



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH SUPLEMENTASI VITAMIN B₁₂ TERHADAP
JUMLAH CD4 PENDERITA HIV DI RSUPNCM JAKARTA**

TESIS

**Ingka Nilawardani
0806419794**

**KEKHUSUSAN ILMU GIZI KLINIK
PROGRAM STUDI ILMU GIZI
PROGRAM PASCASARJANA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA, MEI 2010**

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

**Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri
Dan semua sumber baik yang dikutip maupun yang dirujuk
Telah saya nyatakan dengan benar**

Nama : Ingka Nilawardani

NPM : 0806419794

Tanda tangan : 

Tanggal : 31 Mei 2010

LEMBAR PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh:

Nama : Ingka Nilawardani
NPM : 0806419794
Program Studi : Ilmu Gizi Kekhususan Gizi Klinik
Judul Tesis : Pengaruh Suplementasi Vitamin B₁₂ Terhadap Jumlah CD4 Penderita HIV Di RSUPNCM Jakarta

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister pada Kekhususan Ilmu Gizi Klinik, Program Studi Ilmu Gizi, Program Paskasarjana Fakultas kedokteran Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I	: dr. Lanny Lestiani, MSc, SpGK	(<i>Lanny</i>)
Pembimbing II	: dr. Nanang Sukmana, SpPD-KAI	(<i>Nanang</i>)
Penguji	: dr. Trevino A. Pakasi, MS, PhD	(<i>Trevino</i>)
Penguji	: Dr. Rahmawati Ridwan, Apt., MS	(<i>Rahmawati</i>)
Penguji	: Dr.dr Johana Titus, MS, SpGK	(<i>Johana</i>)
Penguji	: Dr. dr. Evy Yuniastuti, SpPD	(<i>Evy</i>)

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 7 Juni 2010

KATA PENGANTAR

Maha suci Allah, segala puji hanyalah milikNya. Rob yang memiliki dan memelihara bumi dan langit, serta apa yang ada diantara keduanya. Tiada pernah dihinggapi lelah, lupa dan kantuk, milikNya segala ilmu yang tiada cacat dan cela. Salam sejahtera atas Nabi Muhammad yang dengannya kami mengetahui keagungan Tuhan pencipta alam semesta. Atas berkat rahmat, karunia dan kemurahanNya jualah kami mampu menyelesaikan penelitian dan tesis ini.

Penelitian ini merupakan uji klinis tanpa perbandingan, untuk mengetahui jumlah CD4 serta kadar vitamin B₁₂ serum sebelum dan setelah suplementasi vitamin B₁₂ oral selama enam minggu disertai konseling gizi pada penderita HIV, di poliklinik Kelompok Studi Khusus (POKDISUS) AIDS RSUPNKM Jakarta.

Selesaiannya tesis ini berkat tuntunan dan bimbingan dosen pembimbing, serta staf pengajar yang terlibat. Penulis menghaturkan ucapan terima kasih dan penghargaan yang tak terhingga kepada dr. Lanny Lestiani, MSc, SpGK selaku pembimbing dan Ketua Program Studi Ilmu Gizi, yang telah memberikan dorongan, bimbingan dan pengarahannya. Demikian pula ucapan terima kasih yang tak terhingga juga kami sampaikan kepada pembimbing kami dr. Nanang Sukmana, SpPD-KAI yang telah membimbing dan mengarahkan dalam penyusunan tesis ini. Dengan dukungan sepenuhnya kedua pembimbing, maka peneliti dapat melaksanakan penelitian sampai selesainya penulisan tesis ini.

Peneliti juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Gizi Klinik, khususnya dr. Victor Tambunan, MS, SpGK selaku Ketua Departemen Ilmu Gizi, dr. Erwin Christianto, MS, SpGK selaku Ketua Kekhususan Ilmu Gizi Klinik, dr. Savitri Sayogo, SpGK atas dukungan dan bimbingannya. Kepada dr. Diana Sunardi MGizi, sebagai teman dan guru, yang terus memberi semangat, dukungan dan tuntunan sampai selesainya tesis ini. Terima kasih juga kami haturkan kepada Prof. Dr. dr. R. Sjamsuridjal Djauzi, SpPD-KAI, Prof. Dr. dr. Zubairi Djoerban, SpPD-KHOM dan Dr. dr. Evy Yuniastuti, SpPD, dr. Okki Ramadian, SpPD, dr. Haridana Indah Mahdi, SpPD yang telah memberikan kesempatan seluas-luasnya untuk dapat melakukan penelitian di UPT HIV RSUPNKM. Tak lupa pula terima kasih kami ucapkan

kepada penguji Dr.dr Johana Titus, MS, SpGK, Dr. Rahmawati Ridwan, Apt., MS, dr. Trevino A. Pakasi, dan Dr.dr. Evy Yuniastuti, SpPD MS, PhD yang telah memberikan saran perbaikan pembuatan tesis ini. Terima kasih juga kepada ibu Dra. Praesti Whinarsih, ibu Nurul Budi Mulyani AMK serta seluruh staf UPT HIV RSUPNCM lainnya yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.

Terima kasih kepada dr Ema Sitepu dan dr. Florentina M Rahardja atas kebaikan, bantuan, perhatian dan kerjasamanya selama bersama-sama melaksanakan penelitian ini. Kepada seluruh sahabat, seluruh rekan angkatan 2008 dan semua pihak yang turut membantu mendukung dan memberikan motivasi selama menjalankan pendidikan, penulis ucapkan terima kasih.

Terima kasih yang tak terhingga pada seluruh subyek penelitian ini, yaitu kepada pasien di UPT HIV RSUPNCM Jakarta yang telah dengan sukarela mengikuti seluruh rangkaian penelitian ini. Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi para penderita HIV/AIDS.

Kepada suamiku tercinta Suro Prayitno dan putraku tercinta Hidhir Nugrahdhi, terima kasih atas dukungan dan pengertiannya selama mengikuti pendidikan hingga selesainya tesis ini. Penulis menghaturkan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada orang tua yang dengan sabar memberikan dorongan, dukungan dan do'a untuk keberhasilan penulis menempuh pendidikan hingga selesainya tesis ini. Demikian pula terima kasih kami haturkan kepada mertua dan seluruh saudara yang juga turut memberikan dukungan kepada kami.

Penulis berharap agar Allah Yang Maha Kuasa berkenan membalas segala kebaikan seluruh pihak yang telah membantu. Semoga tesis ini memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu. Allah yang Maha Perkasa telah kami lihat dan saksikan seorang perkasa tiada mampu melakukan apapun setelah kau ambil keperkasaan darinya. Sungguh hanya milikMu keperkasaan itu. Kami lihat dan saksikan pula seorang cerdas dan berilmu tidak mengetahui siapa anaknya, bahkan namanya sendiri setelah kau ambil ilmu darinya. Sesungguhnya hanyalah Engkau pemilik ilmu pengetahuan. Allah ampunilah segala kekurangan dan kekhilafan saya dan jauhkan kesombongan dalam jiwaku walau hanya sedikit.

Jakarta, 31 Mei 2010

**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : Ingka Nilawardani
NPM : 0806419794
Program Studi : Ilmu Gizi
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

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

**Pengaruh Suplementasi Vitamin B₁₂ Terhadap Jumlah
CD4 Penderita HIV Di RSUPNCM Jakarta**

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

Dibuat di Jakarta

Pada tanggal 7 Juni 2010

Yang menyatakan



(Ingka Nilawardani)

ABSTRAK

Nama : Ingka Nilawardani
Program Studi : Ilmu Gizi, Kekhususan Ilmu Gizi Klinik
Judul : Pengaruh suplementasi vitamin B₁₂ terhadap jumlah CD4 penderita HIV di RSUPNKM Jakarta

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui suplementasi vitamin B₁₂ pada penderita HIV terhadap jumlah CD4, sehingga diharapkan dapat mencegah progresivitas penyakit HIV. Penelitian ini merupakan uji klinis tanpa pembandingan, terhadap 15 orang pasien HIV di poliklinik UPT HIV RSUPNKM Jakarta mulai satu february sampai dengan 20 april 2010. Subyek mendapat suplementasi vitamin B₁₂ (metilkobalamin) 1000 µg/hari, peroral, selama enam minggu. Data dikumpulkan meliputi data demografi (usia dan jenis kelamin), adanya hepatitis gastroenteritis dan infeksi akut selama penelitian, status gizi (indeks massa tubuh), analisis asupan zat gizi dengan metode *food record* 3 x24 jam dan FFQ semikuantitatif, kadar vitamin B₁₂ serum dan jumlah CD4. Analisis data menggunakan uji t berpasangan atau Wilcoxon dengan batas kemaknaan $p < 0,05$.

Sebanyak 15 subyek mengikuti penelitian sampai selesai. Setelah enam minggu perlakuan, didapatkan adanya peningkatan yang bermakna terhadap kadar vitamin B₁₂ serum awal $270,71 \pm 71,04$ pmol/L, pada akhir perlakuan $419,11 \pm 122,95$ pmol/L meningkat signifikan ($p > 0,001$). Terdapat 11 dari 15 subyek mengalami peningkatan jumlah CD4 pada akhir penelitian. Median jumlah CD4 subyek pada awal penelitian 143 (23 – 372) sel/µL dibandingkan dengan median pada akhir perlakuan 166 (18 – 428) /µL, didapatkan perubahan signifikan ($p = 0,031$). Uji korelasi Spearman, tidak menunjukkan korelasi bermakna antara perbedaan jumlah CD4 dengan perbedaan kadar vitamin B₁₂ serum ($r = -0,375$, $p = 0,168$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa, walaupun tidak terdapat korelasi pada perbedaan jumlah CD4 dan kadar vitamin B₁₂, namun suplementasi vitamin B₁₂ menggunakan metilkobalamin 1000 µg/hari, peroral, selama enam minggu pada penderita HIV dapat meningkatkan secara bermakna kadar vitamin B₁₂ serum dan terdapat perubahan bermakna jumlah CD4.

Kata Kunci: Vitamin B₁₂, jumlah CD4, HIV

ABSTRACT

Name : Ingka Nilawardani
Study Program: Ilmu Gizi, Kekhususan Ilmu Gizi Klinik
Title : Effect of vitamin B₁₂ supplementation on CD4 count of HIV patients at RSUPNKM Jakarta.

The aim of this study is to find the effect of Vitamin B₁₂ supplementation in HIV patients on the counts of CD4 so it would prevent the HIV progressivity in RSUPNKM Jakarta. It is an one-armed clinical trial in 15 HIV patients in UPT HIV RSUPNKM Jakarta. The subjects received vitamin B₁₂ (methylcobalamin) supplementation 1000 µg/day, per oral, for six weeks. The data was collected included demographic data (age and sex), the presence of hepatitis coinfection and gastroenteritis, and acute infection during nutritional status (body mass index), nutrition intake analysis with 3 x24 hours *food record* method and semiquantitative FFQ, the level of serum vitamin B₁₂ and CD4 counts. The study used paired t-test or Wilcoxon with significant value $p < 0,05$.

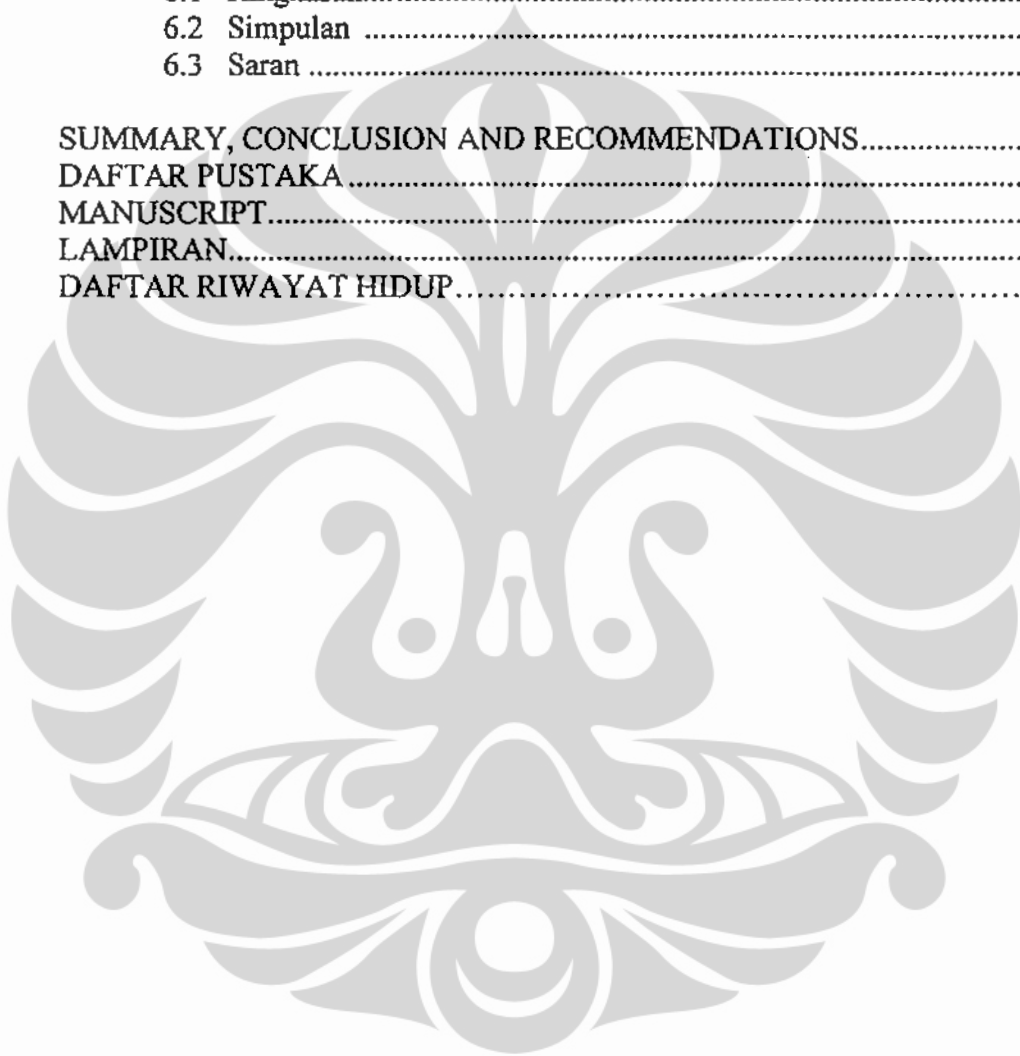
There were 15 subjects who completely participated. After six weeks of intervention, there as a significant increament of early serum Vitamin B₁₂ level which was $270,71 \pm 71,04$ pmol/L, and at the end of the intervention was $419,11 \pm 122,95$ pmol/L; increased significantly ($p > 0,001$). There were 11 of 15 subjects who had an increament at the end of the study. Early CD4 counts at the beginning of the study was 143 (23 – 372) cells/µL then changed significantly at the end of the study which was 166 (18 – 428) cells/µL, $p = 0,031$. Though there was no significant correlation in CD4 counts difference to serum vitamin B₁₂ level ($r = -0,375$, $p = 0,168$). It can be concluded that after six week intervention with vitamin B₁₂ supplementation in methycobalamin form 1000 µg/day, per oral, in HIV patients would significantly increase serum vitamin B₁₂ level and would significantly change CD4 counts, eventhough there was no correlation on CD4 difference and vitamin B₁₂ level difference.

Keywords : Vitamin B₁₂, CD4 counts, HIV

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH.....	vi
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Permasalahan.....	3
1.3. Hipotesis.....	3
1.4 Tujuan.....	4
1.5 Manfaat.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 HIV/AIDS.....	5
2.2 Vitamin B ₁₂	16
2.3 Peran vitamin B ₁₂ pada penderita HIV.....	25
2.4 Kerangka Teori.....	32
2.5 Kerangka Konsep.....	33
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	34
3.1 Rancangan Penelitian.....	34
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	34
3.3 Bahan Penelitian.....	34
3.4 Instrumen Pengumpulan Data.....	36
3.5 Cara Kerja.....	37
3.6 Identifikasi Variabel.....	42
3.7 Pengolahan, Analisis, Interpretasi, dan Penyajian Data.....	43
3.8 Batasan Operasional.....	44
3.9 Organisasi Penelitian.....	48
3.10 Kerangka Operasional.....	49
BAB 4 HASIL PENELITIAN.....	50
4.1 Karakteristik subyek penelitian.....	50
4.2 Status gizi.....	51
4.3 Asupan energi, protein dan vitamin B ₁₂	51

4.4 Parameter Penelitian	52
4.5 Korelasi perbedaan jumlah CD4 , perbedaan kadar vitamin B ₁₂ Dan perbedaan asupan vitamin B ₁₂	53
BAB 5 PEMBAHASAN.....	54
5.1 Keterbatasan yang mungkin terjadi pada pengumpulan data.....	54
5.2 Data hasil penelitian.....	57
BAB 6 RINGKASAN SIMPULAN DAN SARAN	63
6.1 Ringkasan.....	63
6.2 Simpulan	65
6.3 Saran	66
SUMMARY, CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS.....	68
DAFTAR PUSTAKA	72
MANUSCRIPT.....	77
LAMPIRAN.....	85
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	101



DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 2.1	Jenis kobalamin berdasarkan gugus yang terikat.....	16
Tabel 2.2	Kandungan vitamin B ₁₂ berbagai bahan makanan ($\mu\text{g}/100\text{ g}$).....	21
Tabel 2.3	Angka kecukupan gizi (AKG) yang dianjurkan untuk vitamin B ₁₂	21
Tabel 2.4	Kondisi yang sering menyebabkan defisiensi kobalamin.....	23
Tabel 2.5	Stadium perkembangan defisiensi vitamin B ₁₂	24
Tabel 2.6	Studi observasional vitamin B ₁₂ pada pasien HIV.....	29
Tabel 2.7	Penelitian intervensi suplementasi vitamin B ₁₂ pada pasien HIV....	31
Tabel 3.1	Variabel Indikator Matriks.....	43
Tabel 3.2	Klasifikasi Status Gizi Dewasa Asia-Pasifik.....	45
Tabel 3.3	Klasifikasi Asupan Energi.....	46
Tabel 3.4	Interpretasi Asupan Vitamin B ₁₂	47
Tabel 4.1	Sebaran Subyek Penelitian Menurut Usia dan Jenis Kelamin, Koinfeksi Hepatitis, Gastroenteritis Dan Infeksi Akut	50
Tabel 4.2	Sebaran status gizi subyek penelitian berdasarkan IMT sebelum dan sesudah perlakuan.....	51
Tabel 4.3	Kebutuhan, asupan dan proporsi asupan energi, dan protein serta persentase asupan protein dari asupan energi subyek penelitian berdasarkan Food Record 3 x 24 jam pada awal, dan akhir perlakuan.....	52
Tabel 4.4	Kebutuhan, asupan dan proporsi asupan vitamin B ₁₂ subyek penelitian berdasarkan FFQ Semikuantitatif pada awal, dan akhir perlakuan.....	52
Tabel 4.5	Perubahan kadar vitamin B ₁₂ sebelum dan sesudah perlakuan.....	53
Tabel 4.6	Perubahan Jumlah CD4 sebelum dan sesudah perlakuan.....	53
Tabel 4.7	Korelasi perbedaan jumlah CD4 dan perbedaan kadar vitamin B ₁₂ serta korelasi terhadap Perbedaan asupan vitamin B ₁₂ dari bahan makanan dan suplementasi.....	53

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.1	Struktur HIV.....	6
Gambar 2.2	Siklus hidup HIV.....	7
Gambar 2.3	Perjalanan alamiah infeksi HIV/AIDS.....	9
Gambar 2.4	Siklus malnutrisi dan infeksi pada HIV	12
Gambar 2.5	Hubungan infeksi HIV dengan defisiensi mikronutrien.....	13
Gambar 2.6	Struktur vitamin B12 (kobalamin).....	16
Gambar 2.7	Metabolisme vitamin B ₁₂	17
Gambar 2.8	Peran vitamin B ₁₂ sebagai koenzim metionin sintase.....	19
Gambar 2.9	Peranan vitamin B ₁₂ sebagai koenzim metilmalonil-KoA mutase..	20
Gambar 2.10	Grafik aktifitas inhibisi kobalamin terhadap integrase HIV.....	27




DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Keterangan Lolos Kaji Etik.....	85
Lampiran 2.....	86
- Formulir A1. Lembar Informasi Penelitian.....	86
- Formulir A2. Lembar Persetujuan.....	87
- Formulir A3. Lembar Data Karakteristik Subyek	88
- Formulir A4. Formulir Seleksi dan Riwayat Penyakit	89
Lampiran 3.....	90
- Formulir B1. Catatan Asupan Makanan (Food Recall 2x24 jam)	90
- Formulir B2. Penilaian Pola Asupan Makanan (FFQ Semikuantitatif) ..	91
- Formulir B3. Evaluasi konsumsi Suplemen dan Keluhan subyek	94
Lampiran 4.....	95
- Formulir C1. Data Antropometri BB, TB, IMT	95
- Formulir C2. Hasil Pemeriksaan Laboratorium	96
Lampiran 5. Prosedur Pemeriksaan Laboratorium	97
Lampiran 6. Contoh Menu Diet Seimbang Sehari.....	98
Lampiran 7. Tabel Data Dasar.....	99

DAFTAR SINGKATAN

AF	: Aktivitas Fisik
AIDS	: <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
AKG	: Angka Kecukupan Gizi
ART	: <i>Antiretroviral</i>
CD4	: <i>Cluster of Differentiation 4</i>
CD8	: <i>Cluster Of Differentiation 8</i>
CDC	: <i>Centers For Disease Control On Prevention</i>
DTT	: <i>Dithiothreitol</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
dsDNA	: <i>Double Stranded Deoxyribo Nucleic Acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Sorbent Assay</i>
FACS	: <i>Fluorescence Activated Cell Sorter</i>
FS	: Faktor Stres
FFQ	: <i>Food Frequency Questionnaire</i>
HCV	: virus hepatitis C
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
Gp	: Glycoprotein
IMT	: Indeks Massa Tubuh
IF	: <i>Intrinsic Factor /Faktor Intrinsik</i>
KET	: Kebutuhan Energi Total
KEB	: Kebutuhan Energi Basal
Kb	: <i>Kilobase</i>
MCV	: <i>Mean cell volume</i>
5 metil THF	: 5-Metil Tetrahidrofolat
NVP	: Nevirapin
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
OAT	: Obat Anti Tuberkulosis
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
Protein R	: <i>Protein Rapid Electrophoretic Mobility</i>



RDA	: <i>Recommend Dietary Allowance</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RNA	: <i>Ribo Nucleic Acid</i>
RTV	: Ritonavir
RSUPNCM	: Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo
Sel NK	: <i>Sel Natural Killer</i>
ssRNA	: <i>Single stranded Ribo Nucleic Acid</i>
SMS	: <i>Short Messaging Service</i>
SSP	: <i>Susunan Saraf Pusat</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for Social Science</i>
TC	: <i>Transcobalamin</i>
TC-I	: <i>Transcobalamin I</i>
TC-II	: <i>Transcobalamin II</i>
TC-III	: <i>Transcobalamin III</i>
THF	: <i>Tetrahidrofolat</i>
UNAIDS	: <i>United Nation Joint Program for HIV/AIDS</i>
UPT	: <i>Unit Pelayanan Terpadu</i>
URT	: <i>Ukuran Rumah Tangga</i>
WNPG	: <i>Widya Karya Nasional Pangan dan Gizi</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Penyakit infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) disebabkan virus HIV. Virus ini terutama menyerang dan merusak sel yang memiliki reseptor *cluster of differentiation 4* (CD4). Infeksi HIV menginduksi gangguan fungsi imun berat, ditandai dengan menurunnya sel CD4 dan kematian akibat infeksi oportunistik. Penurunan status imun berdasarkan jumlah CD4 yang rendah ini sesuai dengan progresivitas penyakit HIV. *Acquired immune deficiency syndrome* (AIDS) merupakan tahap akhir dari infeksi HIV, berupa kumpulan gejala atau penyakit akibat penurunan kekebalan tubuh.¹

Berdasarkan laporan *United Nation Joint Program for HIV/AIDS/ World Health Organization* (UNAIDS/WHO) tahun 2008 kasus epidemi HIV/AIDS di dunia sebanyak 36 juta orang, dan di Indonesia 270.000 orang.² Karakteristik penderita HIV/AIDS di Indonesia, 75% terjadi pada golongan usia produktif (19–49 tahun) dan laki-laki sekitar 75%.³ Penelitian Kendrastuti⁴ pada penderita HIV yang berobat ke Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo (RSUPNKM) dan belum mendapat terapi anti retroviral (ARV), sebagian besar adalah laki-laki, antara usia 20-40 tahun, dan 52,17% subyek dengan jumlah CD4 kategori II (CD4 200-500/ μ L) dan 39,13% subyek kategori III (CD4 <200).

Gangguan fungsi imun berat pada penderita HIV menyebabkan peningkatan risiko infeksi oportunistik, yang selanjutnya akan meningkatkan kebutuhan nutrisi dan akan menurunkan status nutrisi. Status nutrisi yang buruk meningkatkan stress oksidatif menstimulasi imunodefisiensi, replikasi HIV, beratnya infeksi oportunistik seperti gastroenteritis yang dapat mengganggu absorpsi zat gizi serta koinfeksi virus hepatitis selanjutnya dapat mempercepat progresivitas infeksi HIV. Penurunan status nutrisi ini berupa defisiensi makronutrien dan mikronutrien termasuk defisiensi vitamin B₁₂. Kadar vitamin B₁₂ serum rendah didapatkan pada penderita HIV. Kadar vitamin B₁₂ yang rendah juga didapatkan pada usia lebih dari 50 tahun.⁵ Defisiensi vitamin B₁₂

memperlihatkan gejala gangguan fungsi vitamin B₁₂ berupa gangguan hematopoiesis dan gangguan psikoneurologi.⁶

Paltiel dkk⁷ mendapatkan, kadar vitamin B₁₂ serum normal rendah pada 30,5 % penderita HIV. Hal tersebut berhubungan dengan rendahnya jumlah CD4 dan progresivitas HIV. Weinberg dkk⁸ meneliti peranan vitamin B₁₂ bentuk aktif, yaitu *Methylcobalamin* 1000 µg in vitro, selama dua minggu, dapat menghambat infeksi HIV-1 pada monosit dan limfosit manusia. Pada penelitian selanjutnya Weinberg⁹ mendapatkan vitamin B₁₂ dapat menginhibisi enzim integrase HIV dan menghambat integrasi *deoxyribo nucleic acid* (DNA) HIV ke dalam DNA sel biakan limfosit. Penelitian Kaiser dkk¹⁰, pada penderita HIV yang menerima suplementasi Vitamin B₁₂ 2.5 mg, bersama multimikronutrien lain, oral, dua kali sehari selama 12 minggu, meningkatkan jumlah CD4. Penelitian Remacha dkk¹¹ memberikan sianokobalamin 1000 µg intramuskular per minggu dan asam folat lima mg oral per hari, selama enam minggu, menurunkan bermakna kadar homosistein serum. Upaya memenuhi kebutuhan vitamin B₁₂ diharapkan dapat meningkatkan jumlah CD4, sehingga dapat meningkatkan status imun dan mengurangi progresivitas infeksi HIV. Penatalaksanaan penderita HIV/AIDS selain mendapat ARV, juga memerlukan asupan nutrisi yang adekuat termasuk asupan vitamin B₁₂ sehingga dapat memperbaiki kondisi kesehatan penderita. Penelitian suplementasi vitamin B₁₂ pada penderita HIV yang pernah dilakukan untuk melihat peningkatan CD4, umumnya bersama mikronutrien lain, sehingga perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui peranan suplementasi vitamin B₁₂ tunggal. Karakteristik asupan dan status nutrisi penderita HIV di Indonesia berbeda bila dibandingkan dengan negara lain, disamping itu penelitian yang pernah dilakukan adalah pemberian secara parenteral. Penelitian ini bermaksud mengetahui status vitamin B₁₂ serta pengaruh suplementasi vitamin B₁₂ oral, yang pada saat ini belum pernah dilakukan pada penderita HIV di Indonesia.⁴ Penelitian ini merupakan uji klinis suplementasi vitamin B₁₂ oral 1000 µg satu kali sehari terus menerus selama enam minggu disertai konseling gizi pada penderita HIV usia 20-49 tahun di Unit Pelayanan Terpadu (UPT) HIV RSUPNKM. Apakah setelah suplementasi tersebut dapat mengubah jumlah CD4 dan kadar vitamin B₁₂ serum?

