1.000	.000	.000	.000
	> 40 - 50 tahun	70	.000	1.000	.000	.000
	> 50 tahun	38	.000	.000	.000	.000
Rejimen ARV terdahulu	Belum pernah terjadi pergantian rejimen ARV	321	1.000	.000	.000	.000
	Telah mengganti rejimen ARV 1 kali	96	.000	1.000	.000	.000
	Telah mengganti rejimen ARV 2 kali	11	.000	.000	.000	.000
BMI	Underweight	35	1.000	.000	.000	.000
	Normal	313	.000	1.000	.000	.000
	Overweight	80	.000	.000	.000	.000
Jenis Kelamin	Laki-laki	343	1.000	.000	.000	.000
	Perempuan	85	.000	.000	.000	.000
CD4 Awal	<= 200 sel/mm3	362	1.000	.000	.000	.000
	> 200 sel/mm3	66	.000	.000	.000	.000
Riwayat Alergi	Ya	89	1.000	.000	.000	.000
	Tidak	339	.000	.000	.000	.000
Kombinasi Rejimen	Stavudin	308	.000	.000	.000	.000
	Zidovudin	120	1.000	.000	.000	.000

**Lampiran 13 (lanjutan). Analisis multivariat variabel perancu terhadap kejadian efek samping lipodistrofi**

**Block 0: Beginning Block**

Classification Table <sup>a,b</sup>

Observed			Predicted		Percentage Correct
			Lipodistrofi		
			Ya	Tidak	
Step 0	Lipodistrofi	Ya	0	159	.0
		Tidak	0	269	100.0
Overall Percentage					62.9

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is .500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	
Step 0	Constant	.526	.100	27.629	1	.000	1.692

Variables not in the Equation<sup>a</sup>

Step	Variables	Score	df	Sig.
0	Umur	5.864	2	.053
	Umur(1)	1.833	1	.176
	Umur(2)	.074	1	.786
	JK(1)	1.317	1	.251
	CD4_Awal(1)	.177	1	.674
	Lama_Stavudin	63.278	4	.000
	Lama_Stavudin(1)	30.024	1	.000
	Lama_Stavudin(2)	3.966	1	.046
	Lama_Stavudin(3)	.100	1	.752
	Lama_Stavudin(4)	10.156	1	.001
	Total_Lama_ARV	63.278	4	.000
	Total_Lama_ARV(1)	30.024	1	.000
	Total_Lama_ARV(2)	3.966	1	.046
	Total_Lama_ARV(3)	.100	1	.752
	Total_Lama_ARV(4)	10.156	1	.001
	Rejimen	23.925	2	.000
	Rejimen(1)	21.885	1	.000
	Rejimen(2)	23.786	1	.000
	BMI	.930	2	.628
	BMI(1)	.000	1	.999
	BMI(2)	.705	1	.401
	Riwayat_Alergi(1)	1.557	1	.212
	KombinasiRejimen(1)	6.650	1	.010

a. Residual Chi-Squares are not computed because of redundancies.

**Lampiran 13** (lanjutan). Analisis multivariat variabel perancu terhadap kejadian efek samping lipodistrofi

**Block 1: Method = Enter**

**Omnibus Tests of Model Coefficients**

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	110.217	14	.000
	Block	110.217	14	.000
	Model	110.217	14	.000

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	454.526 <sup>a</sup>	.227	.310

a. Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than .001.

**Hosmer and Lemeshow Test**

Step	Chi-square	df	Sig.
1	11.540	8	.173

**Contingency Table for Hosmer and Lemeshow Test**

		Lipodistrofi = Ya		Lipodistrofi = Tidak		Total
		Observed	Expected	Observed	Expected	
Step 1	1	37	37.472	8	7.528	45
1	2	29	28.592	16	16.408	45
	3	19	23.818	24	19.182	43
	4	23	17.708	19	24.292	42
	5	13	14.959	30	28.041	43
	6	15	10.305	23	27.695	38
	7	11	9.958	31	32.042	42
	8	5	8.089	40	36.911	45
	9	6	5.068	37	37.932	43
	10	1	3.030	41	38.970	42

**Lampiran 13** (lanjutan). Analisis multivariat variabel perancu terhadap kejadian efek samping lipodistrofi

**Classification Table<sup>a</sup>**

Observed			Predicted		
			Lipodistrofi		Percentage Correct
			Ya	Tidak	
Step 1	Lipodistrofi	Ya	83	76	52.2
		Tidak	45	224	83.3
Overall Percentage					71.7