1.2 Permasalahan

1.2.1 Identifikasi masalah

1. Prevalensi HIV di Indonesia masih tinggi, terutama pada laki-laki dan usia produktif.
2. Infeksi HIV menginduksi gangguan fungsi imun berat, ditandai dengan menurunnya sel CD4. Penurunan status imun ini sesuai dengan progresivitas penyakit HIV.
3. Terdapat perubahan status nutrisi pada penderita HIV, yaitu defisiensi makronutrien dan mikronutrien, termasuk defisiensi vitamin B₁₂.
4. Kadar vitamin B₁₂ yang rendah pada penderita HIV sesuai dengan jumlah CD4 yang rendah.
5. Asupan nutrisi yang adekuat merupakan salah satu faktor yang penting untuk meningkatkan kondisi kesehatan penderita HIV, termasuk asupan vitamin B₁₂ yang adekuat.
6. Saat ini belum ada penelitian pada penderita HIV di Indonesia tentang kadar vitamin B₁₂ serum, serta efek pemberian suplementasi vitamin B₁₂ tunggal secara oral terhadap jumlah CD4.

1.2.2 Perumusan masalah

Apakah setelah suplementasi vitamin B₁₂ oral sebanyak 1000 µg satu kali per hari terus menerus selama enam minggu disertai konseling gizi pada penderita HIV usia 20-49 tahun dapat mengubah jumlah CD4 dan kadar vitamin B₁₂ serum?

1.3 Hipotesis

1.3.1 Hipotesis Utama

Terdapat perubahan jumlah CD4 pada penderita HIV usia 20-49 tahun, setelah mendapat suplementasi vitamin B₁₂ 1000 µg oral satu kali per hari terus menerus selama enam minggu disertai konseling gizi.

1.3.2 Hipotesis tambahan

Terdapat perubahan kadar vitamin B₁₂ serum pada penderita HIV usia 20-49 tahun, setelah mendapat suplementasi vitamin B₁₂ 1000 µg oral satu kali per hari terus menerus selama enam minggu disertai konseling gizi.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan umum

Diketuainya pengaruh suplementasi vitamin B₁₂ terhadap peningkatan status imun, sehingga diharapkan dapat mencegah progresivitas penyakit HIV, dan meningkatkan kualitas hidup penderita HIV di UPT HIV RSUPNCM Jakarta.

1.4.2 Tujuan khusus

1. Diketuainya sebaran subyek penelitian menurut karakteristik usia, jenis kelamin, adanya koinfeksi hepatitis serta adanya gastroenteritis dan infeksi akut selama penelitian.
2. Diketuainya sebaran status gizi subyek penelitian berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) sebelum dan sesudah perlakuan.
3. Diketuainya sebaran kebutuhan, asupan yang terpenuhi dan proporsi asupan energi, dan protein dengan metoda *food record* 3 x 24 jam pada awal, dan akhir perlakuan.
4. Diketuainya sebaran kebutuhan, asupan yang terpenuhi dan proporsi asupan bahan makanan yang mengandung vitamin B₁₂, dengan metoda *Food Frequency Questionnaire* (FFQ) semikuantitatif pada awal perlakuan dan akhir perlakuan,
5. Diketuainya perubahan rerata kadar vitamin B₁₂ serum sebelum dan sesudah perlakuan.
6. Diketuainya perubahan rerata jumlah CD4 sebelum dan sesudah perlakuan.

1.5 Manfaat

1. Untuk subyek penelitian

Diharapkan dapat memberikan manfaat asupan vitamin B₁₂ sebagai bagian asupan nutrisi yang adekuat untuk meningkatkan status imun, mengendalikan progresivitas penyakit HIV, dan meningkatkan kualitas hidup penderita HIV.

2. Untuk institusi

Diharapkan dapat memberikan konfirmasi terhadap hasil penelitian terdahulu dan dapat dipakai sebagai landasan atau bahan rujukan bagi penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

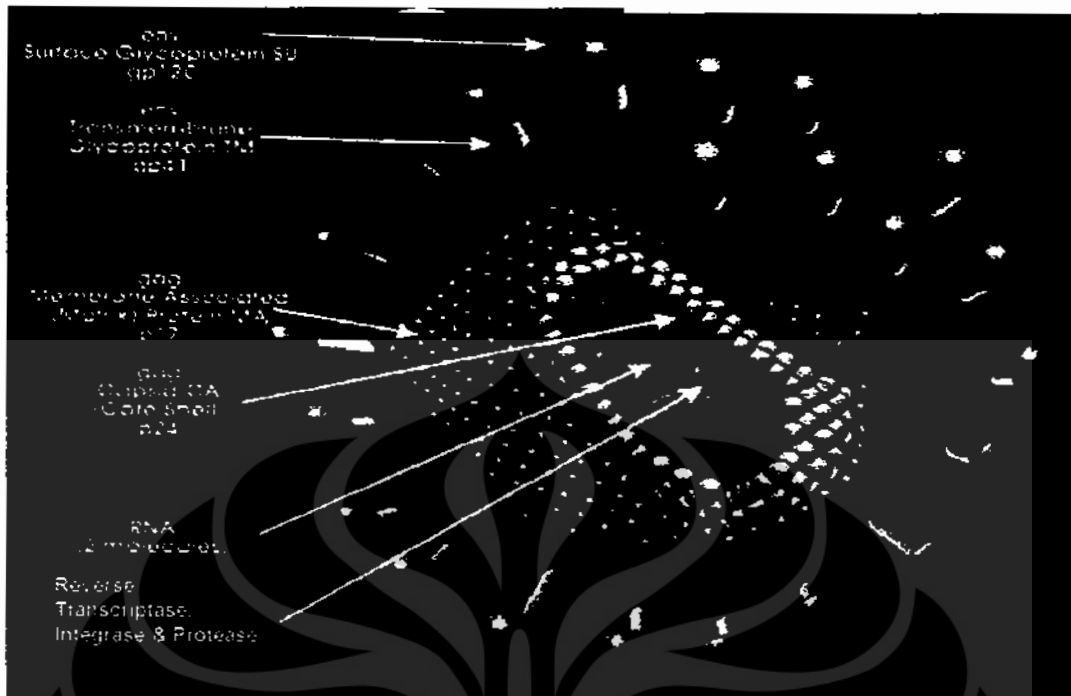
2.1 HIV/AIDS

Infeksi HIV menginduksi gangguan fungsi imun berat, yang ditandai dengan menurunnya sel CD4 dan dapat berakhir dengan kematian akibat infeksi oportunistik. AIDS merupakan tahap akhir dari infeksi HIV, berupa kumpulan gejala atau penyakit yang disebabkan oleh menurunnya kekebalan tubuh akibat infeksi HIV.^{1,3}

2.1.1 Etiologi

Virus HIV adalah virus sitopatik yang diklasifikasikan dalam famili *Retroviridae*, subfamili *Lentivirinae*, genus *Lentivirus*. Infeksi dari famili ini ditandai dengan sifat latennya dan waktu inkubasi yang lama, replikasi virus yang persisten serta melibatkan susunan saraf pusat (SSP). Ciri khas jenis retrovirus yaitu dikelilingi membran lipid, mempunyai kemampuan variasi genetik yang tinggi, dan mempunyai cara yang unik untuk replikasi.¹²

Berdasarkan strukturnya (gambar 2.1) HIV merupakan suatu virus *ribo nucleic acid* (RNA) bentuk sferis dengan diameter 1000 angstrom dan berat molekul 9,7 kilobase. Pemeriksaan dengan mikroskop elektron memperlihatkan bahwa HIV memiliki banyak tonjolan eksternal yang dibentuk oleh dua protein utama *envelope virus*, *glycoprotein* (gp) 120 di sebelah luar dan gp41 terletak di transmembran. Glikoprotein gp 120 memiliki afinitas tinggi terutama terhadap reseptor CD4 sehingga berperan pada awal interaksi dengan sel target. Sedangkan gp 41 berperan dalam proses internalisasi atau absorpsi dengan mempercepat *fusion* (peleburan) dari pejamu dan membran virus, selanjutnya membawa HIV masuk ke sel pejamu. Virus ini juga memiliki RNA dimer dibentuk dari 2 *single strand* dari RNA serta *matrix protein* berupa garis dari bagian dalam membran virus dan bisa memfasilitasi perjalanan HIV DNA masuk ke inti sel pejamu.¹²



Gambar 2.1: Struktur HIV

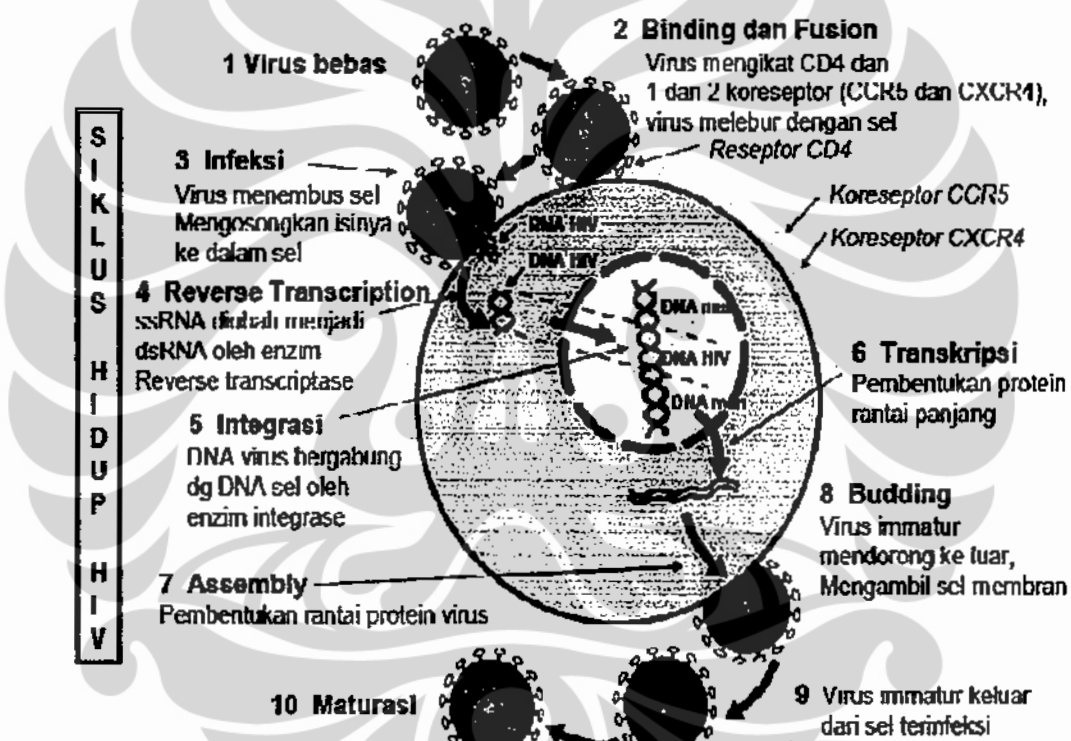
Sumber : Amado¹³

2.1.2 Patogenesis

Sel CD4 merupakan target utama infeksi HIV karena virus tersebut mempunyai afinitas terhadap molekul permukaan CD4. CD4 berfungsi mengoordinasikan sejumlah fungsi imunologis yang penting. Hilangnya fungsi tersebut menyebabkan gangguan respons imun yang progresif.^{1,14}

Virus hanya dapat bereplikasi dengan menggunakan sel pejamu. Siklus replikasi virus HIV (gambar 2.2) pada fase awal infeksi, dimulai dengan interaksi antara gp 120 yang terletak pada *envelope* HIV dengan CD4 permukaan sel pejamu. Selanjutnya gp 120 akan berikatan dengan koreseptor CCR5 dan CXCR4, yaitu kemokin utama pada infeksi HIV. Selanjutnya terjadi fusi antar membran yang diperantarai oleh gp 41. RNA virus kemudian masuk ke dalam sitoplasma. *Single Stranded Ribo Nucleic Acid* (ssRNA) HIV mengalami transkripsi menjadi *Double Stranded Deoxyribo Nucleic Acid* (dsDNA) dengan bantuan enzim *reverse transcriptase*. Penetrasi HIV DNA masuk ke dalam membran inti sel target dibantu oleh enzim integrase. Enzim integrase berinteraksi dengan DNA pejamu membentuk provirus HIV. Provirus HIV yang terbentuk

tersebut dalam keadaan tidak aktif selama beberapa tahun. Ekspresi gen virus terjadi melalui transkripsi provirus aktif oleh enzim polimerase sel pejamu menjadi RNA provirus yang akan keluar dari inti sel pejamu. RNA provirus tersebut mengalami translasi menghasilkan rantai panjang protein regulator HIV. Protein HIV akan dipotong oleh enzim protease menjadi protein individu. Protein individu HIV bergabung dengan RNA virus yang telah berduplikasi beserta nukleokapsid membentuk virion HIV baru. Virion HIV baru ini akan melepaskan diri dari sel pejamu dan mulai siklus baru, selanjutnya akan menginfeksi sel target lain, terutama CD4.¹⁵



Gambar 2.2: Siklus hidup HIV

Sumber : Gardner¹⁵

Antibodi di sirkulasi timbul dalam beberapa minggu setelah infeksi HIV, namun secara umum dapat dideteksi pertama kali setelah replikasi virus telah menurun sampai ke level *steady-state*. Antibodi ini umumnya memiliki aktifitas netralisasi yang kuat melawan infeksi virus, namun ternyata tidak dapat mematikan virus. Virus dapat menghindar dari netralisasi oleh antibodi dengan

melakukan adaptasi pada amplopnya.¹ Setelah terinfeksi HIV, sebagian penderita berkembang masuk tahap AIDS pada 3 tahun pertama. Sekitar 50% penderita HIV berkembang menjadi pasien AIDS sesudah 10 tahun, sesudah 13 tahun hampir semua orang yang terinfeksi HIV menunjukkan gejala AIDS, dan kemudian meninggal. Perjalanan penyakit tersebut menunjukkan gambaran penyakit yang kronis, sesuai dengan kerusakan sistem kekebalan tubuh yang juga bertahap.¹⁶

2.1.3 Penularan

HIV terdapat dalam saliva, air mata, cairan serebrospinal dan urin, tetapi cairan tersebut tidak terbukti berisiko menularkan infeksi karena kadarnya sangat rendah dan tidak ada mekanisme yang memfasilitasi untuk masuk ke dalam darah orang lain, kecuali jika terdapat luka.¹²

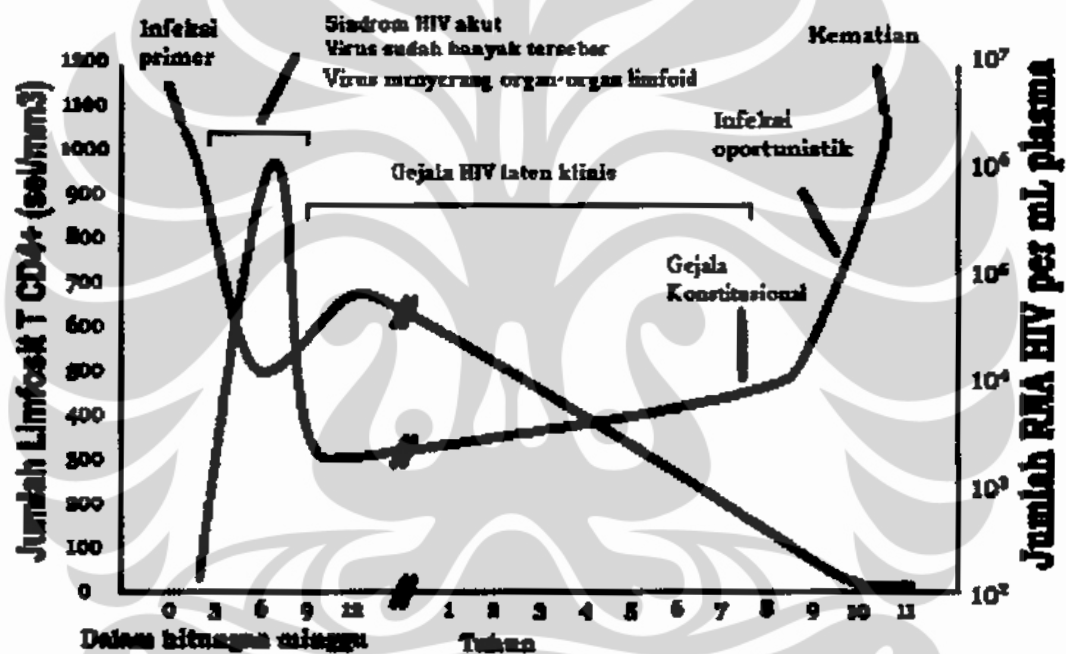
Cara penularan yang lazim adalah melalui hubungan seks yang tidak aman (tidak menggunakan kondom) dengan mitra seksual terinfeksi HIV, angka kejadian sampai 85%, selain itu melalui kontak dengan darah yang terinfeksi (tusukan jarum suntik, pemakaian jarum suntik secara bersama, dan produk darah yang terkontaminasi) dan penularan dari ibu ke bayi (selama kehamilan, persalinan dan sewaktu menyusui).^{1,12}

2.1.4 Gambaran Klinis

Perjalanan infeksi HIV ditandai dalam tiga tahap: penyakit primer akut, penyakit kronis asimtomatis dan penyakit kronis simtomatis (gambar 2.3).¹² Infeksi Primer (sindrom retroviral akut) terjadi setelah infeksi HIV. Virus HIV mula-mula bereplikasi dalam kelenjar limfe regional dan jumlah virus meningkat secara cepat di dalam plasma, lebih dari satu juta *copy/μl*. Setelah mencapai puncak *viremia*, jumlah virus atau *viral load* menurun bersamaan dengan berkembangnya respon imunitas seluler. Penyakit ini muncul dalam kurun waktu 3 bulan setelah infeksi. Penyakit ini menyerupai '*glandular fever*' like illness dengan ruam, demam, nyeri kepala, malaise dan limfadenopati luas.¹⁴

Selama masa infeksi asimtomatis replikasi HIV terus berlanjut, dan terjadi kerusakan sistem imun. Beberapa pasien mengalami limfadenopati generalisata persisten sejak terjadinya serokonversi (perubahan tes antibodi HIV

yang semula negatif menjadi positif).¹² Diare berulang dapat terjadi dan dapat menjadi masalah gangguan penyerapan zat gizi. Komplikasi kelainan kulit dapat terjadi seperti herpes zoster, folikulitis bakterial, folikulitis eosinofilik, moluskum contagiosum, dermatitis seboroik dan psoriasis. Kondisi yang berhubungan dengan aktivasi imunitas, seperti purpura trombositopeni idiopatik, poliomyositis, sindrom *Guillain-Barre* dan *Bell's palsy* dapat juga muncul pada stadium ini. Gejala konstitusional yang mungkin berkembang seperti demam, berkurangnya berat badan, kelelahan, nyeri otot, nyeri sendi dan nyeri kepala. Sinusitis bakterial merupakan manifestasi yang sering terjadi.¹⁴



Gambar 2.3 : Perjalanan alamiah infeksi HIV/AIDS

sumber : Fauci¹⁴

Penyakit stadium lanjut ditandai infeksi oportunistik yaitu infeksi oleh suatu penyakit yang berhubungan dengan penurunan imunitas yang serius. Infeksi oportunistik bermunculan pada keadaan penurunan jumlah limfosit T atau semakin rendahnya jumlah CD4 (<200 sel/ μ l). Pada tahun pertama epidemi AIDS, infeksi oportunistik menyebabkan banyak kesakitan dan kematian. Infeksi oportunistik jarang terjadi setelah mendapat terapi antiretroviral.^{1,12} Infeksi oportunistik yang sering ditemukan menyertai infeksi HIV antara lain:

1. Tuberkulosis dan infeksi bakterial lain (*Mycobacterium avium intraseuler*, *Lysteria monocytogen*, *Nocordia Asteroides*, *spesies streptococcus*). *Mycobacterium avium complex* adalah infeksi bakteri yang dapat menyebabkan demam, rasa sakit, masalah pada pencernaan, dan kehilangan berat badan.
2. *Pneumocystis carinii pneumonia* dan infeksi protozoa lain (*toxoplasma gondii*, *criptosporidiosis*, *microsporidiosis*, *isosporiasis*) yang dapat menyebabkan ensefalitis. Malaria umum terjadi pada beberapa daerah di Indonesia. Penyakit ini lebih umum dan lebih berat pada penderita HIV/AIDS.
3. Infeksi jamur seperti *candida species* menyebabkan kandidiasis (*thrush*) berupa infeksi jamur pada mulut, tenggorokan, atau vagina.
4. Infeksi Virus seperti sitomegalovirus dapat menyebabkan penyakit mata yang dapat menimbulkan kebutaan. Virus herpes simpleks dapat menyebabkan herpes pada mulut atau kelamin.¹²

Hampir sepertiga kematian penderita HIV berhubungan dengan penyakit hepatitis. Hal ini disebabkan antara lain oleh adanya koinfeksi virus hepatitis C (HCV). Pada konfeksi HCV dengan HIV, kadar HCV 10 kali lipat lebih tinggi dibandingkan infeksi HCV tanpa HIV dan terdapat progresivitas ke arah sirosis.¹⁵

Kecepatan perkembangan penyakit bervariasi antar individu, berkisar antara enam bulan hingga lebih 20 tahun. Waktu yang diperlukan untuk berkembang menjadi AIDS adalah sekitar 10 tahun, bila tanpa terapi antiretroviral. Dalam lima tahun, sekitar 30% penderita HIV dewasa akan berkembang menjadi AIDS kecuali bila diobati dengan ARV.¹²

2.1.5 Diagnosis HIV

2.5. Diagnosis HIV dan pemeriksaan penunjang lainnya.

Pemeriksaan adanya antibodi spesifik dapat dilakukan dengan rapid test, *enzyme linked sorbent assay* (ELISA) dan *Western Blot*. Sesuai dengan pedoman nasional, diagnosis HIV dapat ditegakkan dengan tiga jenis pemeriksaan *rapid test* yang berbeda atau dua jenis pemeriksaan *rapid test* yang berbeda dan satu pemeriksaan ELISA.^{1.12}

Kriteria diagnosis seseorang dinyatakan terinfeksi HIV apabila dengan pemeriksaan laboratorium terbukti terinfeksi HIV baik dengan metode pemeriksaan antibodi atau pemeriksaan untuk mendeteksi adanya virus dalam tubuh. Diagnosis AIDS untuk kepentingan surveilans ditegakkan apabila terdapat infeksi oportunistik atau CD4 kurang dari 200 sel/mm³.¹

2.1.6 Monitoring HIV

Perkembangan HIV dapat dipantau melalui jumlah CD4 dan viral load plasma. Kecepatan penurunan CD4 telah terbukti dapat dipakai sebagai petunjuk perkembangan penyakit AIDS. Jumlah CD4 menurun secara bertahap selama perjalanan penyakit. Kecepatan penurunannya dari waktu ke waktu rata-rata 100 sel/tahun. Jumlah CD4 lebih menggambarkan progresivitas AIDS dibandingkan dengan tingkat viral load, meskipun nilai prediktif viral load akan meningkat seiring dengan lama infeksi.¹

2.1.6.1 CD4

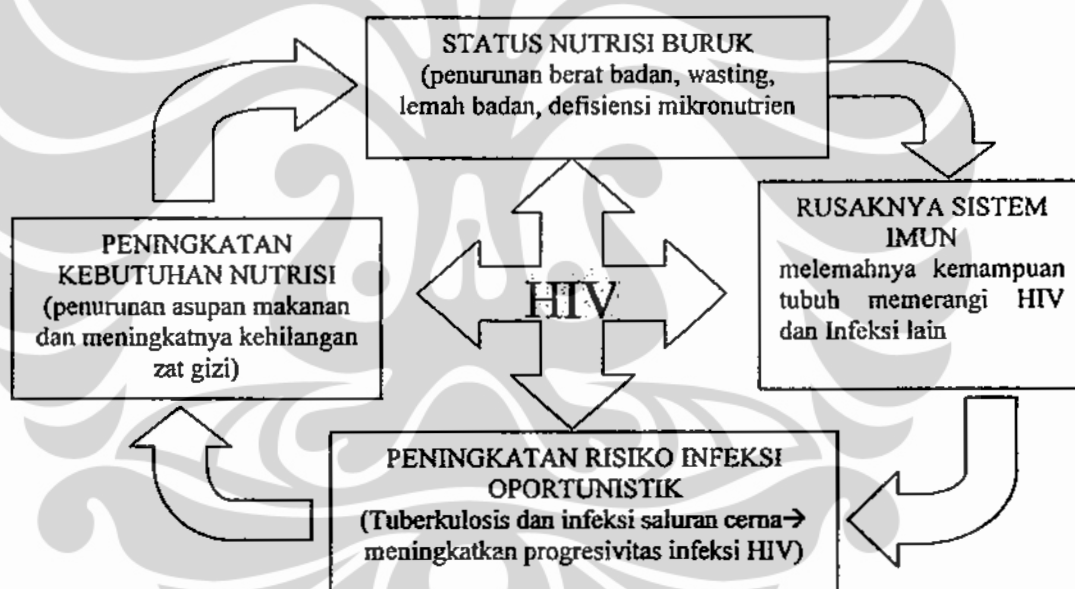
Pemeriksaan jumlah CD4 merupakan pemeriksaan standar untuk menilai prognosis progresivitas AIDS, dan untuk mengambil keputusan terapi ARV dan profilaksis terhadap penyebab infeksi oportunistik. Metode standar untuk menilai jumlah CD4 dengan tehnik *flow cytometry*. Nilai normal CD4 pada beberapa laboratorium antara 500 sampai 1400 sel/ mm³. Jumlah CD4 merupakan hasil refleksi dari tiga variabel, yaitu jumlah lekosit, persentase limfosit dan persentase CD4. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi jumlah CD4 adalah variasi tehnik analisis, variasi diurnal, infeksi akut, operasi besar, penggunaan kortikosteroid serta faktor lain seperti jenis kelamin, usia, kategori risiko, stress psikologi dan kehamilan.¹⁷

2.1.6.2 Viral Load

Kecepatan peningkatan *Viral load* (bukan jumlah absolut virus) dapat dipakai untuk memperkirakan perkembangan infeksi HIV. *Viral load* meningkat pada tiga tahun pertama setelah terjadi serokonversi. Setelah masa tersebut, perubahan *viral load* dapat dideteksi, sebagai petanda progresivitas penyakit.^{1,12}

2.2.7 Pengaruh HIV/AIDS terhadap status nutrisi

Infeksi HIV akan mempengaruhi status nutrisi makronutrien dan mikronutrien serta sistem imun penderita HIV. Perubahan status nutrisi tersebut disebabkan oleh berbagai faktor, seperti anoreksia, hipermetabolik, hiperkatabolik, infeksi kronis, demam, penurunan asupan makanan, mual, muntah, diare, malabsorpsi, peningkatan kebutuhan maupun kehilangan zat gizi, depresi, efek samping obat, bahkan radiasi dan kemoterapi. Perubahan status nutrisi tersebut berkaitan erat dengan progresivitas penyakit HIV. Status nutrisi yang buruk berefek pada kerusakan fungsi dan perkembangan sistem imun. Penurunan fungsi imun menyebabkan peningkatan risiko infeksi oportunistik pada penderita HIV, selanjutnya mempengaruhi kebutuhan nutrisi dan pada akhirnya memperburuk status nutrisi (gambar 2.4.)^{12,18}



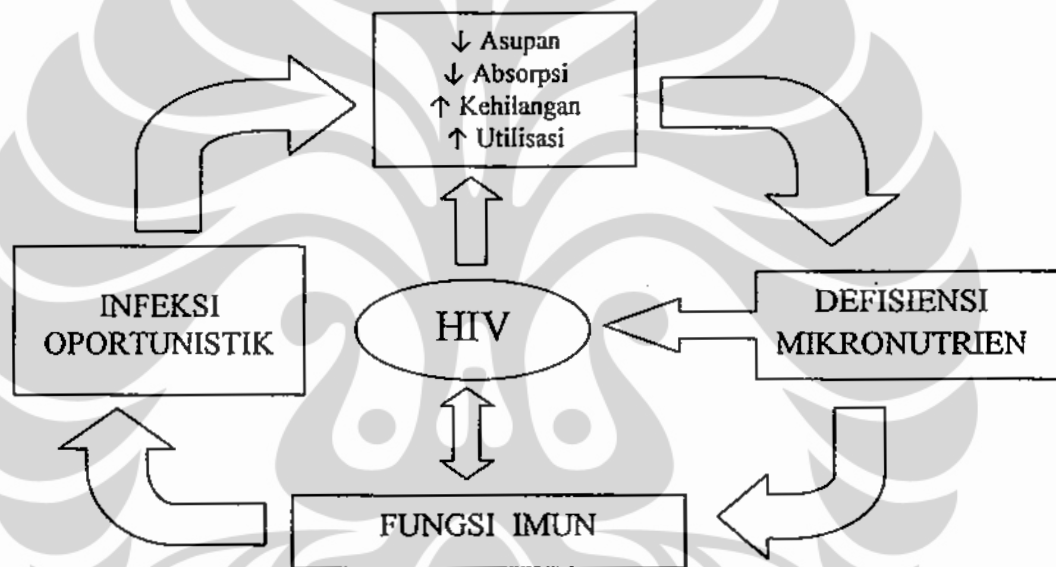
Gambar 2.4. Siklus malnutrisi dan infeksi pada HIV

Sumber: FANTA¹⁹

Terapi ARV dapat menimbulkan efek samping yang dapat mempengaruhi status nutrisi. Efek samping zidovudin dan nevirapin, umumnya menimbulkan kembung, mual, muntah dan nyeri abdomen pada awal terapi. Obat ARV yang dapat mengganggu fungsi hati terutama nevirapin dan efavirenz. Disamping itu terdapat ARV seperti stavudin yang mempengaruhi metabolisme lipid dan

menyebabkan lipodistrofi. Terapi ARV juga dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin antara lain seperti lamivudine dan nelvinavir.¹⁶

Masuknya HIV ke dalam tubuh selain memunculkan gejala juga memicu terjadinya perubahan biokimiawi nutrisi berupa kehilangan zat gizi dalam tubuh. HIV mempengaruhi makrofag, monosit, limfosit untuk mengeluarkan mediator kimiawi dan sitokin proinflamasi. Defisiensi mikronutrien telah terjadi pada awal infeksi HIV. Keadaan tersebut menyebabkan gangguan fungsi imun, sistem pertahanan antioksidan dan mempengaruhi replikasi virus serta transmisi dan progresivitas infeksi HIV termasuk infeksi oportunistik (Gambar 2.5.).^{12,18}



Gambar 2.5. Hubungan infeksi HIV dengan defisiensi mikronutrien, dimodifikasi.

Sumber: Buys¹⁸

2.1.8 Penatalaksanaan

2.1.8.1 Penatalaksanaan Umum

HIV/AIDS sampai saat ini memang belum dapat disembuhkan secara total. Namun, data selama delapan tahun terakhir menunjukkan bukti yang amat meyakinkan bahwa pengobatan dengan kombinasi beberapa obat ARV bermanfaat menurunkan morbiditas dan mortalitas dini akibat infeksi HIV. Orang dengan HIV / AIDS menjadi lebih sehat, dapat bekerja normal dan produktif.

Manfaat ARV dicapai melalui pulihnya sistem kekebalan akibat HIV dan pulihnya kerentanan penderita HIV terhadap infeksi oportunistik.^{1,12}

Waktu memulai terapi ARV harus dipertimbangkan dengan seksama karena obat ARV akan diberikan dalam jangka panjang. Obat ARV direkomendasikan pada semua pasien yang telah menunjukkan gejala sesuai kriteria diagnosis AIDS, atau menunjukkan gejala yang sangat berat, tanpa melihat jumlah CD4.¹² Rekomendasi WHO terakhir, terapi ARV dimulai pada seluruh penderita HIV dengan jumlah CD4 <350 sel/ μ L, terlepas dari bagaimana gejala klinik yang ada.²⁰ Saat ini regimen pengobatan ARV yang dianjurkan WHO adalah kombinasi dari 3 obat ARV. Terdapat beberapa regimen yang dapat dipergunakan dengan keunggulan dan kerugiannya masing-masing. Kombinasi obat antiretroviral lini pertama yang umumnya digunakan di Indonesia adalah kombinasi zidovudin, lamivudin, dengan nevirapin (NVP).^{1,14}

Prinsip dasar penatalaksanaan penderita HIV/AIDS adalah menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat HIV/AIDS, memperbaiki dan meningkatkan kualitas hidup penderita, mempertahankan serta memulihkan status imun penderita, serta menghambat replikasi HIV semaksimal mungkin dalam waktu yang lama. Secara umum, penatalaksanaan penderita HIV terdiri atas beberapa jenis, yaitu:

- a. Pengobatan untuk menekan replikasi virus HIV dengan obat ARV, seperti penghambat masuknya virus, penghambat *reverse transcriptase enzyme*, penghambat enzim protease.
- b. Pengobatan untuk mengatasi berbagai penyakit infeksi dan kanker yang menyertai infeksi HIV/AIDS, seperti jamur, tuberkulosis, hepatitis, toksoplasma, sarkoma kaposi, limfoma, serta kanker serviks.
- c. Pengobatan suportif yaitu terpenuhinya kebutuhan nutrisi pada penderita HIV melalui asupan makanan yang mempunyai nilai gizi yang memadai dan pengobatan pendukung lain seperti dukungan psikososial, dukungan agama, tidur yang cukup serta perlu menjaga kebersihan.

Dengan pengobatan yang lengkap tersebut, kejadian infeksi oportunistik amat berkurang, angka kematian dapat ditekan, dan harapan hidup lebih baik.¹

2.1.8.2 Penatalaksanaan Nutrisi pada penderita HIV/AIDS

Kurang kalori dan protein merupakan konsekuensi yang harus dihadapi penderita HIV akibat malabsorpsi dan inadkuatnya asupan nutrisi. Keadaan ini dapat menyebabkan gangguan sistem imun akibat menurunnya proliferasi dan sirkulasi limfosit T, fungsi fagosit, produksi sitokin dan ekskresi imunoglobulin yang akan mempercepat progresivitas menjadi AIDS.²¹

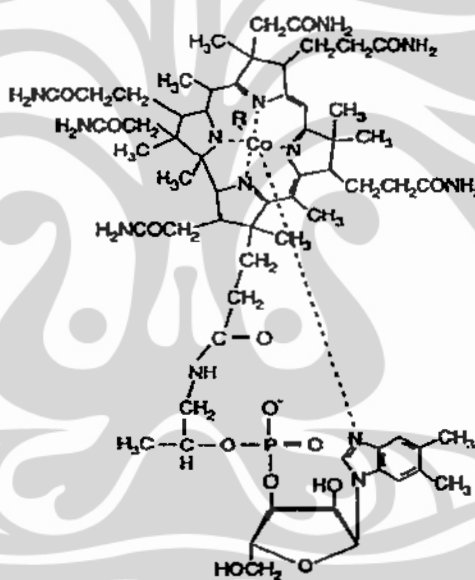
Kebutuhan energi pada penderita HIV meningkat, yaitu 1,3x *Basal Metabolic Rate* (BMR). Pemberian protein adalah sebanyak 1-1,5 g/kg BB/hari pada penderita HIV dan kebutuhan dapat meningkat mencapai 1,5-2g/kg BB/hari pada fase dengan infeksi oportunistik. Meskipun terdapat peningkatan kebutuhan protein, namun fungsi hati dan ginjal tetap harus diperhatikan. Bila terdapat penurunan fungsi salah satu atau kedua organ tersebut, maka pemberian protein harus dibatasi. Secara umum proposi makronutrien sebaiknya meliputi karbohidrat 50-60%, protein 15-20% (minimal 12 – 15% berdasarkan rekomendasi WHO pada daerah dengan sumberdaya terbatas) dan kebutuhan lemak dipenuhi sebanyak 20-30% total kalori. Kebutuhan mikronutrien seperti vitamin B₆, asam folat, vitamin B₁₂, vitamin C, tiamin, seng, selenium, kalsium, magnesium serta vitamin A, D E dan K, perlu dipenuhi melalui asupan makanan. WHO tidak merekomendasikan tambahan asupan mikronutrien melebihi dua kali *recommend dietary allowance* (RDA) atau angka kecukupan gizi (AKG). Defisiensi mikronutrien dapat terjadi pada penderita HIV dan dengan memperbaiki status mikronutrien tersebut dapat menghambat progresivitas penyakit. Penderita HIV/AIDS perlu mengkonsumsi makanan dengan gizi seimbang agar dapat meningkatkan kesehatan dan sistem pertahanannya, sehingga dapat mengoptimalkan kualitas hidupnya. Dengan asupan nutrisi yang baik dapat meningkatkan efektivitas dan kepatuhan ARV. Gizi seimbang adalah pola makan yang seimbang antar zat gizi yang diperoleh dari aneka ragam makanan sehingga dapat memenuhi kebutuhan zat gizi untuk hidup sehat, dan produktif.²¹

2.2 Vitamin B₁₂

2.2.1 Sifat Kimia Dan Struktur

Vitamin B₁₂ (kobalamin) adalah vitamin larut air, berupa kristal berwarna merah karena adanya kobalt. Vitamin B₁₂ dapat rusak oleh asam encer, alkali, cahaya, dan bahan pereduksi. Pada proses pemasakan, 70 % vitamin B₁₂ dapat di pertahankan.^{22,23}

Vitamin B₁₂ mempunyai struktur cincin yang kompleks (*cincin corrin*), di tengah cincin tersebut terdapat sebuah ion kobalt (Gambar 2.6).²⁴ Kobalt ini dapat membentuk ikatan dengan sebuah atom karbon pada gugus R. Gugus R ini dapat bervariasi sehingga menghasilkan beberapa bentuk vitamin B₁₂ (tabel 2.1). Hanya terdapat dua bentuk aktif kobalamin yaitu deoksiadenosilkobalmin dan metilkobalamin, keduanya berperan aktif sebagai koenzim.²³



Gambar 2.6. Struktur vitamin B₁₂ (kobalamin)

Sumber: Bender²⁵

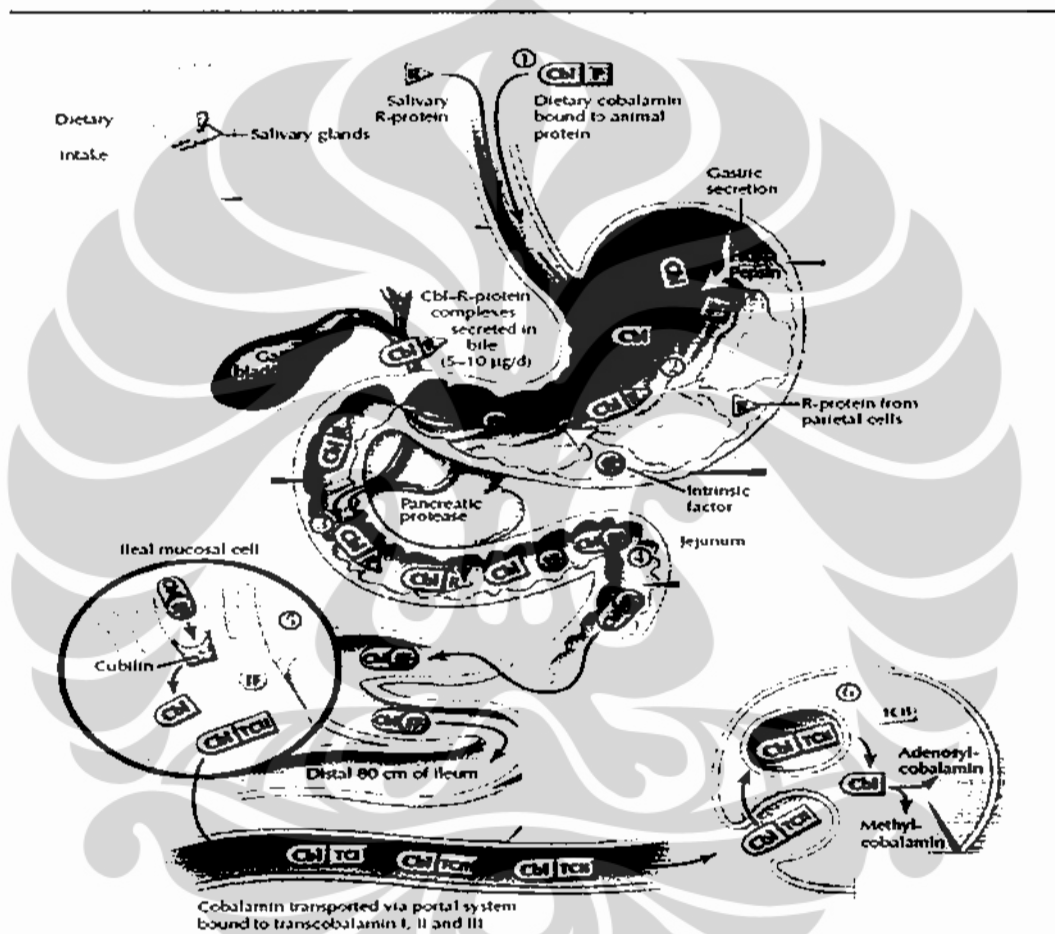
Tabel 2.1 Jenis kobalamin berdasarkan gugus yang terikat

Gugus yang terikat pada gugus R	Komponen vitamin B ₁₂ yang dihasilkan
-CN	Sianokobalamin
-OH	Hidroksilkobalamin
-H ₂ O	Aquokobalamin
-NO ₂	Nitrokobalamin
5,deoksiadenosil	Deoksiadenosilkobalamin
-CH ₃	Metilkobalamin

Sumber: Carmel²³

2.2.2 Metabolisme

Absorpsi aktif vitamin B₁₂ (gambar 2.7) memerlukan faktor intrinsik (IF). Kobalamin dibebaskan dari ikatannya dengan protein oleh cairan lambung (asam hidroklorida). Vitamin B₁₂ kemudian segera diikat oleh protein R (*rapid electrophoretic mobility*) dalam lambung. Vitamin B₁₂ dilepas dari protein R di dalam duodenum yang bersuasana alkali, oleh enzim-enzim protease pankreas terutama tripsin untuk segera diikat oleh IF.²⁶



Gambar 2.7. Metabolisme vitamin B₁₂

Sumber: Andrés²⁷

Faktor intrinsik merupakan suatu glikoprotein yang dihasilkan oleh sel parietal lambung dan diperlukan dalam proses absorpsi vitamin B₁₂. Kompleks vitamin B₁₂-IF ini dengan adanya ion kalsium, selanjutnya berikatan dengan reseptor *cubilin* pada membran mikrovili ileum dan diabsorpsi. Di dalam sel mukosa ileum vitamin B₁₂ dilepas dan dipindahkan ke protein lain yaitu *transcobalamin II* (TC-II) untuk kemudian dibawa ke hati. Selanjutnya

pengambilan vitamin B₁₂ ke dalam sitoplasma sel dan masuk ke dalam mitokondria.^{27,28}

Sekitar 1-2 % asupan vitamin B₁₂ dapat diabsorpsi secara pasif. Proses absorpsi, mulai dari konsumsi sampai vitamin B₁₂ ada di dalam vena porta memakan waktu 8-12 jam. Vitamin B₁₂ yang terikat pada *TC-II* kemudian dibawa ke jaringan tubuh dan masuk ke dalam sel melalui reseptor khusus.²⁶ Vitamin B₁₂ di darah terikat dengan salah satu dari tiga *transcobalamin* (TC), yaitu *transcobalamin I* (TC I), *TCII* (Holotranscobalamin) atau dengan *transcobalamin III* (TCIII). Transkobalamin mengandung protein R. *TCII* merupakan protein utama yang membawa kobalamin yang baru diabsorpsi ke jaringan sehingga vitamin B₁₂ dapat menjalankan fungsinya sebagai koenzim. Sekitar 20% kobalamin ditransportasikan oleh *TCII*. *TCIII* berfungsi pada penghantaran kobalamin dari jaringan perifer kembali ke hati. Lebih dari 80% kobalamin terikat dengan *TCI* (disebut juga *haptocorrin*). *TCI* berperan dalam bentuk simpanan vitamin B₁₂ di sirkulasi dan mencegah penggunaan vitamin oleh bakteri.²⁶

Tempat penyimpanan vitamin B₁₂ terutama di hati (~50%) , jumlah total penyimpanan pada tubuh omnivora sehat sebanyak 2-3 mg. Vitamin B₁₂ dalam jumlah kecil ditemukan pada otot, tulang, ginjal, jantung, otak dan limpa serta berada di sirkulasi darah bersama transkobalamin.²³

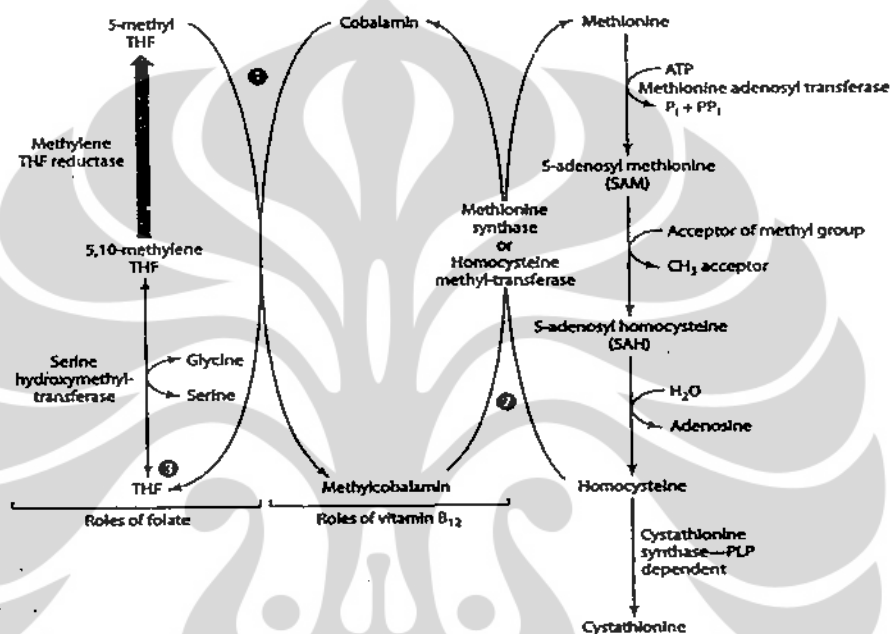
Vitamin B₁₂ dalam tubuh sebanyak 1,2-1,3 µg sehari diekskresi melalui feses dan urin. Vitamin B₁₂ yang terdapat di dalam cairan empedu dan sekresi saluran cerna lain disalurkan kembali melalui sirkulasi enterohepatik. Kobalamin disekresikan ke dalam empedu sekitar 1,4 µg (1.85 nmol) perhari. Dengan demikian, asalkan persediaan tubuh cukup dan kemampuan absorpsi tidak terganggu, maka simpanan vitamin B₁₂ dapat bertahan hingga sepuluh tahun.²³

2.2.3 Fungsi

Vitamin B₁₂ merupakan kofaktor dua jenis enzim pada manusia, metionin sintetase dan metilmelonil-KoA mutase (gambar 2.8 dan 2.9).^{23,26}

Reaksi metionin sintetase melibatkan asam folat. Kobalamin yang terikat dengan enzim metionin sintetase, mengambil gugus metil dari 5-metil

tetrahidrofolat (5-metil THF) sehingga membentuk tetrahidrofolat (THF) dan metilkobalamin. Metilkobalamin yang masih terikat dengan metionin sintetase, memberikan gugus metil ke homosistein, kemudian membentuk metionin serta membentuk kembali kobalamin. Gugus metil dari metionin tersebut juga diperlukan untuk pembentukan fosfatidilkolin, kreatin, metilasi neurotransmitter asetilkolin.



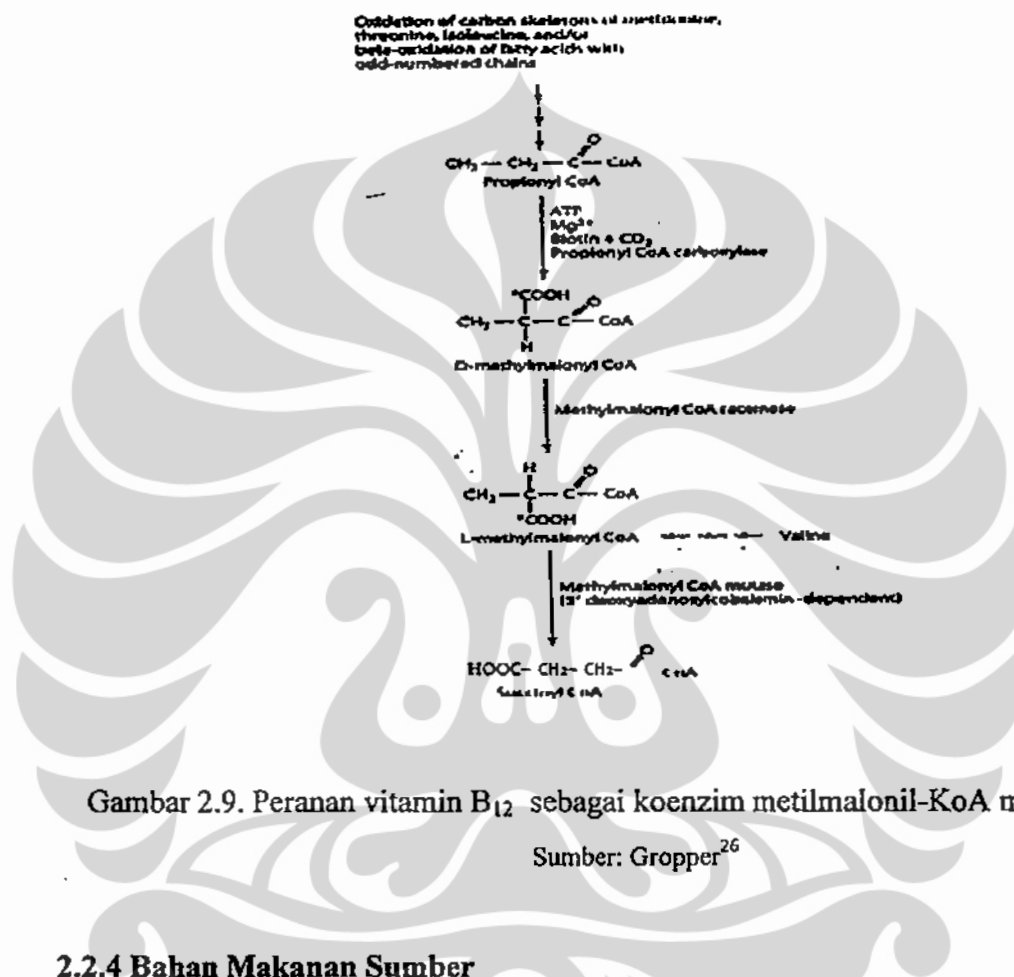
Gambar 2.8. Peran vitamin B₁₂ sebagai koenzim metionin sintase

Sumber: Gropper²⁶

THF harus diubah kembali menjadi 5-metil THF agar gugus metil dapat diberikan kembali kepada kobalamin. Gugus metil pada 5 metil-THF tidak dapat direoksidasi, sehingga pada kekurangan vitamin B₁₂, gugus metil pada 5 metil-THF tidak dapat dipindahkan ke vitamin B₁₂. Hal tersebut menyebabkan tidak tersedia cukup banyak THF bebas untuk melaksanakan reaksi yang secara normal diikutinya. Dengan demikian kekurangan vitamin B₁₂ menyebabkan penumpukan folat melalui mekanisme yang dikenal sebagai *methyl trap theory*.^{22, 24}

Reaksi metilmalonil-KoA mutase terjadi dalam mitokondria sel dan menggunakan deoksiadenosilkobalamin sebagai kofaktor. Reaksi ini mengubah metilmalonil-KoA menjadi suksinil KoA (gambar 2.9). Suksinil KoA berperan sebagai zat antara dalam siklus asam trikarboksilat. Reaksi-reaksi ini diperlukan

untuk degradasi asam propionat dan asam lemak rantai ganjil terutama dalam sistem saraf. Kekurangan Vitamin B₁₂ menyebabkan penumpukan metilmalonil-KoA dan peningkatan *methylmalonic acid* (MMA) serum. Hal tersebut menyebabkan gangguan pergantian selubung mielin saraf.²⁶



Gambar 2.9. Peranan vitamin B₁₂ sebagai koenzim metilmalonil-KoA mutase

Sumber: Gropper²⁶

2.2.4 Bahan Makanan Sumber

Semua vitamin B₁₂ alami diperoleh sebagai hasil sintesis mikroorganisme bakteri, fungi atau ganggang. Vitamin B₁₂ tidak dapat disintesis oleh tumbuhan tingkat tinggi. Sumber utama vitamin B₁₂ dari bahan makanan adalah protein hewani (tabel 2.2). Vitamin B₁₂ didapatkan dari hasil sintesis bakteri di dalam usus hewan, hati, ginjal, telur, ikan, keju, dan daging. Vitamin B₁₂ yang terjadi melalui sintesis bakteri pada manusia tidak diabsorpsi karena sintesis terjadi di dalam kolon.²⁶

Tabel 2.2 Kandungan vitamin B₁₂ berbagai bahan makanan (μg /100 gram)

Bahan makanan	(μg)	Bahan makanan	(μg)
Hati sapi	52,7	Keju	1,0
Hati ayam	27,9	Susu sapi segar	0,4
Ginjal	16,3	Sardin	14,4
Jantung	13,3	Ikan belanak	8,6
Daging sapi	1,4	Ikan bandeng	3,4
Ayam	0,4	Ikan tuna	3,0
Kuning telur	6,0	Ikan kembung	2,4
Tempe	1,7	Kerang	13,3

Sumber: Almatsier²⁹

2.2.5 Angka Kebutuhan

Angka kecukupan gizi yang dianjurkan untuk vitamin B₁₂ berdasarkan Widya Karya Nasional Pangan dan Gizi (WNPG) 2004 (Tabel 2.3).³⁰

Tabel 2.3 Angka kecukupan gizi (AKG) yang dianjurkan untuk vitamin B₁₂

Golongan Umur	AKG (μg)	Golongan Umur	AKG (μg)
Pria:		Wanita:	
10-12 th	1,8	10-12 th	1,8
13-15 th	2,4	13-15 th	2,4
16-19 th	2,4	16-19 th	2,4
20-45 th	2,4	20-45 th	2,4
46-59 th	2,4	46-59 th	2,4
≥ 60 th	2,4	≥ 60 th	2,4

Sumber: WNPG³⁰

2.2.6 Penilaian Status Vitamin B₁₂

Penilaian status vitamin B₁₂ (kobalamin) dapat dilakukan melalui beberapa cara, yaitu dengan menilai asupan makanan yang mengandung vitamin B₁₂ dan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium utama untuk menilai status vitamin B₁₂ adalah dengan mengukur kadar kobalamin serum.²⁶

2.2.6.1 Vitamin B₁₂ Serum

Kadar kobalamin (vitamin B₁₂) serum lebih stabil dan menggambarkan penyimpanan jangka panjang dibandingkan cara lain. Konsentrasi vitamin B₁₂ serum, termasuk kobalamin yang terikat pada TCI, TCII dan TCIII merupakan cara yang sering digunakan untuk menggambarkan asupan dan simpanan vitamin B₁₂. Berdasarkan metode *radioimmunoassay*, konsentrasi dalam serum rendah,

yaitu < 150 pmol/L menunjukkan keadaan defisiensi. Namun pemeriksaan vitamin B₁₂ serum memiliki sensitifitas yang rendah. Pada penderita dengan gejala defisiensi vitamin B₁₂ sensitifitas kadar serum tersebut berkisar 58% hingga 78%.^{26,31}

2.2.6.2 Pemeriksaan lain

Seseorang dengan konsentrasi vitamin B₁₂ serum normal rendah (150-300 pmol/L atau 140-410 pg/mL), dapat memiliki kelainan dalam fungsi biokimianya. Abnormalitas biokimia, ditandai oleh kadar kobalamin serum yang rendah, peningkatan kadar MMA dan homosistein serum.³¹ Pada keadaan tersebut suplementasi kobalamin dapat memberikan respon perbaikan nilai pemeriksaan biokimia. Defisiensi kobalamin subklinis merupakan bentuk yang sering terdapat pada pasien dengan defisiensi kobalamin, namun pasien ini tidak memperlihatkan gejala klinis.²⁶

Metode yang lebih sensitif untuk skrining defisiensi vitamin B₁₂ adalah pengukuran nilai fungsi biokimianya yaitu pemeriksaan kadar MMA dan homosistein serum. Pada studi besar didapatkan sensitivitas pemeriksaan MMA dan homosistein serum untuk diagnosis defisiensi vitamin B₁₂ adalah 99,8%.³¹

Pemeriksaan lain yang digunakan adalah *Schilling test*, yang digunakan untuk melihat adakah gangguan absorpsi berhubungan dengan insufisiensi IF. Pada *Schilling test* diberikan vitamin B₁₂ radioaktif secara oral, dan diukur ekskresinya di urin dalam beberapa variasi waktu. Ekskresinya diurin kurang dari normal menunjukkan adanya gangguan absorpsi.^{26,31}