a. The cut value is .500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1								
Umur			4.456	2	.108			
Umur(1)	.846	.409	4.280	1	.039	2.331	1.046	5.198
Umur(2)	.626	.480	1.697	1	.193	1.870	.729	4.795
JK(1)	-.177	.308	.330	1	.566	.838	.458	1.533
CD4_Awal(1)	-.497	.341	2.123	1	.145	1.643	.842	3.205
Lama_Stavudin			56.621	4	.000			
Lama_Stavudin(1)	3.845	.567	45.952	1	.000	46.742	15.380	142.059
Lama_Stavudin(2)	2.684	.496	29.291	1	.000	14.640	5.539	38.694
Lama_Stavudin(3)	1.919	.456	17.740	1	.000	6.816	2.790	16.650
Lama_Stavudin(4)	1.286	.474	7.352	1	.007	3.618	1.428	9.167
Rejimen			8.670	2	.013			
Rejimen(1)	-.177	.746	.056	1	.813	.838	.194	3.619
Rejimen(2)	-.981	.767	1.638	1	.201	.375	.083	1.685
BMI			.389	2	.823			
BMI(1)	-.166	.500	.111	1	.739	.847	.318	2.254
BMI(2)	-.186	.299	.387	1	.534	.830	.462	1.492
Riwayat_Alergi(1)	.114	.299	.145	1	.704	1.121	.623	2.014
KombinasiRejimen(1)	1.210	.296	16.676	1	.000	3.353	1.876	5.992
Constant	-2.386	1.027	5.401	1	.020	.092		

a. Variable(s) entered on step 1: Umur, JK, CD4\_Awal, Lama\_Stavudin, Rejimen, BMI, Riwayat\_Alergi, KombinasiReji

**Lampiran 14.** Analisis perbedaan kombinasi rejimen terhadap kejadian efek samping neuropati perifer

**NPar Tests**

**Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Neuropati Perifer	428	1.79	.405	1	2
Exposure	428	2.74	1.364	1	6

**Kruskal-Wallis Test**

**Ranks**

	Exposure	N	Mean Rank
Neuropati Perifer	d4T + 3TC + NVP	43	193.80
	d4T + 3TC + EFV	237	205.23
	d4T + 3TC + LPV/r	28	212.64
	AZT + 3TC + NVP	37	246.93
	AZT + 3TC + EFV	74	238.26
	AZT + 3TC + LPV/r	9	234.72
	Total	428	

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	Neuropati Perifer
Chi-Square	16.441
df	5
Asymp. Sig.	.006

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Exposure



**Lampiran 15.** Analisis perbedaan kombinasi rejimen terhadap kejadian efek samping lipodistrofi

**NPar Tests**

**Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Lipodistrofi	428	1.63	.484	1	2
Exposure	428	2.74	1.364	1	6

**Kruskal-Wallis Test**

**Ranks**

	Exposure	N	Mean Rank
Lipodistrofi	d4T + 3TC + NVP	43	194.47
	d4T + 3TC + EFV	237	209.12
	d4T + 3TC + LPV/r	28	202.29
	AZT + 3TC + NVP	37	224.59
	AZT + 3TC + EFV	74	247.73
	AZT + 3TC + LPV/r	9	175.11
	Total	428	

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	Lipodistrofi
Chi-Square	11.918
df	5
Asymp. Sig.	.036

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Exposure

**Lampiran 16. Relative risk (RR) stavudin terhadap neuropati perifer****Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Exposure * Neuropati Perifer	428	100.0%	0	.0%	428	100.0%

**Exposure \* Neuropati Perifer Crosstabulation**

			Neuropati Perifer		Total
			Ya	Tidak	
Exposure	Stavudin	Count	78	230	308
		% within Exposure	25.3%	74.7%	100.0%
	Zidovudin	Count	10	110	120
		% within Exposure	8.3%	91.7%	100.0%
Total		Count	88	340	428
		% within Exposure	20.6%	79.4%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	15.264 <sup>b</sup>	1	.000		
Continuity Correction <sup>a</sup>	14.241	1	.000		
Likelihood Ratio	17.496	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	15.228	1	.000		
N of Valid Cases	428				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 24.67.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Exposure (Stavudin / Zidovudin)	3.730	1.859	7.485
For cohort Neuropati Perifer = Ya	3.039	1.629	5.670
For cohort Neuropati Perifer = Tidak	.815	.749	.886
N of Valid Cases	428		

**Lampiran 17. Relative Risk (RR) stavudin terhadap lipodistrofi****Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Exposure * Lipodistrofi	428	100.0%	0	.0%	428	100.0%

**Exposure \* Lipodistrofi Crosstabulation**

			Lipodistrofi		Total
			Ya	Tidak	
Exposure	Stavudin	Count	126	182	308
		% within Exposure	40.9%	59.1%	100.0%
	Zidovudin	Count	33	87	120
		% within Exposure	27.5%	72.5%	100.0%
Total		Count	159	269	428
		% within Exposure	37.1%	62.9%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.650 <sup>b</sup>	1	.010		
Continuity Correction <sup>a</sup>	6.088	1	.014		
Likelihood Ratio	6.843	1	.009		
Fisher's Exact Test				.010	.006
Linear-by-Linear Association	6.635	1	.010		
N of Valid Cases	428				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 44.58.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Exposure (Stavudin / Zidovudin)	1.825	1.152	2.893
For cohort Lipodistrofi = Ya	1.488	1.080	2.049
For cohort Lipodistrofi = Tidak	.815	.706	.941
N of Valid Cases	428		