2.2.7 Defisiensi

Kekurangan vitamin B₁₂ jarang terjadi karena kekurangan dalam makanan, tetapi sebagian besar sebagai akibat penyakit saluran cerna atau gangguan absorpsi dan transportasi.^{24,26} Diagnosis defisiensi vitamin B₁₂ berdasarkan pengukuran kadar serum vitamin B₁₂, tetapi sekitar 50% pasien dengan subklinis defisiensi vitamin B₁₂ mempunyai kadar vitamin B₁₂ normal.^{23,31}

2.2.7.1 Gejala Dan Penyebab

Kekurangan vitamin B₁₂ menimbulkan dua jenis sindroma. Sindroma pertama yaitu gangguan sintesis DNA menyebabkan gangguan perkembangbiakan sel-sel, terutama sel-sel yang cepat membelah. Sel-sel membesar (megaloblastosis), terutama prekursor sel-sel darah dalam sumsum tulang, dan sel-sel penyerap pada permukaan usus. Megaloblastosis menyebabkan anemia megaloblastik, glositis, serta gangguan saluran cerna berupa gangguan absorpsi dan rasa lemah.^{23, 26,31}

Sindroma kedua berupa gangguan saraf yang menunjukkan degenerasi otak, saraf mata, tulang belakang dan perifer. Gejalanya adalah mati rasa, parestesi, kaki terasa panas, kaku dan rasa lemah pada kaki. Beberapa kondisi yang dapat menyebabkan defisiensi kobalamin tercantum dalam tabel 2.4 di bawah ini.²³

Tabel 2.4 Kondisi yang sering menyebabkan defisiensi kobalamin

Penyebab utama defisiensi	Kondisi atau penyakit
Asupan yang tidak adekuat	Vegan Bayi dari ibu yang vegan Pembatasan asupan jangka panjang (contoh diet <i>phenylketonuria</i>)
Malabsorpsi gastrointestinal	Malabsorpsi kobalamin bebas, pada : - Anemia perniosa (akibat herediter atau didapat) - Total gastrektomi - Parsial gastrektomi (30% kasus) - Bakteri tumbuh lampau di usus halus - Infestasi parasit (contoh: <i>Diphyllobothrium latum</i>) Malabsorpsi terbatas terhadap kobalamin yang terikat makanan: - Gastritis atrofi - Parsial gastrektomi (> 50% kasus) - Pembedahan lambung lainnya (<i>gastric stapling</i> , vagotomi) - Inhibitor sekresi asam lambung (contoh omeprazol, ranitidine, simetidin)
Kelainan Metabolik	Didapat : Toksisitas <i>nitrous oxide</i> Hereditas : Defisiensi Transkobalamin II

Sumber: Carmel²³

Stadium perkembangan defisiensi vitamin B₁₂ terdiri dari empat tingkat (tabel 2.5). Stadium pertama adalah *negative vitamin B₁₂ balance*, dimana hanya terdapat penurunan holo TCII. Pada awal defisiensi vitamin B₁₂, jumlah vitamin B₁₂ yang dapat berikatan dengan transport protein TCII berkurang, namun tidak didapatkan adanya penurunan kadar kobalamin serum. Stadium kedua disebut *vitamin B₁₂ depletion*, dengan kobalamin serum rendah sampai normal. Stadium

ketiga dinamakan sebagai *vitamin B₁₂ deficient erythropoiesis*, didapatkan kobalamin serum yang rendah, peningkatan kadar MMA dan homosistein serum (MMA >270 nmol/L dan homosistein >15 µmol/L). Stadium ke empat atau disebut *vitamin B₁₂ deficiency anemia*, terdapat gejala klinis yang nyata yaitu gangguan sistem hematopoetik dan sistem syaraf.^{23,31}

Tabel 2.5 Stadium perkembangan defisiensi vitamin B₁₂

Pemeriksaan	Normal	<i>negative vitamin B₁₂ balance</i>	<i>vitamin B₁₂ depletion</i>	<i>vitamin B₁₂ deficient erythropoiesis</i>	<i>vitamin B₁₂ deficiency anemia</i>
*HoloTCII (pmol/L)	> 37	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah
*TCII % saturasi	> 5%	< 4%	< 4%	< 4%	< 4%
* <i>Deoxyuridin suppression</i>	Normal	Normal	Normal	Abnormal	Abnormal
*Hipersegmentasi	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Ada	Ada
* <i>Total B₁₂ binding capacity</i> % saturasi	> 15%	> 15%	> 15%	< 15%	< 10%
* <i>Red blood cell folate</i> (nmol/L)	> 363	> 363	> 363	< 317	< 227
*Jumlah eritrosit	Normal	Normal	Normal	Normal	<i>macro-ovalocytic</i>
* <i>Mean cell volume</i> (MCV)	Normal	Normal	Normal	Normal	Meningkat
*Hemoglobin	Normal	Normal	Normal	Normal	Rendah
*TC II	Normal	Normal	Normal	Meningkat	Meningkat
* <i>Methylmalonic acid</i>	Normal	Normal	Normal	Tinggi	Tinggi
*Homosistein	Normal	Normal	Normal	Tinggi	Tinggi
*Kerusakan myelin	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak jelas	Sering ada

Sumber: Gibson³¹

2.2.7.2 Penatalaksanaan

Penderita yang tidak dapat mengabsorpsi kobalamin bebas seperti pada anemia pernisiiosa, umumnya diberikan secara parenteral menggunakan sianokobalamin 500 µg sampai 1000 µg setiap satu minggu. Telah lama diketahui bahwa pada penderita anemia pernisiiosa memberikan respon pada pemberian oral dengan dosis tinggi. Pada pemberian kobalamin dosis tinggi, sebesar 1% akan diabsorpsi secara pasif, sehingga dapat mencapai jumlah vitamin B₁₂ yang diperlukan.^{23,32}

Pada penelitian suplementasi kobalamin sebaiknya diberikan secara parenteral. Jika suplementasi kobalamin secara oral dosis 1000 µg per hari sebaiknya diberikan terus menerus, minimal empat minggu. Pemberian parenteral atau oral dosis tinggi tersebut disarankan karena gangguan absorpsi tidak dapat

diketahui pasti. Pemberian.³³ Tidak diketahui adanya gangguan karena kelebihan vitamin B₁₂. Alergi dapat timbul, terutama pada pemberian melalui parenteral.^{23,26}

2.3 Peran vitamin B₁₂ pada penderita HIV

Vitamin B₁₂ merupakan salah satu mikronutrien yang dapat mengalami defisiensi pada penderita HIV.³⁴ Penelitian Beach dkk³⁵ mempelajari bahwa defisiensi vitamin B₁₂ berkaitan dengan adanya gangguan neurologis, neuropsikologis, fungsi kognitif, anemia megaloblastik dan toksisitas obat serta progresivitas infeksi HIV.

Seperti halnya defisiensi zat gizi lain pada penderita HIV, maka defisiensi vitamin B₁₂ dapat disebabkan oleh asupan yang kurang, ataupun karena malabsorpsi, akibat inflamasi di ileum. Penelitian Harriman dkk³⁶ mendapatkan hasil biopsi duodenum berupa gambaran inflamasi dan atrofi villi usus pada seluruh subyek, baik dengan kadar vitamin B₁₂ serum rendah maupun pada subyek dengan kadar vitamin B₁₂ serum normal.

Penelitian oleh Herbert dkk³⁷ mengukur kadar holoTCII untuk melihat adanya deplesi vitamin B₁₂. Herbert mendapatkan 79 dari 95 subyek dengan deplesi vitamin B₁₂ mempunyai kadar vitamin B₁₂ serum normal. Deplesi vitamin B₁₂ ditemukan pada penderita HIV dengan kadar vitamin B₁₂ serum antara 372-558 pmol/L. Penelitian ini melihat adanya defisiensi vitamin B₁₂ pada penderita HIV, yang berkaitan dengan berkurangnya absorpsi vitamin B₁₂ oleh karena virus HIV menyerang mukosa lambung dan atau akibat infeksi oportunistik terhadap usus halus. Hal ini sesuai dengan berkembangnya stadium deplesi berkaitan dengan kerusakan sistem transport vitamin B₁₂ oleh infeksi atau proses penyakit sistemik. Selain itu Herbert menyatakan bahwa, virus HIV menyebabkan berkurangnya reseptor TCII di permukaan sel, sehingga mengurangi kemampuan ambilan vitamin B₁₂ ke dalam sel.

Peranan penting vitamin B₁₂ dalam sistem imun yang diteliti oleh Tamura dkk³⁸ adalah terhadap respon peningkatan proliferasi sel T dan sintesis immunoglobulin oleh sel B. Telah diketahui bahwa defisiensi vitamin B₁₂ menekan respon perlindungan terhadap infeksi virus dan bakteri. Suatu penelitian mempelajari bahwa pasien anemia dengan defisiensi vitamin B₁₂ menunjukkan

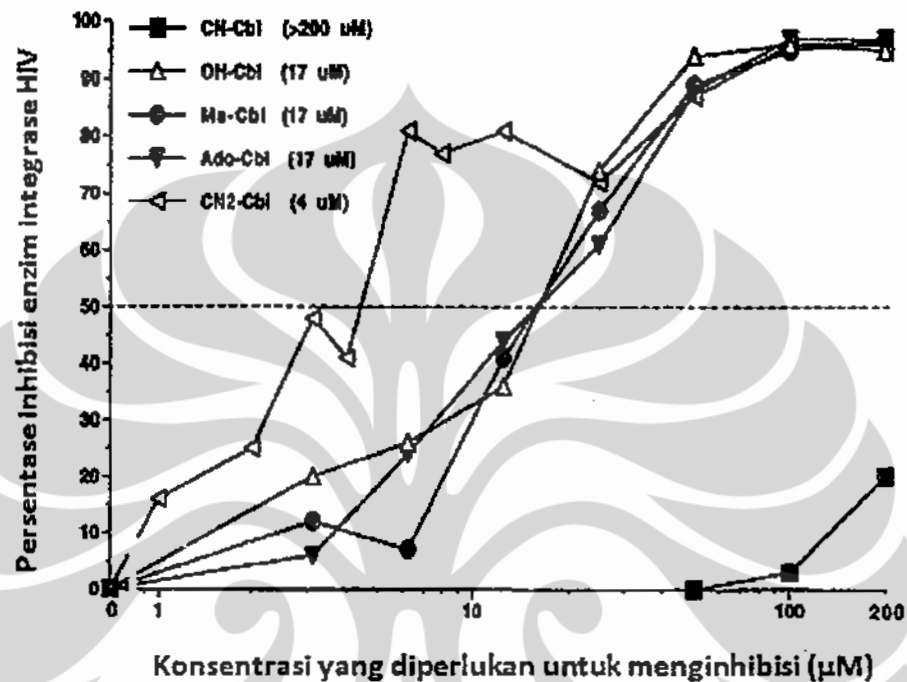
adanya penurunan signifikan jumlah sel CD8 dan penurunan aktifitas sel NK. Penderita anemia tersebut setelah dua minggu mendapat metilkobalamin, terdapat respon perbaikan yaitu peningkatan jumlah CD8 dan aktifitas sel NK.

Vitamin B₁₂ turut berperan dalam fungsi imun penderita HIV. Berdasarkan beberapa penelitian (tabel 2.6) seperti penelitian oleh Paltiel dkk⁷, Remacha dkk¹¹, Harriman dkk³⁶, Rule dkk³⁹, Tang dkk⁴⁰, dan Hepburn dkk⁴¹, ditemukan adanya kadar vitamin B₁₂ serum yang rendah terdapat pada 10% sampai 30% penderita HIV dan berhubungan bermakna dengan progresivitas menuju AIDS (tabel 2.7). Tang dkk⁴⁰, memantau 310 orang dengan HIV seropositif, didapatkan hubungan bermakna antara kadar , vitamin B₁₂ terhadap risiko progresivitas HIV, tetapi tidak terdapat hubungan bermakna dengan vitamin B6, dan asam folat. Penelitian Balt dkk⁴² mendapatkan hasil yang berlawanan yaitu tidak ada hubungan yang signifikan antara defisiensi vitamin B₁₂ dengan perjalanan penyakit HIV.

Penderita HIV dengan kadar homosistein yang tinggi, meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang akan mengaktifkan *nuclear factor kappa beta* (NF- κ B) dan selanjutnya meningkatkan replikasi HIV, hal tersebut diteliti oleh Muller dkk.⁴³ Kadar homosistein serum dapat meningkat pada kadar vitamin B₁₂ serum yang rendah. Penelitian Remacha dkk¹¹ memberikan sianokobalamin 1000 μ g intramuskular per minggu dan asam folat 5 mg oral per hari, selama 6 minggu, memperbaiki fungsi biokimia vitamin B₁₂ berdasarkan penurunan bermakna kadar homosistein serum. Hasil penelitian tersebut mendapatkan kesimpulan bahwa homosistein serum berguna untuk mendeteksi penderita infeksi HIV dengan defisiensi B₁₂ dan dapat memantau hasil suplementasi. Suplementasi vitamin B₁₂ dan asam folat memberikan respon perbaikan berupa penurunan kadar homosistein serum.

Weinberg dkk,⁸ meneliti peranan *Methylcobalamin* 1000 μ g in vitro, selama dua minggu, dapat menghambat infeksi HIV-1 pada monosit dan limfosit manusia. Pada penelitian tersebut Weinberg dkk⁸ tidak melihat adanya peranan kobalamin terhadap enzim protease HIV. Weinberg dkk⁹ melakukan penelitian in vitro lebih lanjut, didapatkan adanya peranan kobalamin untuk menginhibisi aktifitas dengan rekombinan integrase HIV. Grafik di bawah ini memperlihatkan

peranan hidroskobalamin, metilkobalamin dan adenosilkobalamin (tetapi tidak pada sianokobalamin) dalam konsentrasi yang diperlukan untuk menghambat integrasi HIV dengan persentase inhibisi. Selanjutnya eksperimen pada biakan monosit dan limfosit menunjukkan bahwa hidroskobalamin dapat menghambat integrasi DNA HIV ke dalam DNA sel.



Gambar 2.10 Grafik aktifitas inhibisi kobalamin terhadap integrase HIV

Sumber: Weinberg⁹

Asupan vitamin B₁₂ yang memadai, baik melalui bahan makanan maupun suplementasi dapat meningkatkan daya tahan penderita HIV. Penelitian oleh Brennan dkk⁴⁴ memberikan sianokobalamin 600 ug oral per hari selama 8 minggu dapat memperbaiki gejala depresi, gangguan kognitif, neuropati, dan gastrointestinal. Penelitian intervensi oleh Kaiser dkk¹⁰ menunjukkan pemberian vitamin B₁₂ bersamaan dengan multivitamin dan multimineral lain secara oral menggunakan dosis rendah 2,5 µg sampai 50 µg.dapat meningkatkan kadar vitamin B₁₂ serum, jumlah CD4 penderita HIV, menurunkan progresivitas infeksi HIV serta memperbaiki gejala defisiensi vitamin B₁₂ lainnya. Beberapa penelitian

intervensi suplementasi vitamin B₁₂ dapat dilihat pada tabel 2.7 Penelitian yang memberikan suplementasi vitamin B₁₂ tunggal dosis tinggi diperlukan untuk melihat peranannya terhadap jumlah CD4 penderita HIV yang diharapkan dapat meningkatkan pertahanan penderita HIV, menghambat progresivitas infeksi HIV serta dapat meningkatkan kualitas hidup penderita HIV.^{11,44}



Tabel 2.6 Studi observasional vitamin B₁₂ pada pasien HIV.

Peneliti, tahun	Disain	Subyek/ sampel	Hasil dan kesimpulan
Beach RS dkk ³⁵	Kohort	Subyek 12 Penderita HIV dan serum vitamin B ₁₂ normal, 28 Penderita HIV dengan serum vitamin B ₁₂ rendah, dan 11 orang HIV negatif dengan serum vitamin B ₁₂ normal dikaitkan dengan skor visuospasial	Defisiensi vitamin B ₁₂ merupakan kofaktor gangguan kognitif pada penderita HIV
Hartman dkk ³⁶	Kohort	Subyek 11 pasien AIDS, dilihat kadar serum B ₁₂ , tes Schilling, biopsi duodenum	Tiga orang dengan serum B ₁₂ rendah, dan test Schilling abnormal, sisanya serum B12 normal dengan tes Schilling abnormal. Seluruh hasil biopsi duodenum <i>chronic inflammation with atrophy villi</i> . Malabsorpsi vitamin B ₁₂ dapat terjadi pada pasien AIDS dan merupakan manifestasi awal infeksi HIV.
Rule SAJ dkk ³⁹	Kohort	Membandingkan vitamin B ₁₂ serum pada 218 orang HIV seropositif dibandingkan kontrol 61 homoseksual seronegatif	Kadar vitamin B ₁₂ serum subnormal pada infeksi HIV timbul pada stadium awal HIV. Vitamin B12 serum rendah dapat membantu prediksi kecepatan progresivitas penyakit HIV.
Patiel O dkk ⁷	Studi potong lintang	Subyek 200 orang terinfeksi HIV dipantau kadar serum B ₁₂ , jumlah CD4, homositstein serum dan tes Schilling	Penderita HIV dengan jumlah CD4 rendah memiliki kadar kobalamin serum rendah sering ditemukan, khususnya pada subyek yang menerima terapi zidovudin. Malabsorpsi vitamin B ₁₂ ditemukan pada penyakit lanjut dan dengan gejala saluran cerna.
Muller F dkk ⁴³	Kohort	Subyek 21 orang dengan infeksi HIV dibandingkan dengan 15 kontrol sehat terhadap kadar homositstein tereduksi selama enam bulan	Pasien dengan infeksi HIV dan defisiensi vitamin B ₁₂ memiliki kadar homositstein yang tinggi. Kadar yang tinggi tersebut berhubungan dengan pembentukan <i>reactive oxygen species</i> (ROS) yang menyebabkan pengaktifan <i>nuclear factor kappa Beta</i> (NF- κ B), kemudian meningkatkan replikasi HIV dan sejalan dengan gangguan imunologik.
Herbert dkk ³⁷	Studi potong lintang	Subyek 95 penderita HIV, memantau depleksi vitamin B ₁₂ , diperiksa kadar HolotTCII, kadar vitamin B ₁₂ serum dan tes Schilling.	Sebanyak 79 dari 95 subyek dengan depleksi vitamin B ₁₂ mempunyai kadar vitamin B ₁₂ serum normal. Depleksi vitamin B ₁₂ ditemukan pada penderita HIV dengan kadar vitamin B ₁₂ serum antara 372-558 pmol/L.

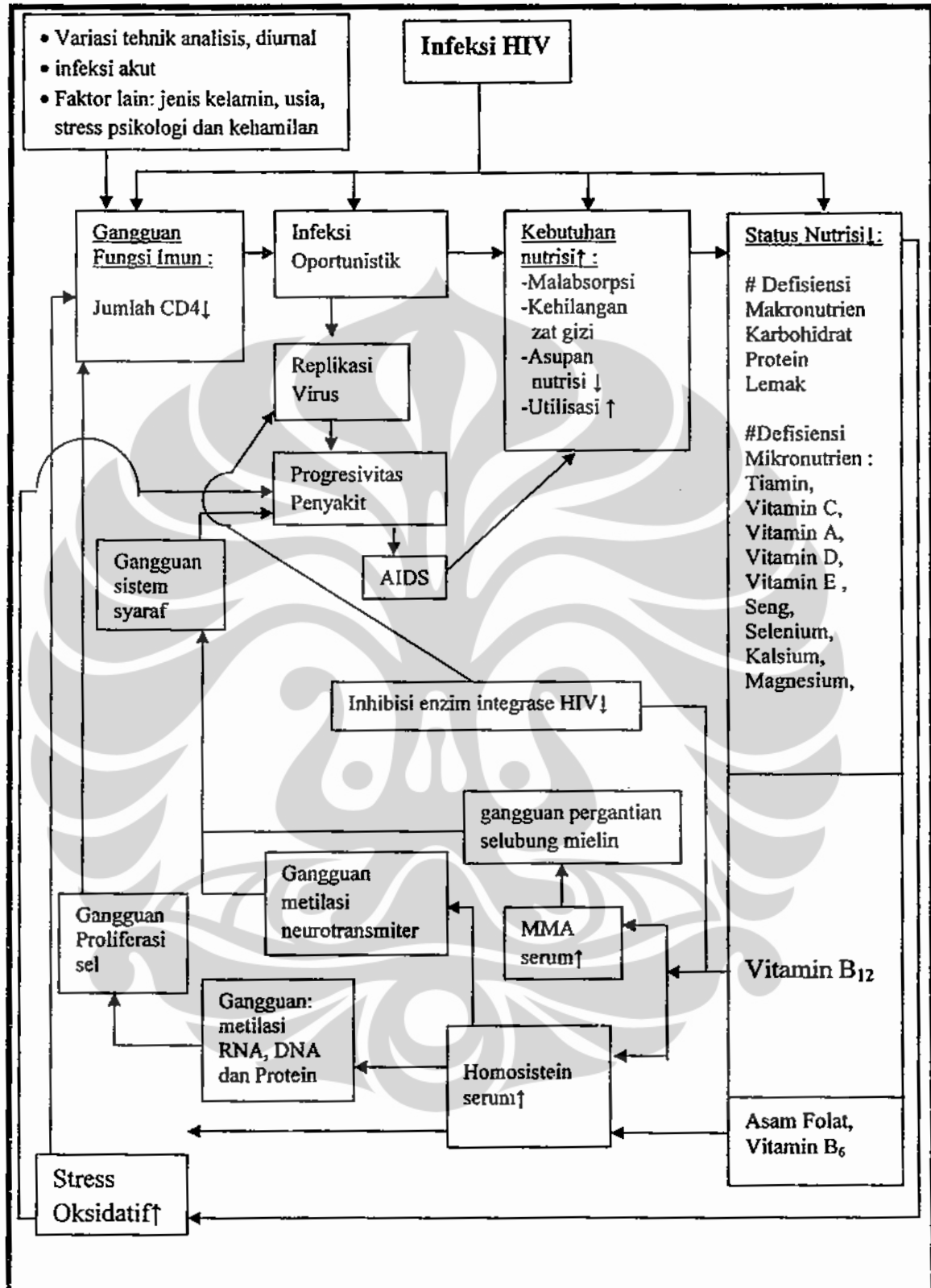
Tabel 2.6 Sambungan

Peneliti, tahun	Disain	Subyek/ sampel	Hasil dan kesimpulan
Tang AM dkk ⁴⁰	Kohort	Subyek 310 orang dengan HIV seropositif, dilihat hubungan kadar serum vitamin B ₆ , B ₁₂ dan asam folat terhadap risiko progresivitas HIV	Peningkatan risiko progresivitas menjadi AIDS signifikan pada kadar B ₁₂ yang rendah. Sebaliknya kadar serum B ₆ dan asam folat yang rendah, tidak berhubungan dengan progresivitas menjadi AIDS ataupun penurunan jumlah CD4.
Hepburn MJ dkk ⁴¹	Studi retro spektif	Catatan medik 752 penderita HIV yang herobat di klinik <i>Brooke army medical centre</i>	Kadar vitamin B ₁₂ serum rendah sering ditemukan pada penderita terinfeksi HIV, bahkan pada stadium awal tanpa gejala defisiensi vitamin B ₁₂ .
Remacha dkk ⁴¹	Studi potong lintang	Subyek 126 penderita HIV dengan terapi ARV	Prevalensi penderita HIV dengan vitamin B ₁₂ serum rendah sebesar 30%,
Balt CA, dkk ⁴²	Studi retrospektif	Subyek 63 Rekam medik odha, dengan catatan kadar vitamin B ₁₂ , CD4, CD8, hemoglobin dan MCV.	Prevalensi defisiensi vitamin B ₁₂ signifikan pada penderita HIV, tetapi tidak ada hubungan yang signifikan dengan perjalanan penyakit HIV.

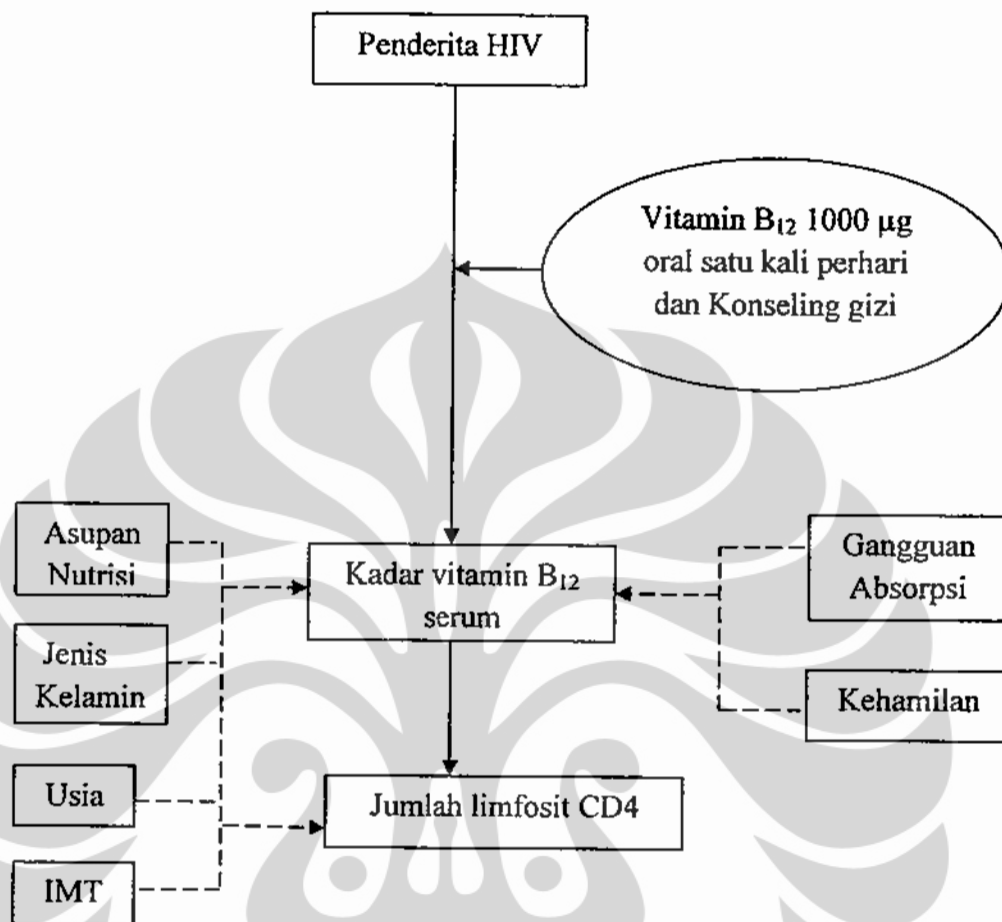
Tabel 2.7 Penelitian intervensi suplementasi vitamin B₁₂ pada pasien HIV.

Peneliti, tahun	Disain	Subyek/ intervensi	Hasil dan kesimpulan
Weinberg dkk ⁸	Penelitian in vitro	<i>Methylcobalamin</i> 1000 µg in vitro, selama dua minggu, pada monosit dan limfosit manusia.	Kobalamin dapat menghambat infeksi HIV-1 pada monosit dan limfosit manusia.
Weinberg dkk ⁹	Penelitian in vitro	Peranan kobalamin pada monosit dan limfosit manusia	Kobalamin dapat menghambat integrasi DNA HIV ke dalam DNA sel biakan.
Bremnan dkk ⁴⁴	TF preliminary uncontrolled trial, 10 penderita HIV dewasa	vitamin B ₁₂ oral (cyanocobalamin 600 ug) oral per hari. Selama 8 minggu	vitamin B ₁₂ efektif mengatasi gejala depresi, gangguan kognitif, neuropati, dan gastrointestinal.
Remacha dkk ¹¹	<i>The one group, pre test and post test</i> , 28 pasien HIV dg serum B ₁₂ rendah, folat eritrosit rendah dan kadar homosistein serum.	Sianokobalamin 1000 µg intramuskular per minggu dan asam folat 5mg oral per hari, 6 minggu, dipantau kadar homosistein serum	Penurunan homosistein serum, berguna untuk mendeteksi penderita infeksi HIV dengan vitamin B12 serum rendah. Setelah suplementasi terdapat penurunan bermakna kadar homosistein.
Kaiser dkk ¹⁰	<i>Randomized placebo controlled trial</i> , di Amerika serikat, 40 penderita HIV dewasa	menenerima terapi ARV dan suplementasi multivitamin (Vitamin B ₁₂ 2.5 mg, bersama multivitamin lain), dua kali sehari selama 12 minggu	Setelah 12 minggu suplementasi terdapat peningkatan bermakna jumlah CD4

2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep



Keterangan :

- : diteliti hubungannya
 - - -→ : tidak diteliti hubungannya

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang telah dilakukan ini merupakan uji klinis tanpa pembandingan, untuk mengetahui jumlah CD4 sebelum dan setelah suplementasi vitamin B₁₂ oral 1000 µg satu kali sehari terus menerus selama enam minggu disertai konseling gizi pada subyek penelitian.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di UPT HIV RSUPNCM Jakarta. Pengumpulan data dilakukan mulai satu februari sampai dengan 20 april 2010.

3.3 Bahan Penelitian

3.3.1 Populasi dan subyek

1. Populasi target

Populasi target adalah semua penderita HIV usia 20-49 tahun.

2. Populasi terjangkau

Populasi terjangkau adalah semua penderita HIV, usia 20-49 tahun yang berkunjung ke UPT HIV RSUPNCM di Jakarta dari tanggal satu februari sampai dengan enam maret 2010.

3. Subyek penelitian

Subyek penelitian adalah bagian dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian, dipilih secara konsekutif dan secara tertulis menyatakan bersedia ikut serta dalam penelitian.

3.3.2. Kriteria subyek

3.3.2.1 Kriteria penerimaan

- a. Penderita rawat jalan yang secara klinis dan pemeriksaan laboratorium metoda ELISA dinyatakan HIV positif, diketahui dari status rawat jalan.

- b. Subyek sudah mendapat ARV dengan jumlah CD4 < 400 sel/ μ L dan jumlah CD4 tidak meningkat selama dua tahun atau lebih, diketahui dari status rawat jalan.
- c. Usia 20-49 tahun.
- d. Indeks Massa Tubuh >18,5 kg/m².
- e. Secara tertulis bersedia mengikuti penelitian dan memenuhi prosedur yang telah ditentukan serta menandatangani formulir persetujuan.

3.3.2.2 Kriteria penolakan

- a. Subyek sudah mendapat Obat Anti Tuberkulosis (OAT) diketahui dari status rawat jalan.
- b. Dalam keadaan hamil dan menyusui diketahui dengan anamnesis.³¹
- c. Subyek penelitian sedang meminum obat-obatan golongan *proton pump inhibitor*, antagonis reseptor Histamin₂, dan suplementasi yang mengandung vitamin B₁₂ diketahui dengan anamnesis dan dari status rawat jalan.⁴⁵

3.3.2.3 Kriteria pengeluaran

- a. Selama periode penelitian subyek meninggal dunia atau menolak melanjutkan penelitian.
- b. Selama penelitian subyek mengalami perburukan kondisi akibat efek samping suplementasi atau adanya komplikasi infeksi oportunistik akibat HIV.
- c. Subyek tidak kooperatif selama penelitian.

3.3.3 Besar sampel

Besar sampel yang dihitung berdasarkan rumus di bawah ini.⁴⁶

$$n = \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})s}{(x_1 - x_2)} \right]^2$$

n : besar sampel minimal untuk masing-masing kelompok.

Z_α : deviasi relatif yang menggambarkan derajat kepercayaan dalam pengambilan kesimpulan statistik sebesar 1,96 untuk α = 0,05

Z_β : deviasi relatif yang menggambarkan tingkat kekuatan uji statistik dalam

menetapkan batas kemaknaan, ditetapkan 0,84 untuk $\beta = 0,20$

s : simpang baku peningkatan Jumlah CD4

d : perbedaan klinis yang diharapkan (ditetapkan oleh peneliti)

Besar sampel berdasarkan Jumlah CD4 :

s : simpang baku peningkatan Jumlah CD4 93 sel/ μ L¹⁰

d : perbedaan peningkatan Jumlah CD4 71 sel/ μ L¹⁰

Maka besar sampel :

$$n = \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})s}{(x_1 - x_2)} \right]^2 \quad n = 13$$

Perhitungan besar sampel berdasarkan jumlah CD4 yaitu 13 orang. Jika ditambah dengan perkiraan *drop-out* 10% maka besar sampel yang diperlukan adalah 15 orang. Sehingga besar sampel untuk penelitian ini berdasarkan jumlah CD4 yaitu 15 orang.

3.4 Instrumen Pengumpulan Data

3.4.1 Lampiran dan formulir

Lampiran 1. : Surat Persetujuan lolos kaji etik

Lampiran 2.

- Formulir A1 : Lembar Informasi Penelitian
- Formulir A2 : Lembar Persetujuan
- Formulir A3 : Lembar Data Karakteristik Subyek
- Formulir A4 : Lembar Seleksi

Lampiran 3.

- Formulir B1 : Lembar Asupan Makanan (*Food record* 3 x 24 jam)
- Formulir B2 : Lembar Catatan Asupan Makanan FFQ semikuantitatif
- Formulir B3 : Lembar Evaluasi Konsumsi Suplementasi vitamin B₁₂ dan Keluhan Subyek

Lampiran 4.

- Formulir C1 : Lembar Data Antropometri Berat Badan, Tinggi Badan, Indeks Massa Tubuh
- Formulir C2 : Lembar Data Laboratorium Kadar Vitamin B₁₂ Serum Dan Jumlah CD4.

- Lampiran 5. : Prosedur Pemeriksaan Laboratorium
 Lampiran 6. : Contoh Menu Diet Seimbang Sehari
 Lampiran 7. : Tabel data dasar

3.4.2 Peralatan

- Timbangan berat badan *Seca Sensa 804* dengan ketelitian 0,1 kg.
- Alat ukur tinggi badan *microtoise stature meter* 2 m dengan ketelitian 0,1 cm
- *Dysposable syringe needle* 5 mL.
- *Vacutainer* berisi EDTA.
- *Torniquet* dan kapas alkohol 70%.
- Sentrifugator dan tabung sentrifugator.
- Sarung tangan.
- Kotak pendingin untuk menyimpan spesimen
- *Food model*.

3.4.3 Spesimen

- Reagen pemeriksaan CD4 BD Tritest CD3 FITC/CD4 PE/ CD45 Per CP)
- Reagen pemeriksaan vitamin B₁₂ serum (kode T3/T4/VB12, ADVIA)
- Darah vena kubiti sebanyak 2 mL dalam tabung yang sudah berisi EDTA untuk pemeriksaan CD4 dan 3 mL dalam tabung tanpa antikoagulan untuk pemeriksaan kadar vitamin B₁₂ serum.

3.5. Cara Kerja

3.5.1 Cara memperoleh subyek penelitian

Setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, pengambilan subyek mulai dilakukan. Subyek penelitian didapatkan dari Penderita HIV yang berkunjung ke UPT HIV RSUPNCM. Setelah dilakukan seleksi, subyek yang memenuhi kriteria penelitian diberikan lembar informasi serta penjelasan mengenai prosedur penelitian, selanjutnya diminta kesediaannya menandatangani formulir persetujuan diikutsertakan dalam penelitian.

3.5.2 Pelaksanaan penelitian

Pelaksanaan penelitian dibagi dalam tiga periode yaitu periode pra perlakuan, selama perlakuan, dan pasca perlakuan.

3.5.2.1 Periode pra perlakuan (H-7 sampai H0)

Pada H-7, subyek diberikan penjelasan tentang maksud dan manfaat penelitian serta tahapan-tahapan yang akan dilakukan. Subyek diwawancara dan dilakukan pemeriksaan antropometri meliputi berat badan dan tinggi badan, untuk memperoleh subyek penelitian yang memenuhi kriteria penelitian serta memperoleh data karakteristik.

Selanjutnya subyek yang memenuhi kriteria penelitian dan bersedia mengikuti penelitian ini mulai dilakukan penyuluhan mengenai diet seimbang dan makanan yang mengandung vitamin B₁₂. Subyek penelitian menjalani wawancara untuk mendapatkan data asupan vitamin B₁₂ dengan metoda FFQ semikuantitatif. Subyek dibawakan formulir untuk mencatat *food record* 3 x 24 jam dan *food model*. Selanjutnya dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar vitamin B₁₂ dan jumlah CD4 sebagai data awal. Hasil pemeriksaan dicatat dalam formulir C. Subyek akan mendapat suplementasi vitamin B₁₂ 1000 µg, dengan penjelasan cara minum suplementasi dan diberikan konseling gizi, yang mulai dikonsumsi pada H1.

3.5.2.2 Periode perlakuan (H1 sampai H42)

Pada awal, dan akhir perlakuan peneliti melakukan penilaian asupan makanan dengan menggunakan metode *Food record* 3 x 24 jam, dan FFQ semikuantitatif. Selanjutnya data asupan energi, protein, dan vitamin B₁₂ dianalisis menggunakan program *nutrisurvey* 2007. Hasil analisis asupan dicatat dalam formulir B1.

Seluruh subyek penelitian diberikan konseling gizi yang berisikan diet seimbang. Subyek penelitian diberikan informasi tentang diet seimbang dengan bahasa sederhana dan memberikan kesempatan subyek untuk mengajukan pertanyaan selama konseling tersebut. Pada akhir konseling, subyek penelitian dimotivasi untuk menjalankan diet seimbang selama perlakuan dan jika ada

keterangan yang masih belum jelas atau keluhan selama menjalani diet seimbang, subyek diharapkan untuk langsung menanyakan peneliti melalui telepon.

Setiap pagi hari selama periode perlakuan, subyek penelitian mengkonsumsi kapsul vitamin B₁₂ satu kali per hari, dan juga ditanyakan mengenai konsumsi suplemen vitamin B₁₂, keluhan atau gangguan yang dirasakan kemudian, baik keluhan umum maupun gangguan pencernaan. Keluhan tersebut dicatat dan ditanggapi.

3.5.2.3 Periode pasca perlakuan (H43)

Pada H43, dilakukan wawancara asupan vitamin B₁₂ dengan metoda FFQ semikuantitatif dan asupan energi serta protein berdasarkan *food record* 3 x 24 jam. Selanjutnya dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar vitamin B₁₂ serum dan jumlah CD4. Hasil pemeriksaan dicatat dalam formulir C.

3.5.3 Prosedur pengumpulan data

3.5.3.1 Wawancara

Pada saat seleksi, wawancara dilakukan dengan menggunakan kuesioner untuk mendapatkan data karakteristik subyek. Wawancara juga dilakukan pada awal, dan akhir perlakuan untuk mendapatkan data asupan makanan dengan metoda FFQ semikuantitatif dan menanyakan catatan *Food record* 3 x 24 jam yang kurang jelas.

3.5.3.2 Pengukuran antropometri

Pengukuran antropometri, meliputi tinggi badan (TB), dan berat badan (BB). Setiap pengukuran dilakukan sebanyak dua kali dan data yang diambil adalah rata-rata dari hasil pengukuran tersebut. Hasil pengukuran digunakan untuk menentukan indeks massa tubuh (IMT).³¹

3.5.3.3 Pengukuran TB

Menggunakan *microtoise stature 2 m* dengan ketelitian 0,1 cm yang digantungkan pada dinding setinggi dua meter dari lantai dengan satuan sentimeter tepat pada posisi nol. Pada waktu pengukuran, subyek tanpa alas kaki berdiri pada permukaan datar dan tumit rapat, kepala tegak menempel pada dinding

sehingga pandangan tegak lurus dengan sumbu tubuh (*Frankfurt plane*). Bahu relaks, kedua lengan tergantung bebas di sisi tubuh, punggung, bokong, dan tumit menempel pada dinding. Kedua kaki lurus dan kedua lutut merapat. Papan *microtoise* diturunkan sampai menyentuh bagian paling atas kepala dan rambut tertekan. Pengukuran tinggi badan dilakukan saat subyek inspirasi maksimum.³¹ Hasil pengukuran dicatat dalam formulir C.

3.5.3.4 Pengukuran BB

Menggunakan alat timbangan berat badan *microprocessor Seca Sensa 804* dengan ketelitian 0,1 kg, ditempatkan di tempat yang keras, permukaan rata dan jarum timbangan menunjukkan angka nol. Alat timbangan harus ditera lebih dahulu. Subyek ditimbang dalam keadaan kandung kencing kosong dan sebelum makan. Subyek berdiri di tengah permukaan timbangan dan melihat lurus ke depan, berdiri tegak tanpa dibantu, tenang, memakai baju seringan mungkin dan tanpa alas kaki atau kaus kaki.³¹ Hasil pengukuran dicatat dalam formulir C.

3.5.3.5 Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan meliputi pemeriksaan kadar vitamin B₁₂ serum dan jumlah CD4 sebelum dan sesudah perlakuan. Spesimen darah 5 mL diambil dari vena kubiti. Hasil pemeriksaan dicatat pada formulir C.

Untuk menilai kadar vitamin B₁₂ serum digunakan metode *Radioimmunoassay*. Pemeriksaan kadar vitamin B₁₂ serum ini menggunakan alat ADVIA Centaur *immunoassay system*, seri Ad# 412781, produksi Siemens tahun 2007. Pemeriksaan ini menggunakan metode pemeriksaan *competitive immunoassay* menggunakan teknologi *chemiluminescent*. Prinsip pemeriksaan ini adalah vitamin B₁₂ dari sampel darah subyek berkompetisi dengan vitamin B₁₂ yang dilapisi oleh *acridinium ester* dari reagen cair T3/T4/VB12 (produksi Bayer *Diagnostics* ADVIA Centaur), untuk menghilangkan faktor intrinsik. Pemeriksaan ini menggunakan agen pelepas natrium hidroksida dan *dithiothreitol* (DTT) untuk melepaskan vitamin B₁₂ protein endogen pengikat yang ada pada sampel darah subyek dan *cobinamide* berfungsi mencegah pengikatan ulang (fase padat

ditambahkan pada sampel). Hasil pemeriksaan berupa nilai kuantitatif kadar vitamin B₁₂ dalam serum.⁴⁷ Prosedur pemeriksaan tercantum pada lampiran lima.

Jumlah CD4 diukur menggunakan metode *flow cytometry*. Pemeriksaan ini menggunakan *Fluorescence Activated Cell Sorter (FACS)* untuk mendeteksi CD4 pada permukaan limfosit T secara *in vitro* dalam darah manusia memakai alat BD FACS Calibur/Sysmex E 1361 produksi BD Biosciences (Becton, Dickinson and company) tahun 1996. Prinsip pemeriksaan ini adalah ketika darah ditambahkan pada reagen CD4 BD Tritest CD3 FITC/CD4 PE/CD45 Per CP produksi BD Biosciences (Becton, Dickinson and company) maka antibodi yang berlabel zat fluorokrom dalam reagen akan berikatan secara spesifik dengan antigen permukaan CD3, CD4, CD45. Di dalam alat *flow cytometer*, tiap lekosit akan melewati sinar laser dan akan memendarkan sinar laser tersebut. Sel yang telah mengandung zat fluoresensi akan berfluoresensi. Pendaran sinar dan fluoresensi ini akan dideteksi oleh alat yang akan dinyatakan sebagai jumlah, ukuran, karakteristik internal dan intensitas fluoresensi relatif dari sel lekosit.^{17,48} Prosedur pemeriksaan jumlah CD4 tercantum pada lampiran lima

3.5.3.6 Pemberian dan evaluasi suplemen

Setiap subyek penelitian mendapat 15 kapsul pada hari pertama, 14 kapsul pada kontrol hari ke-14, 14 kapsul pada kontrol hari ke-28, dan 13 kapsul pada kontrol hari ke 42, Subyek diingatkan untuk mengkonsumsi suplemen kapsul tersebut dengan telepon atau *short messaging service (SMS)*, atau mendatangi alamat subyek bila diperlukan, serta langsung pada saat kontrol.

3.5.3.7 Penilaian asupan makanan

Data asupan makanan diperoleh dengan metoda *food record* 3 x 24 jam, dan FFQ semikuantitatif, melalui wawancara dan pencatatan.

1. *Food record* 3 x 24 jam

Pada metode ini subyek diminta untuk mencatat makanan yang telah dikonsumsi selama 3 x 24 jam (dua hari kerja dan satu hari libur), dilakukan pada awal, dan akhir periode perlakuan, dengan menanyakan jenis dan perkiraan jumlah makanan yang dikonsumsi kemudian mencatat dengan teliti semua makanan dan minuman

yang dikonsumsi dengan menggunakan ukuran rumah tangga dan dengan bantuan *food models* untuk membantu ingatan subyek. Subyek diingatkan kembali untuk mencatat makanannya bersamaan dengan pada saat mengingatkan subyek untuk mengkonsumsi, melalui telepon atau SMS. Selanjutnya data yang didapatkan dalam ukuran rumah tangga dikonversikan dalam ukuran gram menggunakan bahan makanan penukar dan dianalisis dengan program *Nutrisurvey 2007*.

2. Metode FFQ semikuantitatif

Subyek diminta untuk mengingat frekuensi asupan jenis-jenis makanan dimulai dengan bahan makanan sumber vitamin B₁₂, seperti yang tercantum dalam lembar kuesioner, selama satu bulan terakhir, dengan menggunakan ukuran rumah tangga (URT) dan bantuan *food model* sebagai panduan untuk membantu ingatan responden. Data semua makanan yang dikonsumsi dalam URT dikonversikan ke dalam satuan gram menggunakan daftar analisis bahan makanan dan daftar bahan makanan penukar, selanjutnya dianalisis menggunakan program *nutrisurvey 2007*.

3.6. Identifikasi Variabel

A. Variabel bebas

- Usia
- Jenis Kelamin
- Asupan nutrisi
- Status gizi (IMT)
- Kadar vitamin B₁₂ serum

B. Variabel tergantung

- Kadar vitamin B₁₂ serum
- Jumlah CD4

Tabel 3.1 Variabel Indikator Matriks

Variabel	Indikator	Metode	Skala	Referensi
Faktor sosiodemografi	1. Usia	Wawancara	Rasio	Gibson
	2. Jenis kelamin		Nominal	
	3. Hepatitis	Rekam Medik	Nominal	Fauci
	4. Gastroenteritis	Formulir B3	Nominal	
	5. Infeksi Akut	Formulir B3	Nominal	
Status gizi	Indeks massa tubuh	Antropometri	Rasio	Bray
Asupan makanan	1. Asupan energy total	Record 3x24 jam dan FFQ	Rasio	WNPG
	2. Asupan protein	Semikuantitatif	Rasio	Parentau
	3. Asupan vitamin B ₁₂		Rasio	WNPG
Kadar vitamin B ₁₂ serum	Vitamin B ₁₂ serum	RadioImmunoassay	Rasio	Gibson
Jumlah CD4	CD4	Flowcytometry	Rasio	Bartlett and Gallant

3.7 Pengolahan, Analisis, Interpretasi, dan Penyajian Data

3.7.1 Pengolahan data

Seluruh hasil pengumpulan data variabel yang diteliti (wawancara, antropometri, dan laboratorium) dikumpulkan, kemudian dilakukan pengolahan data meliputi *editing, coding, entry dan cleaning* data menggunakan kalkulator dan komputer.

3.7.2 Analisis dan interpretasi data

Data akan dianalisis dengan menggunakan program *Statistical Package for Social Science* (SPSS versi 11.5). Analisis data asupan nutrisi menggunakan program *nutrisurvey 2007*. Uji statistik yang akan digunakan adalah:

- Analisis univariat pada data dengan skala rasio dan kategorik. Pada data dengan skala rasio untuk menilai sebaran data dilakukan uji normalitas Shapiro Wilk. Data yang menunjukkan distribusi normal ($p > 0,05$) disajikan dalam bentuk rerata dan simpang baku, data dengan distribusi tidak normal ($p < 0,05$) disajikan dalam bentuk nilai median dan rentang minimum-maksimum. Data dengan skala kategorik akan disajikan dalam bentuk proporsi (distribusi frekuensi).
- Analisis bivariat dilakukan untuk melihat perbedaan rerata kedua kelompok, maka bila kedua data berdistribusi normal digunakan uji t berpasangan; atau bila salah satu atau kedua data berdistribusi tidak normal digunakan uji Wilcoxon.

- Batas kemaknaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebesar 5% dengan ketentuan : Bermakna : bila $p < 0,05$
Tidak bermakna : bila $p \geq 0,05$

3.7.3 Penyajian data

Data disajikan dalam bentuk tekstual, dan tabular, serta disajikan dalam bentuk tesis dan diuji di hadapan para penguji.

3.8 Batasan Operasional

1. Subyek penelitian

Definisi : Subyek penelitian adalah laki-laki dan perempuan penderita HIV/AIDS di UPT HIV RSUPNCM Jakarta dan memenuhi kriteria penelitian.

Alat ukur : Rekam medik

2. Usia

Definisi : Usia dihitung berdasarkan tanggal lahir yang tertera di Kartu Tanda Penduduk (KTP).

Alat ukur : KTP

Cara ukur : Usia ditentukan berdasarkan ulang tahun terakhir.

Hasil ukur: Dalam satuan tahun

3. Jenis Kelamin

Definisi : Pada penelitian ini yang dimaksud dengan jenis kelamin adalah pembagian subyek menjadi laki-laki dan perempuan.

Alat ukur : KTP

4. Hepatitis

Definisi : Suatu sindroma klini dan patologis pada hati, akibat infeksi virus hepatitis, yang ditandai oleh berbagai tingkat peradangan dan nekrosis di hati.

Alat ukur : Rekam medik

Cara ukur : Berdasarkan catatan rekam medik adanya riwayat hepatitis B dan/

atau hepatitis C.

Hasil ukur : Ya atau tidak

5. Keluhan Gastroenteritis

Definisi : Inflamasi saluran cerna yang menyebabkan gangguan pada lambung dan usus, akibat infeksi mikroorganisme atau toksinnya dengan gejala mual, muntah dan atau diare.

Alat ukur : Wawancara dan rekam medik

Cara ukur : Kesimpulan dari catatan adanya keluhan gastroenteritis pada formulir B3 lembar evaluasi konsumsi suplementasi vitamin B₁₂ dan keluhan subyek selama penelitian.

Hasil ukur : Ya atau tidak

6. Infeksi akut

Definisi : Reaksi inflamasi yang disebabkan oleh berkembangnya mikroorganisme patogen (virus, bakteri, parasit, dan lain-lain) yang menimbulkan gejala penyakit dan terjadi dalam waktu kurang dari dua minggu.

Alat ukur : Wawancara dan rekam medik

Cara ukur : Kesimpulan dari catatan adanya keluhan infeksi akut pada formulir B3 lembar evaluasi konsumsi suplementasi vitamin B₁₂ dan keluhan subyek selama penelitian.

Hasil ukur : Ya atau tidak

7. Status gizi

Definisi : Status gizi diketahui berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) subyek penelitian.

Alat ukur : Timbangan Seca Sensa 804 dan alat pengukur tinggi badan *microtoise*

Cara ukur : IMT dihitung dengan membagi berat badan (BB) dengan tinggi badan (TB) kuadrat dinyatakan dalam kilogram per meter kuadrat (kg/m²).

Hasil ukur : Untuk menetapkan status gizi, digunakan kriteria Asia-Pasifik.⁴⁹

Tabel 3. 2 Klasifikasi Status Gizi Dewasa Asia-Pasifik

Klasifikasi	IMT (kg/m^2)
Berat badan normal	18,5-24,9
Berat badan lebih	≥ 25

Sumber : kepustakaan⁴⁹

8. Asupan energi

Definisi : Asupan energi adalah besarnya jumlah kalori yang dikonsumsi per orang per hari dibandingkan dengan kebutuhan energi total (KET) per individu. KET adalah jumlah kebutuhan energi basal (KEB) ditambah aktivitas fisik (AF), dan faktor stres (FS) dari penyakit/ operasi. $\text{KET} = \text{KEB} + \text{AF} + \text{FS}$

Alat ukur : Data asupan energi dan zat gizi diperoleh dengan menggunakan metode *Food record* 3 x 24 jam untuk asupan energi awal, dan akhir perlakuan. Data tersebut dianalisis dengan menggunakan program *nutrisurvey* 2007.

Cara ukur : KEB dihitung menggunakan persamaan Harris-Benedict.⁵⁰

$$\text{KEB laki-laki (kcal/hari)} = 66 + (13,7\text{BB}) + (5\text{TB}) - (6,8\text{U})$$

$$\text{KEB perempuan (kcal/hari)} = 655 + (9,6\text{BB}) + (1,8\text{TB}) - (4,7\text{U})$$

Keterangan : BB = berat badan (kg), TB = tinggi badan (cm),

U = usia (tahun)

Kebutuhan energi individu untuk mempertahankan berat badan, adalah : $\text{KEB} \times 1,3$ (faktor stres untuk penderita HIV/AIDS).²¹

Klasifikasi Asupan Energi berdasarkan WNPG, tercantum dalam tabel di bawah ini.

Tabel 3. 3 Klasifikasi Asupan Energi

Asupan	Hasil Penilaian	Interpretasi
Energi (kcal/hari)	<80% dari KET	Kurang
	80-120% dari KET	Cukup
	>120% dari KET	Lebih

Sumber : Kepustakaan⁵¹

Hasil ukur: Jumlah asupan energi dalam satuan kkal/hari.

9. Asupan protein

Definisi : Asupan protein adalah banyaknya protein yang dikonsumsi dalam makanan per hari.

Hasil ukur: Kebutuhan asupan protein pada penderita HIV dewasa berdasarkan rekomendasi WHO maka rentang pencapaian kebutuhan protein adalah 12% sampai 15% dari total kebutuhan energi.²¹

10. Asupan vitamin B₁₂

Definisi : Asupan vitamin B₁₂ adalah banyaknya vitamin B₁₂ yang dikonsumsi dalam makanan per hari.

Hasil ukur: Untuk menilai asupan vitamin B₁₂, rerata asupan vitamin B₁₂ dibandingkan dengan batasan asupan vitamin B₁₂ menurut angka kecukupan gizi (AKG) 2004, pada rentang usia subyek penelitian 20-40 tahun adalah 2,4µg/hari.³⁰ Kecukupan asupan vitamin B₁₂ sesuai dengan intepetasi asupan vitamin B₁₂.

Tabel 3. 4 Interpretasi Asupan Vitamin B₁₂

Asupan	Hasil Penilaian	Interpretasi
Vitamin B ₁₂ (µg/hari)	<80% dari AKG	Kurang
	80-120% dari AKG	Cukup
	>120% dari AKG	Lebih

Sumber : Kepustakaan³⁰

11. Jumlah CD4

Definisi : Jumlah absolut CD4 adalah jumlah sel limfosit T CD4 dalam setiap mikroliter serum darah. Jumlah ini merupakan salah satu parameter untuk menentukan derajat infeksi HIV dan menggambarkan progresivitas infeksi HIV.¹⁷

Alat ukur : Alat *Flow cytometer* BD FACS Calibur/Sysmex E 1361

Cara ukur: Sampel darah diambil pada pagi hari (pk.10.00-12.00) dari subyek. Pemeriksaan jumlah CD4 menggunakan metode *Flow cytometry*.

Hasil ukur:Jumlah absolut CD4 dinyatakan dalam sel/mm³.

12. Kadar vitamin B₁₂ serum

Definisi : Kadar vitamin B₁₂ serum merupakan total vitamin B₁₂ serum (termasuk kobalamin yang terikat pada TCI, TCII dan TCIII).

Alat ukur : ADVIA Centaur *immunoassay system*, seri Ad# 412781.

Cara ukur : Sampel darah diambil pada pagi hari (pk.10.00-12.00) dari subyek, Pemeriksaan kadar vitamin B₁₂ menggunakan metode *Radio immuno competitive*

Hasil ukur: Kadar vitamin B₁₂ serum dinyatakan dalam pmol/L.

13. Konseling gizi

Konseling gizi adalah kegiatan untuk mengubah perilaku subyek penelitian agar mengikuti asupan diet seimbang, yaitu diet dengan komposisi makronutrien karbohidrat 60%, lemak 25%, dan protein 15% dari kebutuhan kalori total serta mikronutrien vitamin B₁₂ ± 2,4 µg/hari.

14. Suplementasi vitamin B₁₂

Suplementasi vitamin B₁₂ pada penelitian ini menggunakan *methylcobalamin* dosis 1000 µg dalam bentuk kapsul diberikan satu kali sehari, selama 42 hari. Methylcobalamin merupakan salah satu bentuk alami dari vitamin B₁₂ dan berperan aktif sebagai koenzim.

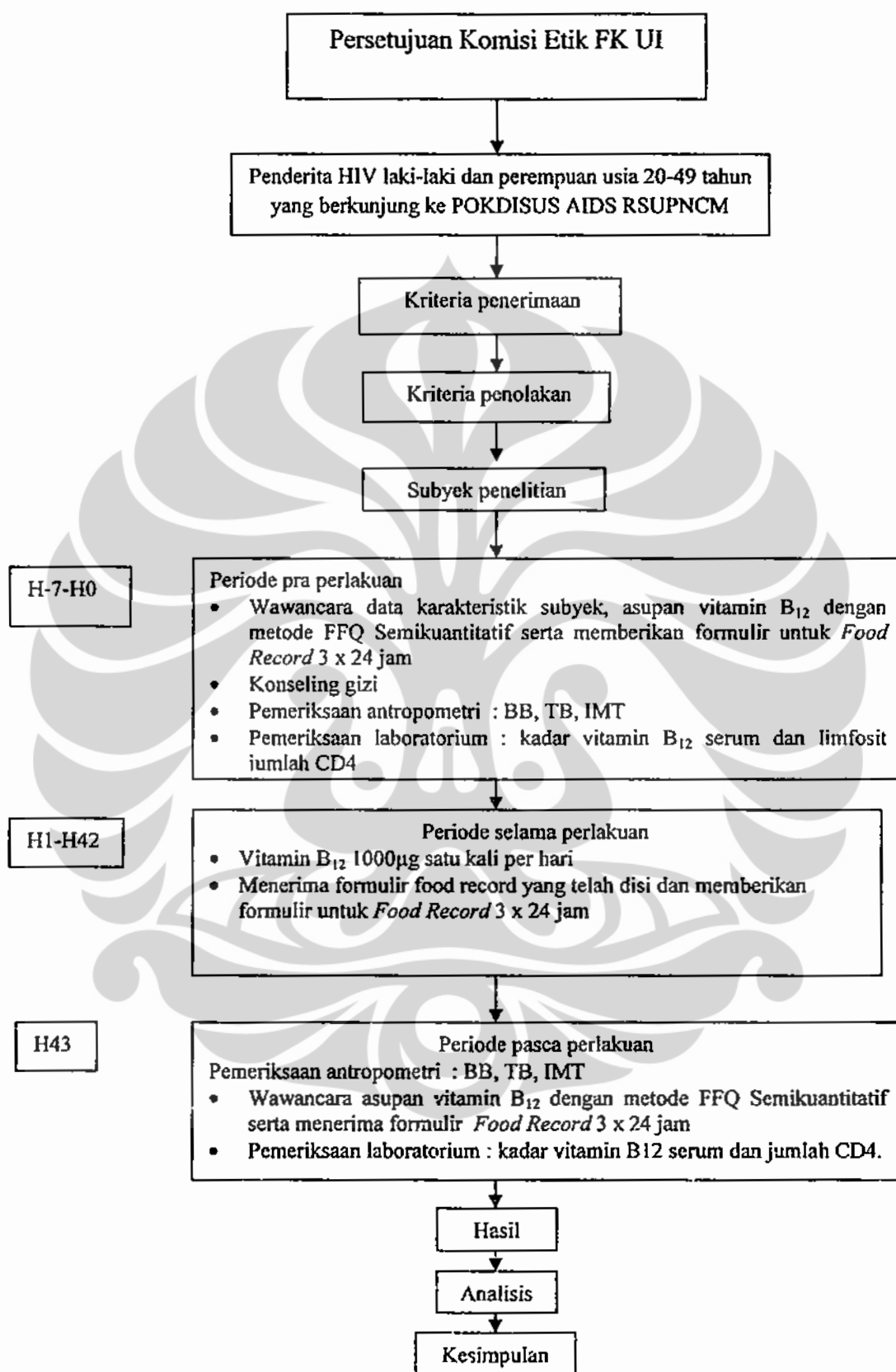
3.9 Organisasi Penelitian

Peneliti utama : dr. Ingka Nilawardani

Pembimbing I : dr. Lanny Lestiani, MSc. SpGK

Pembimbing II : dr. Nanang Sukmana, SpPD-KA

3.10 Kerangka Operasional



BAB IV

HASIL PENELITIAN

Pengumpulan data dilakukan mulai tanggal satu Februari sampai dengan 20 April 2010 di UPT HIV RSUPNCM Jakarta. Pasien yang datang berobat ke poliklinik ini berkisar 70 - 80 penderita per hari dengan jumlah pasien baru dua sampai lima orang per hari. Karakteristik pasien yang datang berobat umumnya usia 20 sampai 49 tahun dan pasien laki-laki 76,6% serta pasien perempuan 23,4%.

Subyek penelitian dipilih secara konsekutif, selanjutnya subyek yang memenuhi kriteria penelitian dan bersedia mengikuti penelitian ini ikut sebagai peserta penelitian. Pada penelitian ini diperoleh 17 orang subyek yang terdiri dari 15 orang laki-laki dan dua orang perempuan. Kemudian tiap subyek mendapat suplementasi vitamin B₁₂ 1000 µg perhari dengan jarak pengambilan dua sampai tiga minggu. Selama intervensi dua subyek dihentikan dari penelitian. Subyek yang mengikuti penelitian sampai selesai sebanyak 15 orang.

4.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Subyek penelitian memiliki rerata usia $34,3 \pm 5,12$ tahun. Seluruh subyek penelitian ini adalah laki-laki. Sebaran karakteristik subyek penelitian terlihat dalam tabel 4.1 berikut.

Tabel 4.1. Sebaran Subyek Penelitian Menurut Usia dan Jenis Kelamin, Koinfeksi Hepatitis, Gastroenteritis Dan Infeksi Akut.

Variabel	Kategori	Jumlah (n)
Usia (tahun)	20-29	3
	30-39	10
	40-49	2
Jenis kelamin	Laki-laki	15
	Perempuan	0
Hepatitis	Ya	11
	Tidak	4
Gastroenteritis	Ya	0
	Tidak	15
Infeksi akut	Ya	4
	Tidak	11

Terdapat 11 dari 15 subyek dengan koinfeksi hepatitis, dan seluruh subyek tidak dengan kondisi gastroenteritis selama penelitian. Selain itu terdapat empat dari 15 subyek yang mengalami infeksi akut pada saat pengambilan darah setelah perlakuan.

4.2 Status gizi

Status gizi subyek penelitian berdasarkan indeks massa tubuh awal dan akhir, terdapat perbedaan. Nilai median IMT pada awal penelitian 20,70 (18,60 – 31,70) kg/m^2 meningkat bermakna dibandingkan dengan median IMT pada akhir penelitian 22,17 (18,60 – 32) kg/m^2 berdasarkan uji Wilcoxon ($p = 0,04$). Sebaran status gizi subyek penelitian berdasarkan IMT sebelum dan sesudah perlakuan diuraikan pada tabel di bawah ini.

Tabel 4.2 Sebaran status gizi subyek penelitian berdasarkan IMT sebelum dan sesudah perlakuan

Klasifikasi IMT	Awal penelitian	Akhir penelitian
	Jumlah(n)	Jumlah(n)
Berat badan normal (18,5-24,9 kg/m^2)	13	13
Berat badan lebih ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$)	2	2

4.3 Asupan energi, protein dan vitamin B₁₂

Asupan energi dan protein subyek dihitung berdasarkan *food record* 3x 24 jam pada awal, pertengahan dan akhir penelitian. Asupan energi dan protein subyek mempunyai sebaran data normal berdasarkan uji Saphiro Wilk. Selama penelitian tidak terlihat perbedaan asupan energi dan protein pada awal dan akhir penelitian. Nilai rerata kebutuhan, asupan dan proporsi asupan terhadap kebutuhan energi dan protein ditunjukkan oleh tabel berikut. Asupan protein selain dalam satuan gram, disampaikan dalam persentase asupan protein dari asupan energi total tiap subyek.

Tabel 4.3 Kebutuhan, asupan dan proporsi asupan energi, dan protein serta persentase asupan protein dari asupan energi subyek berdasarkan *Food Record* 3 x 24 jam pada awal, dan akhir

ASUPAN	Awal	Akhir	P
ENERGI			
Kebutuhan energi total (kkal/hari)	1954,58 ± 169,30	1958,69 ± 170,72	0,023 ^t
Asupan yang terpenuhi (kkal/hari)	1615,2 ± 273,02	1643,37 ± 321,87	0,708 ^t
Proporsi Asupan energi (%)	82,75 ± 12,97	84,04 ± 15,98	
PROTEIN			
Kebutuhan protein total (g/hari)	57 (45 - 92)	57,5 (47 - 93)	0,340 ^w
Asupan yang terpenuhi: (g/hari)	51,66 ± 11,609	52,22 ± 11,84	0,823 ^t
Proporsi Asupan protein (%)	86,93 ± 19,78	87,75 ± 18,13	0,848 ^t
Persentase asupan protein dari asupan energi (%)	12,93 ± 2,34	13,40 ± 2,50	0,521 ^t

Keterangan : t = uji t berpasangan, w = uji Wilcoxon

Penilaian asupan vitamin B₁₂ dari bahan makanan dinilai berdasarkan FFQ Semikuantitatif pada awal dan akhir perlakuan. Nilai rerata dan proporsi asupan vitamin B₁₂ tercantum dalam tabel di bawah ini.

Tabel 4.4 Kebutuhan, Asupan dan Proporsi asupan vitamin B₁₂ subyek penelitian berdasarkan FFQ Semikuantitatif pada awal, dan akhir perlakuan

ASUPAN	Awal	Akhir	P
Kebutuhan Vitamin B ₁₂ (µg/hari)	2,4	2,4	
Asupan yang terpenuhi dari bahan makanan (µg/hari)	1,73 ± 0,78	1,89 ± 0,73	0,552 ^t
Proporsi Asupan Vitamin B ₁₂ (%)	71,94 ± 32,52	78,89 ± 30,27	0,552 ^t
Asupan yang terpenuhi dari bahan makanan dan suplementasi (µg/hari)	1,73 ± 0,78	1001,9 ± 0,73	0,000 ^t

Keterangan : t = uji t berpasangan

4.4 Parameter Penelitian

Berdasarkan uji normalitas Saphiro Wilk data kadar vitamin B₁₂ serum subyek mempunyai sebaran data berdistribusi normal. Perubahan kadar vitamin B₁₂ dianalisis dengan menggunakan uji t berpasangan. Sedangkan data jumlah CD4 mempunyai sebaran data yang tidak berdistribusi normal. Perubahan jumlah CD4 dianalisis dengan menggunakan uji Wilcoxon. Hasil uji tersebut menunjukkan adanya perubahan yang signifikan pada awal dan akhir perlakuan terhadap jumlah CD4 (p = 0031) dan kadar vitamin B₁₂ serum (p < 0,001). Hubungan perubahan tersebut ditunjukkan pada tabel 4.5 dan tabel 4.6 di bawah ini.

Tabel 4.5 Perubahan Kadar Vitamin B₁₂ sebelum dan sesudah perlakuan

	Rerata	Simpang Baku	P
Sebelum perlakuan (pmol/L)	270,71	71,04	0,00 ^t
Sesudah perlakuan (pmol/L)	419,11	122,95	

Keterangan : t = uji t berpasangan

Tabel 4.6 Perubahan Jumlah CD4 sebelum dan sesudah perlakuan

	Median	Minimum - Maksimum	P
Sebelum perlakuan (sel/ μ L)	143	(23 - 372)	0,031 ^w
Sesudah perlakuan (sel/ μ L)	166	(18 - 428)	

Keterangan : w = uji Wilcoxon

4.5 Korelasi perbedaan jumlah CD4, perbedaan kadar vitamin B₁₂ dan perbedaan asupan vitamin B₁₂.

Perbedaan jumlah CD4 sebelum dan sesudah perlakuan pada penelitian ini dengan median 15 (-67-91) sel/ μ L. Perbedaan jumlah CD4 tersebut kami lakukan uji korelasi dengan perbedaan kadar vitamin B₁₂. Perbedaan kadar vitamin B₁₂ serum sebelum dan sesudah perlakuan pada penelitian ini adalah dengan median 119 (29-379) pmol/L. Berdasarkan uji korelasi Spearman, didapatkan hasil korelasi tidak bermakna antara perbedaan jumlah CD4 perbedaan kadar vitamin B₁₂ dengan arah korelasi negatif dan kekuatan korelasi lemah ($r = -0,375$, $p = 0,168$). Uji korelasi juga dilakukan pada masing-masing perbedaan jumlah CD4 dan perbedaan kadar vitamin B₁₂ dengan perbedaan asupan vitamin B₁₂ dari bahan makanan dan suplementasi (rerata $1000,2 \pm 1,1 \mu\text{g/hari}$).

Tabel 4.7 Korelasi perbedaan jumlah CD4 dan perbedaan kadar vitamin B₁₂ Serta korelasi terhadap Perbedaan asupan vitamin B₁₂ dari bahan makanan dan suplementasi

	Perbedaan jumlah CD4		Perbedaan kadar vitamin B ₁₂	
	r	p	r	p
Perbedaan kadar vitamin B ₁₂	-0,375 ^s	0,168 ^s		
Perbedaan asupan vitamin B ₁₂ (bahan makanan dan suplementasi)	0,86 ^s	0,761 ^s	0,181 ^s	0,520 ^s

Keterangan : s = uji Spearman

BAB V PEMBAHASAN

Penelitian uji klinis tanpa pembandingan untuk melihat perubahan jumlah CD4 dan vitamin B₁₂ serum setelah mendapat suplementasi vitamin B₁₂ 1000 µg, telah dilaksanakan di UPT HIV RSUPNKM Jakarta.

5.1 Keterbatasan penelitian

5.1.1 Keterbatasan waktu , penentuan subyek dan ruang lingkup penelitian

Penelitian ini ditujukan untuk melihat perubahan status imun pada subyek setelah perlakuan. Perubahan status imun baru dapat terlihat antara enam sampai dengan delapan minggu. Waktu penelitian ini dilaksanakan selama enam minggu. Keterbatasan waktu penelitian tersebut, karena keterbatasan waktu studi dan biaya penelitian.

Terapi ARV pada penderita HIV sangat berperan terhadap peningkatan jumlah CD4. Jumlah CD4 merupakan penanda status imun yang digunakan pada penelitian ini. Subyek penelitian ini tidak mencakup penderita HIV yang belum mendapat ARV. Hal tersebut karena pedoman WHO terhadap pemberian ARV penderita HIV tidak lagi pada batas CD4 < 200 sel/µL melainkan terapi ARV sudah diberikan pada penderita HIV dengan CD4 < 350 sel/µL.²⁰ Sehingga sangat jarang didapatkan penderita HIV yang belum mendapatkan ARV. Selanjutnya ditetapkan subyek penderita HIV dengan kriteria, subyek sudah mendapat ARV dengan jumlah CD4 < 400 sel/µL dan jumlah CD4 tidak meningkat selama dua tahun atau lebih, diketahui dari status rawat jalan. Dengan demikian pengaruh ARV terhadap jumlah CD4 dapat diabaikan.

Peranan vitamin B₁₂ pada enzim integrase HIV dan integrasi DNA HIV ke dalam DNA sel biakan limfosit⁹ serta pengaruh infeksi HIV terhadap berkurangnya reseptor TCII telah dipelajari dengan penelitian secara biomolekul.³⁷ Namun karena keterbatasan pelaksanaan, biaya dan waktu sehingga penelitian ini tidak mencakup penelitian bidang biomolekulerizi juga . Penyerapan asupan vitamin B₁₂ dipengaruhi juga oleh fungsi absorpsi saluran cerna. Dimana telah diketahui pada penderita HIV, terdapat atrofi dan inflamasi pada mukosa

usus yang dapat menghambat penyerapan zat gizi. Untuk mengetahui hal tersebut perlu dilakukan biopsi saluran cerna. Keterbatasan lain pada penelitian ini, adalah tidak dilakukannya biopsi mukosa saluran cerna.

5.1.2 Penilaian asupan zat gizi

Penilaian asupan makanan dengan menggunakan metode *food weighing* merupakan metode yang ideal, karena data yang diperoleh sangat akurat dan teliti. Pada metode ini petugas menimbang dan mencatat seluruh makanan yang dikonsumsi responden selama penelitian. Namun karena keterbatasan untuk pelaksanaan metode tersebut di lapangan sehingga kami menggunakan metode *food record* 3 x 24 jam untuk asupan energi dan protein serta menggunakan metode FFQ semikuantitatif untuk menilai asupan mikronutrien vitamin B₁₂.

Penilaian dengan metode *food record* pada pelaksanaannya, dapat saja subyek penelitian tidak mencatat secara langsung makanan yang dikonsumsinya. Hal ini menyebabkan hasil perhitungan asupan makanan dapat memberi nilai bias. Untuk menghindari hal tersebut pada saat peneliti mengingatkan subyek untuk mengkonsumsi suplemen, juga diingatkan untuk mengisi mencatat asupan makanannya.

Keterbatasan lainnya adalah penilaian asupan vitamin B₁₂ melalui metode FFQ semikuantitatif. Metode ini digunakan untuk melihat pola rerata asupan makanan yang menggambarkan kebiasaan makan dalam jangka waktu lama, dalam penelitian ini selama enam minggu. Penilaian asupan dengan metode ini memiliki kelemahan, baik dari faktor pewawancara, maupun dari subyek penelitian. Terdapat kemungkinan subyek penelitian tidak mengatakan porsi makanan yang di makan secara tepat karena lupa, atau adanya perbedaan persepsi dalam porsi makanan antara pewawancara dan subyek penelitian. Untuk mengurangi kelemahan tersebut maka peneliti menggunakan alat bantu *food model* untuk meningkatkan akurasi asupan bahan makanan, selain itu pada formulir disusun daftar bahan makanan berdasarkan kelompok bahan makanan dimulai dengan bahan makanan sumber vitamin B₁₂ serta dibuat frekuensi asupan untuk panduan wawancara.³¹

5.1.3 Penilaian laboratorium status vitamin B₁₂

Status vitamin B₁₂ secara laboratorium, pada penelitian ini menggunakan pemeriksaan kadar vitamin B₁₂ serum. Penilaian kadar vitamin B₁₂ serum, walaupun memiliki sensitifitas yang rendah namun dapat menggambarkan asupan vitamin B₁₂ jangka pendek maupun simpanan jangka panjang. Kadar vitamin B₁₂ serum mencakup jumlah TC I, TC II dan TC III. Sedangkan yang memperlihatkan aktifitas vitamin B₁₂, karena membawa vitamin B₁₂ untuk berfungsi ke dalam sel hanya TC II (10- 20 % dari kadar vitamin B₁₂ serum total). Waktu paruh TCII didalam darah berkisar setengah hingga satu jam, Kadarnya segera menurun setelah absorpsi.³¹ Sehingga karena kesulitan pada pelaksanaan pemeriksaan kadar TCII maka penelitian ini tidak menggunakan kadar TCII serum sebagai penanda status vitamin B₁₂.

Penanda status vitamin B₁₂ lain yang mempunyai sensitifitas tinggi adalah berdasarkan penilaian kadar substrat MMA dan homosistein yang secara normal dimetabolisme oleh vitamin B₁₂. Kadar keduanya meningkat pada defisiensi vitamin B₁₂. Namun kadar homosistein tidak hanya dipengaruhi oleh vitamin B₁₂, tetapi juga dipengaruhi oleh vitamin B₆ dan asam folat. Sehingga penelitian ini tidak menilai kadar homosistein sebagai penanda status vitamin B₁₂. Penelitian ini juga tidak menggunakan pemeriksaan kadar MMA, walaupun MMA lebih spesifik menggambarkan fungsi vitamin B₁₂. Namun teknis pemeriksaan MMA sulit dilaksanakan, sehingga tidak ada laboratorium di Jakarta yang dapat melakukannya.

5.1.4 Seleksi Subyek Penelitian

Pada penelitian ini pengambilan subyek penelitian dilakukan dengan cara pengambilan sampel non probabilitas yaitu metode konsekutif. Metode konsekutif ini adalah metode yang dapat dilakukan pada uji klinis di tempat layanan kesehatan, dalam hal ini poliklinik dan merupakan jenis pengambilan sampel non probabilitas yang paling baik.⁵²

5.2 Data hasil penelitian

5.2.1 Usia

Subyek penelitian memiliki rerata usia $34,3 \pm 5,12$ tahun. Pada penelitian ini sebagian besar mempunyai usia dalam kategori 30 – 39 tahun (10 dari 15 subyek). Data ini sesuai dengan Laporan Ditjen PPM dan PL Depkes RI sampai dengan maret 2009 rentang usia terbanyak antara 19–49 tahun.³ Disamping itu sesuai dengan penelitian Kendrastuti pada penderita HIV yang berobat ke RSUPNCM sebagian besar subyek penderita HIV adalah laki-laki antara usia 20–40 tahun.⁴

5.2.2 Jenis Kelamin

Pada penelitian sebanyak 17 orang subyek bersedia mengikuti penelitian ini. Subyek terbanyak dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 15 orang dan perempuan sebanyak 2 orang. Pada perjalanan selanjutnya dua orang subyek dihentikan dari penelitian dan keduanya perempuan. Sehingga seluruh subyek penelitian ini dengan jenis kelamin laki-laki.

5.2.3 Hepatitis, gastroenteritis, dan infeksi akut

Adanya infeksi oportunistik pada penderita HIV turut menentukan kondisi penderita tersebut termasuk progresivitas penyakit, demikian pula terhadap penurunan sistem imun seperti jumlah CD4. Adanya hepatitis pada penderita HIV juga turut mempengaruhi simpanan zat gizi di dalam hati termasuk simpanan vitamin B₁₂. Demikian pula adanya gastroenteritis pada penderita HIV juga dapat mengganggu penyerapan zat gizi juga termasuk vitamin B₁₂.

Berdasarkan catatan pada formulir B3 (lembar evaluasi konsumsi suplementasi vitamin B₁₂ dan keluhan subyek), seluruh subyek penelitian tidak mengalami gastroenteritis sepanjang penelitian, namun terdapat satu orang dengan riwayat gastroenteritis lima bulan sebelum penelitian dan terdapat 11 dari 15 subyek dengan koinfeksi hepatitis. Gastroenteritis pada subyek sangat mungkin tidak ada karena subyek telah mendapat ARV dalam jangka lama. Sebanyak empat dari 15 subyek mengalami infeksi akut berupa infeksi saluran nafas atas pada akhir perlakuan.

5.2.4 Status gizi

Terdapat perbedaan status gizi subyek penelitian berdasarkan indeks massa tubuh awal dan akhir. Hal tersebut berdasarkan nilai Nilai median IMT pada awal penelitian 20,70 (18,60 – 31,70) kg/m² meningkat bermakna ($p = 0,04$) dengan median IMT pada akhir penelitian sebesar 22,17 (18,60 – 32). kg/m². Hal ini mungkin karena adanya peningkatan asupan nutrisi. Sebanyak 13 dari 15 subyek memiliki IMT dalam batas normal, serta sisanya dua subyek dengan IMT lebih.

5.2.5 Asupan energi, protein dan vitamin B₁₂

Pada penelitian ini rerata asupan energi awal 1615,2 ± 273,02 kkal/hari mengalami peningkatan di akhir penelitian 1643,37 ± 321,87 kkal/hari, namun secara statistik peningkatan tersebut tidak bermakna ($p = 0,72$). Proporsi asupan energi dengan kebutuhan yang harus dicapai didapatkan rerata pada awal 82,75 ± 12,97 dan meningkat pada akhir perlakuan 84,04 ± 15,98. Proporsi pemenuhan asupan energi subyek tersebut masuk ke dalam rentang cukup (80 – 120% dari kebutuhan energi total). Namun peningkatan tersebut tidak signifikan terhadap asupan energi awal dan akhir ($p = 0,708$).

Asupan protein pada subyek, memperlihatkan peningkatan pada akhir perlakuan (asupan protein awal 51,66 ± 11,609 g/hari dan akhir 52,22 ± 11,84 g/hari), namun perubahan itu tidak bermakna ($p = 0,823$). Persentase asupan protein dari asupan energi pada saat awal 12,93 ± 2,34 % dan pada akhir 13,40 ± 2,50 %, telah memenuhi rekomendasi WHO 12 -15%.²¹ Asupan protein yang sesuai kebutuhan ini diperlukan dalam menunjang peranan suplementasi vitamin B₁₂ pada subyek, walaupun pencapaian asupan protein berada pada batas bawah kecukupan yang dianjurkan. Protein diperlukan sebagai transport pengikat vitamin B₁₂ yang diperlukan baik untuk absorpsi, maupun untuk membawa vitamin B₁₂ menjalankan fungsinya di dalam sel juga untuk membawa vitamin B₁₂ untuk di deposit di dalam hati.

Asupan vitamin B₁₂ (dari bahan makanan) pada awal penelitian 1,73 ± 0,78 µg/hari, meningkat pada akhir 1,89 ± 0,73 µg/hari. Demikian pula berdasarkan proporsi asupan vitamin B₁₂ terhadap kebutuhan sesuai AKG pada awal 71,94 ± 32,52% dan meningkat pada akhir perlakuan 78,89 ± 30,27%,

namun perubahan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p = 0,552$). Penilaian asupan vitamin B₁₂ pada akhir penelitian yang tidak mencakup suplementasi vitamin B₁₂ 1000 µg/hari, masih dibawah kecukupan asupan vitamin B₁₂ berdasarkan AKG. Sedangkan penilaian asupan vitamin B₁₂ pada akhir penelitian dari bahan makanan dan suplementasi mempunyai nilai mean $1001,9 \pm 0,73$ dengan peningkatan yang bermakna ($p < 0,001$). Hal tersebut berbeda bila dibandingkan dengan penelitian Tang dkk⁴⁰ yang menilai kadar vitamin B₁₂ dikaitkan dengan progresivitas HIV, dimana asupan vitamin B₁₂ dapat mencapai 13.9 (7.4–20.6) µg/hari dengan rentang kadar vitamin B₁₂ normal rendah 220 (155–305) pmol/L.

5.2.6 Kadar vitamin B₁₂ serum

Pada awal penelitian rerata kadar vitamin B₁₂ subyek $270,71 \pm 71,04$ pmol/L, berada pada rentang nilai normal rendah (150-300 pmol/L). Namun tidak ada subyek dengan kadar menunjukkan defisiensi vitamin B₁₂ (kadar vitamin B₁₂ serum < 150 pmol/L). Subyek dengan kadar vitamin B₁₂ normal rendah sebanyak 10 orang dan lima orang subyek dalam batas normal. Pada penelitian ini tidak terdapat subyek yang mengalami keluhan gastroenteritis dan yang mengkonsumsi obat yang mempengaruhi absorpsi vitamin B₁₂ seperti obat golongan proton pump inhibitor maupun antagonis reseptor Histamin₂. Walaupun tidak terdapat subyek dengan gastroenteritis pada saat penelitian, namun pada penderita HIV telah terjadi atrofi dan inflamasi pada vili usus, sehingga dapat mengganggu absorpsi vitamin B₁₂. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Harriman dkk³⁶ dimana seluruh subyeknya (11 orang) mempunyai hasil biopsi duodenum berupa inflamasi kronik dan adanya atrofi, baik pada subyek yang dengan kadar vitamin B₁₂ serum rendah (Tiga orang) maupun dengan kadar vitamin B₁₂ serum normal. Selain itu pada 11 dari 15 subyek dengan koinfeksi hepatitis kronik, dimana telah terjadi gangguan pada penyimpanan vitamin B₁₂.²³

Hasil pemeriksaan kadar vitamin B₁₂ serum awal tersebut meningkat signifikan ($p = 0,00$) terhadap kadar pada akhir perlakuan dengan rerata $419,11 \pm 122,95$ pmol/L. Perubahan bermakna tersebut sesuai dengan penelitian Remacha dkk,¹¹ yang memberikan vitamin B₁₂ selama enam minggu, mendapatkan

peningkatan yang bermakna ($p = 0.0002$) dengan rerata kadar vitamin B₁₂ awal 334 ± 183 pmol/L dan 437 ± 146 pmol/L pada akhir penelitian. Hal ini selain menggambarkan peranan suplementasi vitamin B₁₂ terhadap peningkatan kadarnya didalam darah, juga memperlihatkan kepatuhan subyek untuk mengonsumsi suplementasi yang diberikan.

5.2.7 Jumlah CD4

Limfosit CD4 merupakan target utama dari virus HIV, karena adanya reseptor CD4 pada permukaan sel. Pemeriksaan jumlah CD4 berperan untuk menilai prognosis progresivitas penyakit HIV dan menggambarkan status imun penderita HIV.¹⁷ Perubahan jumlah CD4 merupakan penanda yang digunakan pada penelitian ini untuk melihat pengaruh pemberian suplementasi vitamin B₁₂ tunggal terhadap status imun. Jumlah CD4 dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti variasi tehnik analisis, variasi diurnal, infeksi akut, operasi besar, penggunaan kortikosteroid serta faktor lain seperti jenis kelamin, usia, kategori risiko, stress psikologi dan kehamilan, termasuk ARV dan OAT.¹⁷ Sehingga pada penelitian ini tidak diikuti subyek yang sedang mengonsumsi OAT. Seperti telah disebutkan sebelumnya pada penelitian ini subyek walaupun telah memakai ARV namun jumlah CD4 tidak meningkat selama dua tahun atau lebih. Pada penelitian ini lama penggunaan ARV pada subyek berkisar dua sampai enam tahun. Umumnya ARV yang digunakan terdapat zidovudin. Zidovudin dapat menyebabkan anemia megaloblastik, dimana pada awalnya banyak yang menduga hal tersebut berkaitan dengan defisiensi vitamin B₁₂ dan asam folat, namun selanjutnya diketahui bahwa hal tersebut berkaitan dengan pengaruh zidovudin terhadap deplesi sumsum tulang.¹⁵

Berdasarkan catatan rekam medik, terdapat satu orang yang mempunyai catatan tidak *adherence*. Selama penelitian subyek tersebut hadir pada awal dan akhir penelitian, tetapi tidak hadir pada kunjungan kedua dan ketiga, karena jadwal kerja subyek tersebut tidak menentu dan sulit minta ijin dari atasannya. Untuk mengatasi hal tersebut peneliti mendatangi lokasi subyek untuk memberikan suplementasi lanjutan dan lembar *food record*. Namun selama penelitian subyek patuh dalam mengonsumsi suplemen metilkobalamin.

Median jumlah CD4 subyek pada awal penelitian 143 (23 – 372) sel/ μ L (CD4 < 200 sel/ μ L sesuai dengan kadar vitamin B12 serum batas normal rendah pada awal penelitian. Penelitian oleh Paltiel dkk⁷ mendapatkan bahwa penderita HIV dengan kadar kobalamin serum rendah sering memiliki jumlah CD4 rendah.⁷

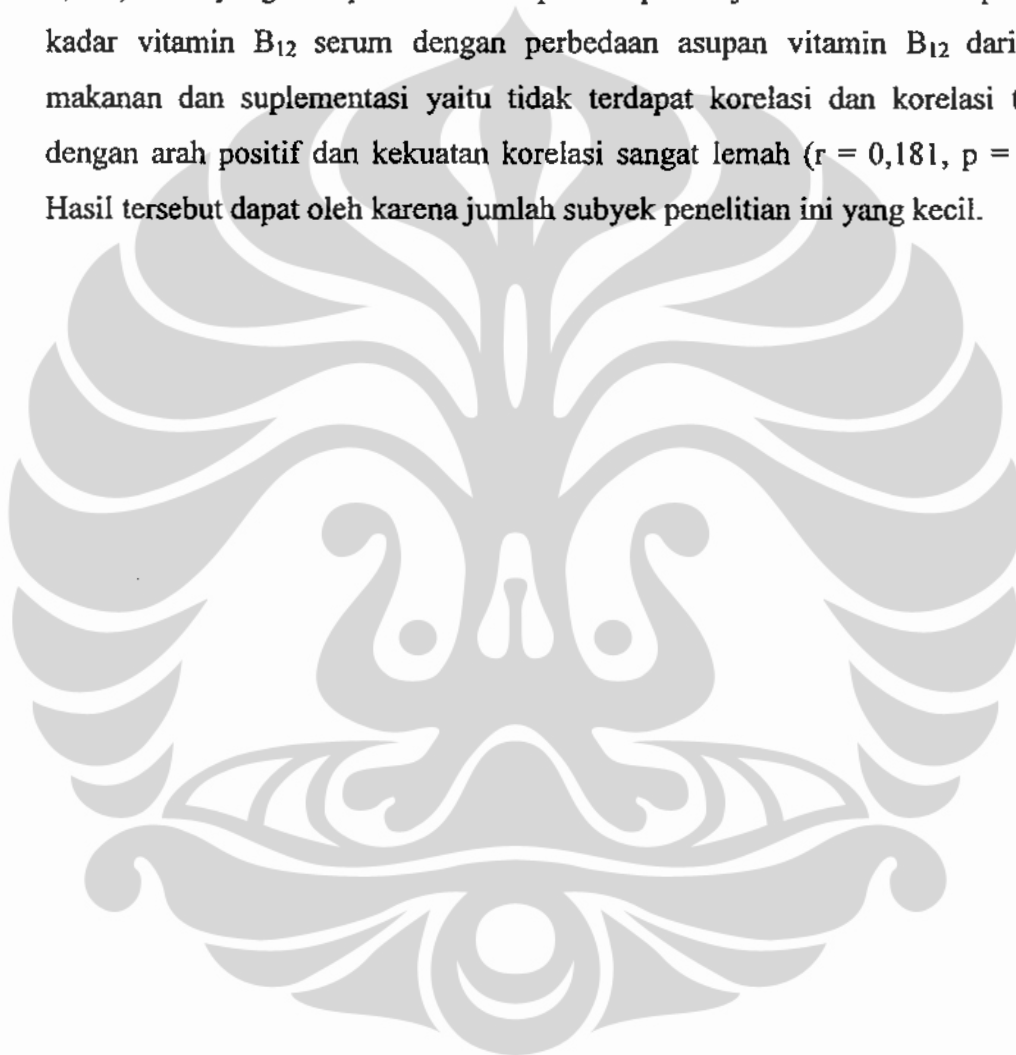
Pada penelitian ini median jumlah CD4 subyek pada awal penelitian 143 (23 – 372) sel/ μ L dibandingkan dengan median pada akhir perlakuan 166 (18 – 428) sel/ μ L, didapatkan adanya perubahan yang bermakna ($p = 0,031$). Penelitian Kaiser dkk¹⁰ yang memberikan suplementasi vitamin B₁₂ 2.5 μ g, bersama multimikronutrien lain, dua kali sehari selama 12 minggu terdapat perbedaan bermakna jumlah CD4 ($p = 0,029$) antara kelompok perlakuan dan plasebo. Pada penelitian ini setelah perlakuan tidak seluruh subyek mengalami peningkatan jumlah CD4, terdapat 11 dari 15 subyek yang mengalami penurunan jumlah CD4. Hal ini tidak sejalan dengan peningkatan kadar vitamin B₁₂ serum yang seluruhnya meningkat pada akhir penelitian. Perubahan jumlah CD4 yang bervariasi ini juga disertai perubahan status nutrisi dan asupan nutrisi yang bervariasi. Sehingga ada kemungkinan perubahan jumlah CD4 dapat dipengaruhi oleh karena faktor-faktor lain.

Pengaruh infeksi HIV terhadap terjadinya inflamasi dan atrofi villi usus menyebabkan berkurangnya fungsi absorpsi zat gizi. Walaupun setelah suplementasi vitamin B₁₂ terdapat peningkatan kadar vitamin B₁₂ serum, namun terdapat kendala untuk melihat fungsi vitamin B₁₂ pada subyek penelitian. Seperti telah disampaikan sebelumnya pada penelitian ini tidak memeriksa kadar TCII dan juga tidak melihat peran vitamin B₁₂ secara biomolekuler. Karena bentuk aktif vitamin B₁₂ diketahui dari kadar TCII serum dan infeksi HIV menyebabkan reseptor TC II pada permukaan sel berkurang, sehingga mengurangi ambilan vitamin B₁₂ ke dalam sel.

Berdasarkan uji Spearman tidak didapatkan adanya korelasi antara perbedaan jumlah CD4 dengan perbedaan kadar vitamin B₁₂, dan dengan arah korelasi negatif serta kekuatan korelasi lemah ($r = -0,375$, $p = 0,168$). Hal ini terutama dapat disebabkan karena ada empat subyek yang mengalami penurunan jumlah CD4 setelah perlakuan serta terdapat subyek yang mengalami sedikit peningkatan kadar vitamin B₁₂ serum, selain itu juga karena pada penelitian ini

terdapat empat subyek pada saat pemeriksaan laboratorium baru saja terkena infeksi saluran nafas atas dan penelitian ini menggunakan jumlah subyek kecil. Pada penelitian ini juga tidak terdapat subyek yang dengan defisiensi vitamin B₁₂.

Pada uji korelasi antara perbedaan jumlah CD4 dengan perbedaan asupan vitamin B₁₂ dari bahan makanan dan suplementasi didapatkan tidak ada korelasi yang bermakan, dengan arah positif dan kekuatan korelasi kuat ($r = 0,86$, $p = 0,761$). Hal yang hampir sama didapatkan pada uji korelasi antara perbedaan kadar vitamin B₁₂ serum dengan perbedaan asupan vitamin B₁₂ dari bahan makanan dan suplementasi yaitu tidak terdapat korelasi dan korelasi tersebut dengan arah positif dan kekuatan korelasi sangat lemah ($r = 0,181$, $p = 0,520$). Hasil tersebut dapat oleh karena jumlah subyek penelitian ini yang kecil.



BAB VI

RINGKASAN, SIMPULAN DAN SARAN

6.1 Ringkasan

Gangguan fungsi imun berkaitan dengan tingginya prevalensi defisiensi zat gizi, yang dapat terjadi bahkan pada awal terinfeksi HIV. Penurunan fungsi imun menyebabkan peningkatan risiko infeksi oportunistik pada penderita HIV, selanjutnya mempengaruhi progresivitas penyakit dan meningkatkan kematian. Mekanisme yang menyebabkan penurunan fungsi imun tersebut, termasuk peningkatan stres oksidatif intraseluler, anoreksia, hipermetabolik, hiperkatabolik, infeksi kronis, demam, penurunan asupan makanan, mual, muntah, diare, malabsorpsi, peningkatan kebutuhan maupun kehilangan zat gizi, depresi, efek samping obat.

Penurunan kadar vitamin B₁₂ serum umumnya ditemukan pada penderita HIV. Kadar vitamin B₁₂ normal rendah, dapat ditemukan pada 30% penderita HIV dan ini berkaitan dengan kecepatan progresivitas penyakit. Penelitian ini untuk mengetahui efek pemberian suplementasi vitamin B₁₂ pada penderita HIV terhadap jumlah CD4, sehingga diharapkan dapat mencegah progresivitas penyakit HIV, dan meningkatkan kualitas hidup penderita HIV.

Penelitian ini merupakan uji klinis tanpa pembandingan, dengan intervensi suplementasi vitamin B₁₂ pada 15 orang subyek penderita HIV yang dilakukan mulai tanggal 1 februari sampai dengan 20 april, di UPT HIV RSUPNCM Jakarta. Data yang diperoleh meliputi usia, jenis kelamin, adanya koinfeksi hepatitis, adanya gastroenteritis pada saat penelitian, status nutrisi, asupan energi dan protein menggunakan metode *food record* 3 x 24 jam dan asupan vitamin B₁₂ dengan menggunakan FFQ semikuantitatif, serta pemeriksaan laboratorium kadar vitamin B₁₂ serum dan jumlah CD4 yang dilakukan pada awal dan akhir perlakuan.

Subyek yang mengikuti penelitian ini seluruhnya berjumlah 17 orang, terdiri dari 15 orang laki-laki dan 2 orang perempuan, tetapi hanya 15 orang laki-laki yang mengikuti penelitian ini sampai selesai. Usia subyek mempunyai rerata $34,3 \pm 5,12$ tahun dan 10 dari 15 subyek dalam rentang 30 – 39. Sebelas dari 15

subyek dengan koinfeksi hepatitis. Tidak ada subyek yang mengalami gastroenteritis selama penelitian. Terdapat 4 dari 15 subyek yang mengalami infeksi akut (infeksi saluran nafas atas) pada akhir penelitian. Subyek penelitian mempunyai IMT batas normal sebanyak 13 dari 15 orang. Hasil penelitian menunjukkan nilai IMT pada awal 20,70 (18,60 – 31,70) kg/m² berbeda bermakna ($p = 0,04$) dengan IMT pada akhir penelitian 22,17 (18,60 – 32) kg/m².

Pada awal penelitian kadar vitamin B₁₂ serum subyek memiliki rerata 270,71 ± 71,04 pmol/L. Terdapat 10 dari 15 orang subyek yang memiliki kadar vitamin B₁₂ serum normal rendah (150 – 300 pmol/L). Berdasarkan penilaian asupan vitamin B₁₂ subyek, maka masih kurang dari kebutuhan sesuai AKG (2,4 µg). Dengan demikian kadar vitamin B₁₂ serum yang rendah lebih disebabkan asupan yang kurang dibandingkan karena gangguan absorpsi. Disamping itu asupan nutrisi terdapat peningkatan tidak bermakna dengan asupan energi awal 1615,2 ± 273,02 kkal/hari mengalami peningkatan ($p = 0,72$), di akhir penelitian 1643,37 ± 321,87 kkal/hari. Asupan protein awal 51,66 ± 11,609 g/hari meningkat ($p = 0,823$) pada akhir 52,22 ± 11,84 g/hari. Asupan vitamin B₁₂ dari pada awal penelitian 1,73 ± 0,78 µg/hari, meningkat tidak bermakna ($p = 0,552$) pada akhir 1,89 ± 0,73 µg/hari. Dengan demikian diharapkan pada penelitian ini asupan vitamin B₁₂ dari suplementasi lebih utama pengaruhnya dibanding asupan nutrisi lainnya. Hasil pemeriksaan kadar vitamin B₁₂ serum awal tersebut meningkat signifikan ($p = 0,001$) terhadap kadar pada akhir perlakuan dengan rerata 419,11 ± 122,95 pmol/L.

Setelah perlakuan, seluruh subyek mengalami peningkatan kadar vitamin B₁₂ serum, berbeda dengan hasil pemeriksaan jumlah CD4 dimana hanya 11 orang meningkat (73,3%). Median jumlah CD4 subyek pada awal penelitian 143 (23 – 372) sel/µL dibandingkan dengan median pada akhir perlakuan 166 (18 – 428) sel/µL, didapatkan perubahan signifikan ($p = 0,031$). Hal ini kemungkinan karena jumlah CD4 selain dipengaruhi oleh status gizi ataupun suplementasi zat gizi juga dipengaruhi oleh banyak faktor lain yang tidak diperiksa pada penelitian ini.

Uji korelasi tidak bermakna antara perbedaan jumlah CD4 dengan perbedaan kadar vitamin B₁₂ serum dengan arah negatif dan kekuatan lemah. Namun pada uji korelasi masing-masing terhadap perbedaan jumlah CD4 dengan

perbedaan kadar vitamin B₁₂ serum dengan perbedaan asupan vitamin B₁₂ (bahan makanan dan suplementasi) terdapat tidak ada korelasi bermakna, dengan arah positif. Hal ini terutama karena jumlah subyek yang kecil, tidak ada subyek dengan defisiensi, juga karena terdapat subyek yang mengalami penurunan CD4 dan peningkatan sedikit dari kadar vitamin B₁₂ serum. Disamping itu terdapat empat subyek pada saat pemeriksaan laboratorium baru saja terkena infeksi saluran nafas atas dan terdapat satu subyek dengan riwayat gastroenteritis kronik sebelum penelitian.

6.2 Simpulan

Dari hasil penelitian efek suplementasi vitamin B₁₂ pada penderita HIV, dapat ditarik simpulan sebagai berikut:

1. Subyek penelitian terdiri dari 15 orang laki-laki dengan rerata usia $34,3 \pm 5,12$ tahun, 11 dari 15 subyek dengan hepatitis dan tidak ada subyek dalam kondisi gastroenteritis pada saat penelitian.
2. Nilai median IMT pada awal penelitian $20,70 (18,60 - 31,70) \text{ kg/m}^2$ meningkat bermakna ($p = 0,04$) dengan median IMT pada akhir penelitian sebesar $22,17 (18,60 - 32) \text{ kg/m}^2$, dengan 13 dari 15 subyek memiliki IMT normal.
3. Pada penelitian ini rerata asupan energi awal $1615,2 \pm 273,02 \text{ kkal/hari}$ mengalami peningkatan di akhir penelitian $1643,37 \pm 321,87 \text{ kkal/hari}$, namun secara statistik peningkatan tersebut tidak bermakna ($p = 0,72$).
4. Asupan protein pada subyek, memperlihatkan peningkatan pada akhir perlakuan (asupan protein awal $51,66 \pm 11,609 \text{ g/hari}$ dan akhir $52,22 \pm 11,84 \text{ g/hari}$), namun perubahan itu tidak bermakna ($p = 0,823$).
5. Asupan vitamin B₁₂ masih dibawah kebutuhan AKG, dengan rerata asupan vitamin B₁₂ dari pada awal penelitian $1,73 \pm 0,78 \text{ } \mu\text{g/hari}$, meningkat pada akhir $1,89 \pm 0,73 \text{ } \mu\text{g/hari}$, namun perubahan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p = 0,552$).
6. Hasil pemeriksaan kadar vitamin B₁₂ serum awal $270,71 \pm 71,04 \text{ pmol/L}$, meningkat signifikan ($p = 0,00$) pada akhir perlakuan dengan rerata $419,11 \pm 122,95 \text{ pmol/L}$.

7. Median jumlah CD4 subyek pada awal penelitian 143 (23 – 372) sel/ μ L dibandingkan dengan median pada akhir perlakuan 166 (18 – 428) / μ L, didapatkan perubahan signifikan ($p = 0,031$).
8. Korelasi perbedaan jumlah CD4 dengan perbedaan kadar vitamin B₁₂ serum, arah negatif dan kekuatan lemah ($r = -0,375$, $p = 0,168$).
9. Uji korelasi perbedaan jumlah CD4 dengan perbedaan asupan vitamin B₁₂ (dari bahan makanan dan suplementasi) didapatkan tidak ada korelasi yang bermakna, dengan arah positif dan kekuatan korelasi kuat ($r = 0,86$, $p = 0,761$). Uji korelasi kadar vitamin B₁₂ serum dengan perbedaan asupan vitamin B₁₂ (dari bahan makanan dan suplementasi) yaitu tidak terdapat korelasi dan korelasi tersebut dengan arah positif dan kekuatan korelasi sangat lemah ($r = 0,181$, $p = 0,520$).

6.3 Saran

Meskipun pada penelitian ini tidak ada subyek dengan defisiensi vitamin B₁₂, namun sebagian besar subyek mempunyai kadar vitamin B₁₂ serum normal rendah. Hal ini memperlihatkan telah terdapat deplesi vitamin B₁₂ pada subyek. Pada penelitian ini hal tersebut karena asupan vitamin B₁₂ subyek kurang dari kebutuhan, sementara kebutuhan zat gizi termasuk vitamin B₁₂ pada penderita HIV meningkat. Pada penelitian ini kadar vitamin B₁₂ serum subyek meningkat bermakna. Sehingga penderita HIV perlu memperoleh asupan vitamin B₁₂ yang adekuat. Penelitian ini memperlihatkan peranan suplementasi vitamin B₁₂ dapat merubah bermakna terhadap jumlah CD4. Suplementasi vitamin B₁₂ bermanfaat meningkatkan status imun penderita HIV. Namun demikian banyak faktor-faktor alami yang turut mempengaruhi jumlah CD4, sehingga uji korelasi perbedaan kadar vitamin B₁₂ dengan perbedaan jumlah CD4 tidak bermakna, bahkan menunjukkan arah negatif dikarenakan terdapat 4 dari 15 subyek mengalami penurunan jumlah CD4. Dengan demikian perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, yaitu :

1. Penelitian uji klinis dengan metode uji klinis paralel dengan randomisasi agar ada kelompok pembandingan.

2. Penelitian dengan waktu yang lebih lama untuk melihat efek suplementasi vitamin B₁₂ dalam jangka panjang dan dengan jumlah subyek lebih banyak.
3. Penelitian intervensi lebih lanjut perlu dilakukan pada penderita HIV dengan defisiensi vitamin B₁₂, juga perlu diteliti faktor-faktor lain yang turut mempengaruhi perubahan jumlah CD4, disamping masalah nutrisi atau suplementasi yang diberikan.



SUMMARY, CONCLUSION, AND SUGGESTION

6.1 Summary

Immune functional disturbance is related to the increasing of nutrient deficiency prevalence, that can be happened even in the earlier stage of HIV infection. The decreament of immune function can cause the risk of having opportunistic infection in HIV patients. Further more, it causes the disease's progressivity and death. These are some mechanisms in immune function to change, the increasing of intracellular oxidative stress, anorexia, hypermetabolic states, hypercatabolic states, chronic infections, fever, lower intake, nausea, vomit, diarrhea, malabsorbtion, increment of needs and also the loss of nutrition, depression, and drug's side effect.

The lowering of serum vitamin B₁₂ is commonly found in HIV patients. Normal to low value of serum vitamin B₁₂ is found in 30% of HIV patient and it is related to this disease's progressivity. The aim of this study is to find the effect of vitamin B₁₂ supplementation in HIV patient to the CD4 counts. So it can prevent the HIV's progreessivity and also increasing the quality of life of HIV patients.

This study was one-armed clinical trial with the intervention of vitamin B₁₂ supplement in 15 subjects which was started from February 1 to April 20, 2011 in UPT HIV RSUPNCM Jakarta. The data includes age, sex, the presence of hepatitis and gastroenteritis during the study, nutritional status, energy and protein intake evaluation using 3 x 24 hours *food record* method and evaluation of vitamin B₁₂ intake using semiquantitative, the level of serum vitamin B₁₂, and CD4 counts before and after the intervention.

The total person who followed this study was 17 persons. They were 15 males and two females, but only the 15 males who followed this research until finish. The mean of age was 34.3 ± 5.12 years and the age of 10 of 15 subjects were within interval 30 - 39 years. There were 11 of 15 subjects have hepatitis co-infection. None of the subjects have gastroenteritis during this study. There were four of 15 subjects have acute infection (upper respiratory tract infection) at the end of this study. The subjects, who were in the IMT normal level, were 13 of 15

subjects. The result showed that the early IMT score was 20,70 (18,60 – 31,70) kg/m^2 in different with the meaning of ($p = 0,04$) with the final IMT score was 22,17 (18,60 – 32) kg/m^2 .

The mean of subjects' vitamin B12 level before intervention was $270,71 \pm 71,04$ pmol/L. There were 10 of 15 subjects who had normal to low vitamin B12 level which was 150 – 300pmol/L. According to the evaluation of vitamin B12 intake, its result was the intake was below the AKG suggestion for vitamin B12 which was 2,4 μg . It probably was caused by the low intake rather than malabsorption. There was no significant improvement in early energy intake $1615,2 \pm 273,02$ kkal/day then it raised with $p = 0,72$, and at the end of the study $1643,37 \pm 321,87$ kkal/day. Early protein intake was $51,66 \pm 11,609$ g/day then it raised ($p = 0,823$) to $52,22 \pm 11,84$ g/day. There was no significant improvement in vitamin B₁₂ intake before intervention which was $1,73 \pm 0,78$ $\mu\text{g/day}$, with $p = 0,552$ and $1,89 \pm 0,73$ $\mu\text{g/day}$ at the end of the study. It implicated that the vitamin B12 intake from supplementaion was superior than other nutrition intake. Therew was a significant improvement ($p = 0,001$) in vitamin B12 level before intervention related to its level at the end of the study with average $419,11 \pm 122,95$ pmol/L.

All subjects had higher serum vitamin B₁₂ level after the intervention, while the CD4 counts evaluation was raised only in 11 of 15 subjects. The median of subjects' CD4 counts was 143 (23 – 372) cell/ μL compared with the median after the intervention 166 (18 – 428) cell / μL , resulted in significant change ($p = 0,031$). It was caused by CD4 counts were also interfered by nutritional status, nutrition supplementation, and other unmeasured factors.

Correlation test showed an insignificant result between CD4 counts with serum vitamin B12 level difference was negative and weak as its results. Insignificant correlation test of CD4 counts to serum vitamin B12 level and vitamin B12 intake difference was showed as insignificant correlation, with positive result. Probably caused by only small numbers of subjects, no subject with deficiency, and also there were subjects who had decreament of CD4 counts and a little increament in serum vitamin B12 level after intervention. In addition, there were four subjects with acute infection, during this study.

6.2 Conclusion

There were some conclusions from this study:

1. Subjects consisted of 15 males (mean $34,3 \pm 5,12$ years), 11 of 15 subjects had hepatitis and there was no subjects who had gastroenteritis during the study.
2. The median of BMI at the early stage of the study was 20,70 (18,60 – 31,70) kg/m^2 and had a significant improvement ($p = 0,04$) with the median of BMI at the end of the study was 22,17 (18,60 – 32) kg/m^2 . Thirteen of 25 subjects had normal BMI.
3. The mean of early energy intake was $1615,2 \pm 273,02$ kkal/day and it improved at the end of the study was $1643,37 \pm 321,87$ kkal/day, though it showed insignificant result ($p = 0,72$).
4. Subjects' protein intake showed an increment at the end of the study (initial protein intake was $51,66 \pm 11,609$ g/day and at the end of the study was $52,22 \pm 11,84$ g/day), though it showed an insignificant result ($p = 0,823$).
5. Vitamin B12 intake was below the AKG, with its mean at the initial of the study $1,73 \pm 0,78$ $\mu\text{g/day}$, increased at the end of the study $1,89 \pm 0,73$ $\mu\text{g/day}$ and it was insignificant statistically ($p = 0,552$).
6. The measurement of early serum vitamin B12 level was $270,71 \pm 71,04$ pmol/L, increased significantly ($p = 0,001$) at the end of the study with its mean was $419,11 \pm 122,95$ pmol/L.
7. The median of CD4 count in the beginning of the study was 143 (23 – 372) cell/ μL compared with the median at the end of the study which was 166 (18 – 428) cell / μL sel/ μL , it showed a significant result ($p = 0,031$).
8. The correlation of CD4 count difference with serum vitamin B12 level difference, resulted in negative and weak value. ($r = -0,375$, $p = 0,168$).
9. Correlation test of CD4 counts difference with vitamin B12 intake difference showed insignificant correlation, with positive and strong correlation value. ($r = 0,86$, $p = 0,761$). Correlation test of serum vitamin B12 level with the difference of vitamin B12 intake showed no correlation with positive and weak value. ($r = 0,181$, $p = 0,520$).

6.3 Suggestion

Although on this study, there are no subjects with deficiency but most of them with low normal serum vitamin B₁₂. It might be they have depletion of vitamin B₁₂. Subjects in this study have low intake of vitamin B₁₂, besides HIV patients have increase nutrient requirement include vitamin B₁₂. Subjects had higher significant serum vitamin B₁₂ level after the intervention. Therefore HIV patients need adequate vitamin B₁₂ intake. After six week vitamin B₁₂ supplementation could increase immune status with CD4 counts was significant change. There are some other factors could influence CD4 count, so correlation test between differences of serum vitamin B₁₂ level and CD4 count not give significant result. Then we need for:

1. Further clinical trial with advanced method which is paralel-randomized controlled trial that there will be control group.
2. Study with a longer period to find the effect and also multicenters with big sample size.
3. It is necessary to measure study on HIV patients with deficiency vitamin B₁₂ and to investigation other factors which also interfere the changes of CD4 counts besides nutritional problems and supplementation given.

DAFTAR PUSTAKA

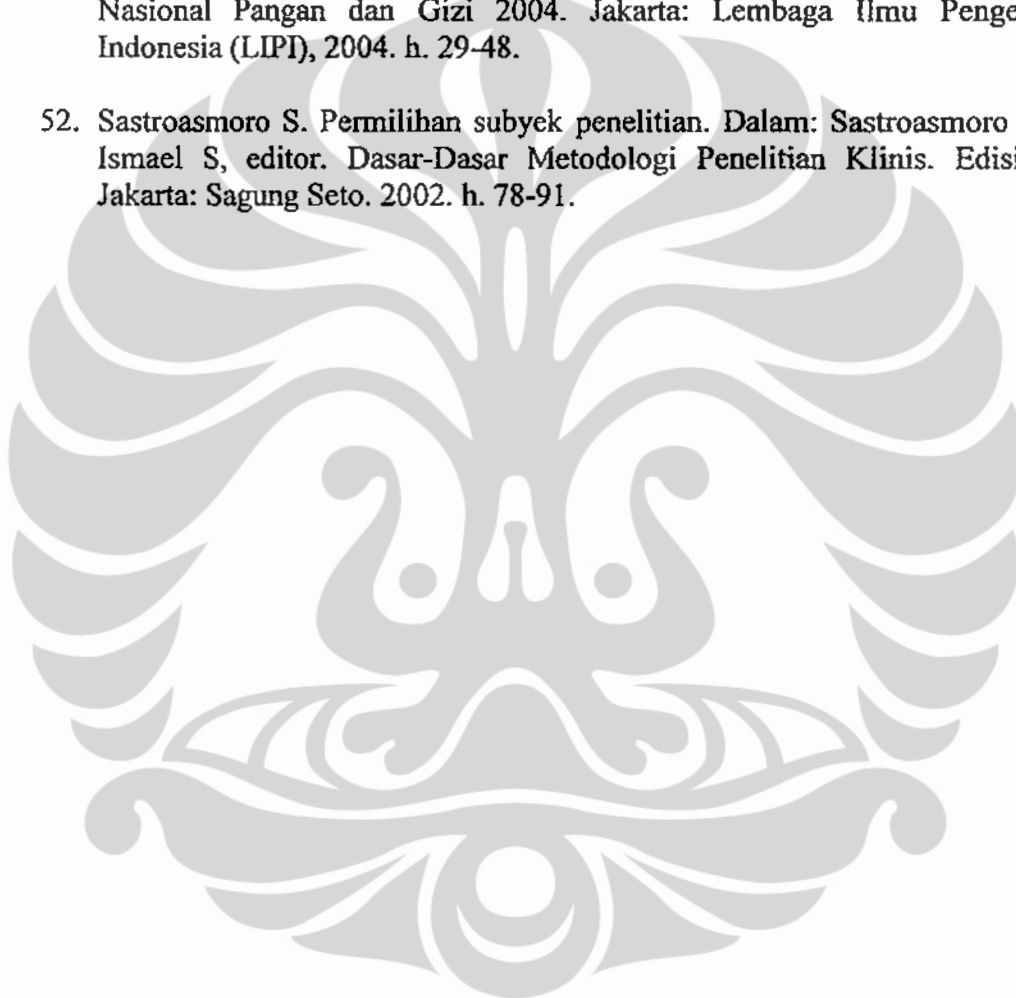
1. Djoerban Z, Djauzi S. HIV/AIDS di Indonesia. dalam: Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, eds. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III, edisi ke-4 Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2006. h. 1825- 1830.
2. UNAIDS/WHO. AIDS Epidemic Update, 2008. Global Summary Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO). h. 1-15.
3. Ditjen PPM dan PL Depkes RI. Statistik kasus HIV/AIDS di Indonesia. Laporan sampai dengan Maret 2009.
4. Kendrastuti NN. Pengaruh probiotik terhadap jumlah limfosit CD4 penderita HIV/AIDS di RSUPNKM Jakarta[tesis]. Kekhususan Ilmu Gizi Klinik.Fakultas Kedokteran.Jakarta:Universitas Indonesia.2008.
5. Tang A, Graham NM, Kirby AJ, McCall LD, Willett WC, Saah AJ. Dietary micronutrient intake and risk of progression to acquired immunodeficiency syndrome in human immunodeficiency virus type 1 infected homosexual men. *American Journal of Epidemiology*. 1993;138:937-51.
6. Baum MK, Posner GS. Nutritional aspect of neuropsychological function in HIV/AIDS. In Watson RR.eds. Nutrient and food in AIDS. Boca Raton:CRC Press. 1998. h. 71-75
7. Paltiel O, Falutz J, Veilleux M, Rosenblatt DS, and Gordon K. Clinical Correlates of Subnormal Vitamin B12 Levels in Patients Infected With the Human Immunodeficiency Virus. *Am J Hematol* 1995;49:318-22.
8. Weinberg JB, Sauls DL, Misukonis MA, Shugars DC. Inhibition of productive human immunodeficiency virus-1 infection by cobalamins.*Blood*.1995;86:1281-7.
9. Weinberg JB, Shugars DC, Sherman PA, Sauls DL, Fyfe JA. Cobalamin Inhibition of HIV Integrase and Integration of HIV DNA into Cellular DNA. *Biochem Biophys Res Comm*. 1998; 246: 393-7
10. Kaiser JD, Campa, M, Joseph P, Ondercin PA, Gifford S, Leoung K, Richard P, Baum MK. Micronutrient supplementation increases CD4 count in hiv-infected individuals on highly active antiretroviral therapy: a prospective, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42:523-8
11. Remacha AF, Cadafalch J, Sardà P, Barceló M, and Fuster M. Vitamin B-12 metabolism in HIV-infected patients in the age of highly active antiretroviral therapy: role of homocysteine in assessing vitamin B-12 status. *Am J Clin Nutr* 2003;77:420-4.

12. Nasronudin. HIV & AIDS, Pendekatan Biologi Molekular, Klinis dan Sosial, Surabaya: Airlangga University Press. 2007
13. Amado RG, Chen YIS. Lentiviral Vectors—the Promise of Gene Therapy Within Reach? *Science*. 1999; 285 : 674-76.
14. Fauci AS, Lane CH. Human Immunodeficiency Virus disease: AIDS and related disorders. dalam: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SR, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc , 2008. h.1076-1139.
15. Gardner CF. HIV and AIDS. dalam: Nelms M, Sucher K, Long S, eds. *Nutrition Therapy and Pathophysiology*, Belmont: Thomson Wadsworth, 2007. h 805-42.
16. Baratawidjaja KG, Rengganis I. *Imunologi dasar*. Edisi ke-8. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2009. H. 477-513.
17. Bartlett JG, Gallant JE. *Medical management of HIV Infection*. Baltimore: John Hopkins University School of Medicine.
18. Buys H, Hussey G. Micronutrient in the case management, in Watson, R.R. eds. *Micronutrient and HIV Infection*. Boca Raton: CRC Press. 1989. h. 99-108.
19. Food and Nutrition Technical Assistance (FANTA) Project. *HIV/AIDS: a guide for nutrition care and support*. 2001 Sept. diakses dari: <http://www.fantaproject.org>. tanggal 5 Juni 2008.
20. WHO. *Rapid advice: antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents*. World Health Organization. Switzerland. November 2009. h.10.
21. Parentau J, Edelman D, Glynn K, House A. *Nutrition Guidelines for Agency Providing Food to People Living with HIV Disease*. edisi ke-2. Association of Nutrition Services Agencies. 2002. h. 6-11.
22. Mayes PA, Bender DA. Micronutrients: vitamins and minerals. Dalam: Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. eds. *Harper's illustrated biochemistry*. 27thed. Toronto: Mc Graw Hill. 2003. h.489-506.
23. Carmel R. Cobalamin (Vitamin B₁₂). In Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B. Cousins RJ. eds. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins. 2006. h.482-495
24. Marks DB, Marks AD, Smith C.M. *Basic medical biochemistry: A clinical approach*. New York: Lippincott Williams and Wilkins. 2004. hal.602-605.

25. Bender DA, Mayes PA. Micronutrients: vitamins and minerals. In Mayes PA. Harper's illustrated biochemistry. 27thed. Toronto:Mc Graw Hill. 2003.h.499-500.
26. Gropper SS, Smith JL, Groff JL. Advanced Nutrition And Human metabolism. Belmont: Thomson. 2009. h. 358-363.
27. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltent.ach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ . 2004; 171: 251-259.
28. Shane B. Folic acid, vitamin B12 and vitamin B6. Dalam: Stipanuk MH, editor. Biochemical,physiological and molecular Aspects of human nutrition. Edisi ke-2.St Louis: Saunders Elsevier.2006.hal.693-731.
29. Almtsier S Prinsip dasar ilmu gizi. Jakarta:Gramedia. 2001.
30. Setiawan B, Rahayuningsih S. Angka kecukupan vitamin larut air. Dalam: Angka Kecukupan Gizi dan Pelabelan Gizi. Widyakarya Nasional Pangan dan Gizi 2004. Jakarta: Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI), 2004. h. 97-110.
31. Gibson RS. Principles of nutritional assessment.2nded.Oxford: Oxford University Press. 2005.
32. Antoinette M. Kuzminski, Eric J. Del Giacco, Robert H. Allen, Sally P. Stabler and John Lindenbaum. Effective Treatment of Cobalamin Deficiency With Oral Cobalamin. 1998 92: 1191-1198
33. Ralph Carmel. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency.Blood.2008 112: 2214-2221
34. Baum MK, Campa A. HIV infection. Dalam: Hughes DA, Darlington LG, Bendich A. eds. Diet and Human Immune function. Totowa, New Jersey: Humana Press. 2004.h. 303-8.
35. Beach RS, Morgan R, Wilkie F, Mantero-Atienza E, Blaney N, Shor-Posner, et.al. Plasma Vitamin B12 Level as a Potential Cofactor in Studies of Human Immunodeficiency Virus Type 1, Related Cognitive Changes .Arch Neurol. 1992;49:501-506.
36. Harriman GR, Smith PD, Home MK, Fox CH, Koenig S, Lack EE, et.al. Vitamin B12 Malabsorption in Patients With Acquired Immunodeficiency Syndrome. Arch Intern Med. 1989;149:2039-2041.

37. Herbert V, Fong W, Gulle V. Low holotranscobalamin II is the earliest serum marker for subnormal vitamin B12 (cobalamin) absorption in patients with AIDS. *Am J Hematol.* 1990; 34: 132-9.
38. Tamura J, Kubota K, Murakami H, Sawamura M, Matsushima T, Tamura K, et.al. Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clin Exp Immunol* 1999; 116:28-32
39. Rule SAJ, Hooker M, Costello C, Luck W, Hoffbrand AV. Serum Vitamin B, and Transcobalamin Levels in Early HIV Disease. *American Journal of Hematology* 1994;47:167-171.
40. Tang AM, Graham NMH, Chandra RK, Saah AJ. Low Serum Vitamin B-12 Concentrations Are Associated With Faster Human Immunodeficiency Virus Type 1 Disease Progression. *J. Nutr.* 1997;127: 345-351.
41. Hepburn JM, Dyal K, Runser LA, Barfield RL, Hepburn LM, Fraser SL. Low vitamin B12 serum levels in an outpatient HIV-infected population. *Int J of STD* 2004; 15:127-133.
42. Balt CA. An Investigation of the Relationship Between Vitamin B12 Deficiency and HIV Infection. *J Ass Of N AIDS Care*, 2000; 11: 24-35
43. Muller F, Svardal M, Aukrust, Berge RK, Ueland PM, Stig S. Elevated plasma concentration of reduced homocysteine in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Clin Nutr I* 1996;63:242-8.
44. Brennan TF, Sarill WJ, Norwood C. Effects of an oral vitamin b12 formulation on aids-related neuropathy and other symptoms: a pilot study . *J Adv in Med.* 1999;12:97-117.
45. Alpers DH, Stenson WF, Taylor BE, Dennis MB. *Manual of nutritional therapy*. Edisi ke-5. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins 2008.
46. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto HS. Perkiraan besar sampel. Dalam: Sastroasmoro S, dan Ismael S, editor. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi ke-2. Jakarta: Sagung Seto. 2002. h.. 269.
47. Sauberlich HE. *Laboratory tests for the Assessment of nutritional status*. Edisi ke-2. Cleveland Ohio: CRC Press.1999.
48. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. *Laboratory Guidelines for enumerating CD4 T Lymphocytes in the context of HIV/AIDS*. WHO. New Delhi, June 2007.h.18-22.

49. Bray GA. Classification and evaluation of the overweight patients. dalam: Bray GA, Bouchard C.eds. Handbook of obesity, edisi ke-2. Marcell Dekkel Inc. New York. hal 1-32.
50. Butte NF, Caballero B. Energy Needs: Assessment and Requirements. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, editors. Modern Nutrition In Health and Disease. Edisi ke-10. Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins. 2006. h. 136-48.
51. Hardinsyah, Tambunan V. Kecukupan energi, protein, lemak dan serat makanan. Dalam: Angka Kecukupan Gizi dan Pelabelan Gizi. Widyakarya Nasional Pangan dan Gizi 2004. Jakarta: Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI), 2004. h. 29-48.
52. Sastroasmoro S. Pemilihan subyek penelitian. Dalam: Sastroasmoro S, dan Ismael S, editor. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Edisi ke-2. Jakarta: Sagung Seto. 2002. h. 78-91.



**Effect of vitamin B₁₂ supplementation on CD4 count of
HIV patients at RSUPNCM Jakarta**
Nilawardani I, Lestiani L, Sukmana N

ABSTRACT

Name : Ingka Nilawardani
Study Program: Ilmu Gizi, Kekhususan Ilmu Gizi Klinik
Title : Effect of vitamin B₁₂ supplementation on CD4 count of HIV patients at RSUPNCM Jakarta.

The aim of this study is to find the effect of Vitamin B₁₂ supplementation in HIV patients on the counts of CD4 so it would prevent the HIV progressivity in RSUPNCM Jakarta. It is an one-armed clinical trial in 15 HIV patients in UPT HIV RSUPNCM Jakarta. The subjects received vitamin B₁₂ (methylcobalamin) supplementation 1000 µg/day, per oral, for six weeks. The data was collected included demographic data (age and sex), the presence of hepatitis coinfection and gastroenteritis, and acute infection during nutritional status (body mass index), nutrition intake analysis with 3 x24 hours *food record* method and semiquantitative FFQ, the level of serum vitamin B₁₂ and CD4 counts. The study used paired t-test or Wilcoxon with significant value $p < 0,05$.

There were 15 subjects who completely participated. After six weeks of intervention, there as a significant increament of early serum Vitamin B₁₂ level which was $270,71 \pm 71,04$ pmol/L, and at the end of the intervention was $419,11 \pm 122,95$ pmol/L; increased significantly ($p > 0,001$). There were 11 of 15 subjects who had an increament at the end of the study. Early CD4 counts at the beginning of the study was 143 (23 – 372) cells/µL then changed significantly at the end of the study which was 166 (18 – 428) cells/µL, $p = 0,031$. Though there was no significant correlation in CD4 counts difference to serum vitamin B₁₂ level ($r = -0,375$, $p = 0,168$). It can be concluded that after six week intervention with vitamin B₁₂ supplementation in methycobalamin form 1000 µg/day, per oral, in HIV patients would significantly increase serum vitamin B₁₂ level and would significantly change CD4 counts, eventhough there was no correlation on CD4 difference and vitamin B₁₂ level difference.

Keywords : Vitamin B₁₂, CD4 counts, HIV

INTRODUCTION

The prevalence and incidence of Human Immunodeficiency Virus (HIV) increase worldwide including Indonesia.¹ There is a need to exploit all potential nutrition interventions to halt its continued spread and to enhance the health, quality of life and survival of those already infected. Nutritional interventions may play a major

role. The relationship between immune function and nutritional status is a well-described phenomenon such a high prevalence of nutrient deficiencies early in the course of HIV infection. These deficiencies have been shown to be associated with more frequent opportunistic infections, faster disease progression, and a greater incidence of HIV-related mortality. Possible mechanisms include increased intracellular oxidative stress, enhanced viral replication, and a reduction in the number of circulating CD4 lymphocytes associated with individual or accumulated nutrient deficiencies.²

Decreased cobalamin levels are found frequently in HIV disease. Low normal concentrations serum of vitamin B₁₂ and were found in 30% of HIV-infected patients and have associated with faster human immunodeficiency virus disease progression.^{3,4} These intervention studies aimed to determine whether correction of low serum vitamin B₁₂ concentrations in HIV infection will improve CD4 count.

METHODS

Subjects

The population of this study were HIV patients who visited UPT HIV RSUPNCM Jakarta. Subject were screened based on following criterias: HIV positive by ELISA test, ages between 20-49 years old, Subject have Antiretroviral treatment with CD4 count stagnant and < 400 cell/ μ L, BMI >18,5 kg/m², signed the informed consent. The following exclusion criteria were not in Antituberculosis treatment, not pregnant or breastfeeding and no take other vitamin B₁₂ supplementation, proton pump inhibitor or H2 blocker.

Study design

This study was a six weeks pre-post experimental study design giving vitamin B₁₂ supplementation on 15 HIV subjects that was held in February 1st – April 20th 2010. Data collection covered characteristic demographic age and sex, hepatitis history, gastroenteritis and acute infection during this study, nutritional status,

energy and protein intake with food record 3x 24 hours and vitamin B₁₂ intake with semi-quantitative food frequency questionnaire and laboratory findings serum cobalamin concentrations and CD4 count, before and after supplementation. Statistical analysis used Wilcoxon and paired t test with SPSS 11.5. P value < 0,05 was considered significant.

Intervention

Subject received 1000 µg vitamin B₁₂ (methylcobalamin) per day orally for six weeks.

RESULTS

Seventeen subjects were recruited into study were, 15 male and 2 female but only 15 male subjects completed the six weeks supplementation. Subjects had a mean of age $34,3 \pm 5,12$ years old and 10 from 15 subjects in the range 30 – 39 years old. Thirteen from 15 subject have normal body mass index (BMI). There was a significant increase in median of BMI from 20,70 (18,60 – 31,70) kg/m² to 22,17 (18,60 – 32) kg/m², with Wilcoxon test $p = 0,04$. Eleven from 15 subjects

Table 1. Subjects distribution in sex , age and Body Mass Index

Variable	Category	N
Age (year)	20-29	3
	30-39	10
	40-49	2
Sex	Male	15
	Female	0
Body Mass Index	(18,5-24,9 kg/m ²)	13
	(≥ 25 kg/m ²)	2
Hepatitis	Yes	11
	No	4
Gastroenteritis	Yes	0
	No	15
Acute infection	Yes	4
	No	11

There was no significant increase in means of energy, protein and vitamin B₁₂ intake after supplementation. The mean of energy intake from $1615,2 \pm 273,02$ kcal/day to $1643,37 \pm 321,87$ kcal/day ($p = 0,72$) , protein intake from $51,66 \pm 11,609$ g/day to $52,22 \pm 11,84$ g/day ($p = 0,823$) and vitamin B₁₂ intake from $1,73 \pm 0,78$ µg/day to $1,89 \pm 0,73$ µg/day ($p = 0,552$) . Serum Vitamin

B₁₂ level have significant increase from 270,71 ± 71,04 pmol/L, to 419,11 ± 122,95 pmol/L (p = 0,00).

Table 2. Average of energy, protein and vitamin B₁₂ intake

Variable	Before (mean ± SD)	After (mean ± SD)	P
ENERGY			
Requirement (kcal/day)	1954,58 ± 169,30	1958,69 ± 170,72	0,023 ^t
Intake (kcal/hari)	1615,2 ± 273,02	1643,37 ± 321,87	0,708 ^t
Intake/requirement (%)	82,75 ± 12,97	84,04 ± 15,98	
PROTEIN			
Requirement (g/day)	57 (45 - 92)*	57,5 (47 - 93)*	0,340 ^w
Intake (g/hari)	51,66 ± 11,609	52,22 ± 11,84	0,823 ^t
Intake/requirement (%)	86,93 ± 19,78	87,75 ± 18,13	0,848 ^t
Percentage protein from energy intake (%)	12,93 ± 2,34	13,40 ± 2,50	0,521 ^t
VITAMIN B₁₂			
Requirement (µg/day)	2,4	2,4	
Intake from food (µg/day)	1,73 ± 0,78	1,89 ± 0,73	0,552 ^t
Intake/requirement (%)	71,94 ± 32,52	78,89 ± 30,27	0,552 ^t
Intake from food and supplement (µg/day)	1,73 ± 0,78	1001,9 ± 0,73	0,000 ^t

Notes : * = median (minimum – maximum),t = paired t test, w = Wilcoxon test

There were all subject have increase serum vitamin B₁₂ level , but only 11 of 15 subjects have increase CD4 count after supplementation. There were have significant increase on laboratory findings. Serum Vitamin B₁₂ level have significant increase from 270,71 ± 71,04 pmol/L, to 419,11 ± 122,95 pmol/L (p > 0,001). There were significant increases in median CD4 count from 143 (23 – 372) cell/µL to 166 (18 – 428) cell/µL, with Wilcoxon test (p = 0,031).

Table 3. Average of serum vitamin B₁₂ level and CD4 count

	Before	After	P
Serum vitamin B ₁₂ (pmol/L)	270,71 ± 71,04	419,11 ± 122,95	0,00 ^t
CD4 count (cell/µL)	143 (23 - 372)	166 (18 - 428)	0,031 ^w

Notes : t = paired t test , w = Wilcoxon test

There was no significant correlation between difference of CD4 count 15 (-67 – 91) cell/ μ L and difference of serum vitamin B₁₂ level 162 (40 – 516) pmol/L with Spearman test ($r = -0,37$, $p = 0,168$). No significant correlation either were found between difference of vitamin B₁₂ intake from food and supplement (mean $1000,2 \pm 1,1$ μ g/day) and difference of serum vitamin B₁₂ level ($r = 0,18$, $p = 0,52$), and between difference of vitamin B₁₂ intake from food and supplement (mean $1000,2 \pm 1,1$ μ g/day) and difference of CD4 count ($r = 0,86$, $p = 0,76$).

DISCUSSION

The study limitation was not use control group. Food record methods for analyzing nutrition intake was not a weighed food record, because of the difficulty in the field.

This study investigated whether high doses of active form vitamin B₁₂ (methylcobalamin) would correction of low serum vitamin B-12 concentrations in HIV infection will enhance CD4 count. Tamura et.al. reported that normalization of vitamin B₁₂ to adequate plasma level by supplementing methylcobalamin was associated with increase in CD4/CD8 ratio and restoration of Natural Killer cell activity. They conclude that vitamin B₁₂ acts as an immunomodulator for cellular immunity.⁵ The effect of vitamin B₁₂ on morbidity and mortality could be related to that vitamin's ability to modify productive HIV infection, possibly by DNA metilation.⁶ Weinberg further study found cobalamin could inhibition of HIV integrase and integration of HIV DNA into Cellular DNA.⁷ Besides that Herbert⁸ Study shows that HIV detaches transcobalamin II receptors from the cell surface, reducing the cell's ability to uptake B₁₂.

Concentration serum vitamin B₁₂ on subject before intervention mean $270,71 \pm 71,04$ pmol/L, with 10 subject (66,67%) have low normal level (150 – 300 pmol/L). Vitamin B₁₂ intake at the beginning of these study who were low from Recommendation Dietary Allowance (2,4 μ g). These finding mightbe appropriate low normal serum vitamin B₁₂ level with low vitamin B₁₂ intake than caused of malabsorption. Nutrient intake in this study were not significantly

increase. So we hope mostly supplementation effect than increase of vitamin B₁₂ intake from another nutrition.

Though there were no subjects who had gastroenteritis during the study, the subjects' villi of intestine had atrophy and inflammations so it would alter the absorption of vitamin B₁₂. This results then confirmed the Harriman's study which all of its 11 subjects had duodenum mucosa biopsy and resulted in chronic inflammation and atrophy either in subjects who had low level of vitamin B₁₂ (3 subjects) and normal level of vitamin B₁₂.⁹ Eleven of 15 subjects on this study with chronic hepatitis had a vitamin B₁₂ storage disturbance.¹⁰

During an 18 month observational study of HIV homosexual men in Miami, a significant association was found between vitamin B₁₂ deficiency and a decline in CD4 cell count ($p = 0,037$), whereas vitamin B₁₂ normalization was significantly associated with higher CD4 cell count. These findings were unaffected by zidovudine use. In these study, deficient plasma vitamin B₁₂ level significantly predicted accelerated HIV disease progression as determined by CD4 cell count ($p = 0,04$).¹¹ Kaiser et.al. finding that vitamin B₁₂ and other micronutrient supplementation can significantly improve CD4 cell count reconstitution in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy.¹² After intervention, all subject have increase concentration serum vitamin B₁₂, and statistically significant. There were not all subject have increase CD4 count only 11 of 15 subject. Analysis with Wilcoxon, referred significantly increase of CD4 count. It could be another factor can influence CD4 changes, which not studied in these study.

Insignificant correlation test between the difference of CD4 counts with the difference of serum Vitamin B₁₂ level with negative and weak result. Each correlation test to CD4 counts difference with serum vitamin B₁₂ level and vitamin B₁₂ intake showed no significant correlation, but with positive value. It caused by the small amount of subjects, no subjects with deficiency, subjects with the decreament of CD4 counts and a slight increament in serum vitamin B₁₂ level.

CONCLUSION

Vitamin B12 supplementation using 1000µg methylcobalamin per day orally for six week can increase significantly serum vitamin B₁₂ level and can changes significantly CD4 cell count in HIV-infected patients, but there was no significant correlation between difference of CD4 count and difference of serum vitamin B₁₂ level . It's necessary to do further investigation.

REFERENCES

1. UNAIDS/WHO. AIDS Epidemic Update, 2008. Global Summary Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO). p. 1-15.
2. Nasronudin. HIV & AIDS, Pendekatan Biologi Molekular, Klinis dan Sosial, Surabaya: Airlangga University Press. 2007.
3. Paltiel O, Falutz J, Veilleux M, Rosenblatt DS, and Gordon K. Clinical Correlates of Subnormal Vitamin B12 Levels in Patients Infected With the Human Immunodeficiency Virus. *Am J Hematol* 1995;49:318-22
4. Tang AM, Graham NMH, Chandra RK, Saah AJ. Low Serum Vitamin B-12 Concentrations Are Associated With Faster Human Immunodeficiency Virus Type 1 Disease Progression. *J. Nutr.* 1997;127: 345–351.
5. Tamura J, Kubota K, Murakami H, Sawamura M, Matsushima T, Tamura K, et.al. Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clin Exp Immunol* 1999; 116:28–32.
6. Weinberg JB, Sauls DL, Misukonis MA, Shugars DC. Inhibition of productive HIV-1 infection by cobalamins. *Blood.* 1995; 86:1281-7.
7. Weinberg JB, Shugars DC, Sherman PA, Sauls DL, Fyfe JA. Cobalamin Inhibition of HIV Integrase and Integration of HIV DNA into Cellular DNA. *Biochem Biophys Res Comm.* 1998; 246: 393–7.
8. Herbert V, Fong W, Gulle V. Low holotranscobalamin II is the earliest serum marker for subnormal vitamin B12 (cobalamin) absorption in patients with AIDS. *Am J Hematol.* 1990; 34: 132-9.
9. Harriman GR, Smith PD, Home MK, Fox CH, Koenig S, Lack EE, et.al. Vitamin B12 Malabsorption in Patients With Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Intern Med.* 1989;149:2039-2041.

-
10. Carmel R. Cobalamin (Vitamin B12). In Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ. eds. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins. 2006. h.482-495.
 11. Baum MK, Shor-Posner G, Lu Y. Micronutrient in the case management, in Watson, R.R. eds. *Micronutrient and HIV disease progression*. Boca Raton: CRC Press. 1995. p. 1051 -1056.
 12. Kaiser JD, Campa, M, Joseph P, Ondercin PA, Gifford S, Leoung K, Richard P, Baum MK. Micronutrient supplementation increases CD4 count in hiv infected individuals on highly active antiretroviral therapy: a prospective, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42:523-8.



LAMPIRAN 1



UNIVERSITAS INDONESIA FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Salemba Raya No. 6 Jakarta Pusat

Pos Box 1358 Jakarta 10430

Kampus Salemba Telp. 31930371, 31930372, 3922977, 3927360, 3912477, 3153236, Fax. : 31930372, 3157288, e-mail : [edf@fk.ui.ac](mailto:edf@fk.ui.ac.id)

NOMOR : 16 /PT02.FK/ETIK/2010

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL -- CLEARANCE

Panitia Tetap Penilai Etik Penelitian, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul:
The Committee of The Medical research Ethics of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled:

"Pengaruh Suplementasi Vitamin B12 Terhadap Jumlah Limfosit CD4 Penderita HIV di RSUPNCM Jakarta".

Peneliti Utama : Dr. Ingka Nilawardani
Name of the principal investigator

Nama Institusi : Ilmu Gizi FKUI/RSCM

dan telah menyetujui protocol tersebut di atas. *valuasi and approved the above mentioned proposal.*

Jakarta, 18 Januari 2010



Chairman
Ketua

Prof. Dr. dr. Agus Firmansyah, SpA(K)

-Peneliti wajib menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian.

LAMPIRAN 2**Formulir A1. Lembar Informasi Penelitian****LEMBAR INFORMASI PENELITIAN**

Yth. bapak/ibu/Saudara/i

Infeksi HIV dapat menyebabkan kekurangan (defisiensi) zat gizi, diantaranya termasuk vitamin B₁₂. Kadar vitamin B₁₂ serum dibawah nilai normal berhubungan dengan penurunan sistem pertahanan tubuh yang dilihat dengan penurunan jumlah limfosit CD4 dan mudah terkena infeksi. Vitamin B₁₂ berperan penting dalam pembentukan sel darah merah, perbaikan sel dan jaringan rusak, serta pemeliharaan sistem syaraf. Vitamin B₁₂ terutama ditemukan dari makanan yang berasal dari hewan, antara lain daging, telur, ikan, unggas (ayam dan itik) dan susu. Tempe juga mengandung vitamin B₁₂, walaupun dalam jumlah kecil.

Pengaruh suplementasi vitamin B₁₂, 1000 µg untuk memperbaiki kondisi kekurangan vitamin B₁₂ dan peningkatan kekebalan tubuh akan dinilai dengan pemeriksaan jumlah limfosit CD4. Kelebihan vitamin B₁₂ tidak berbahaya bagi tubuh dan akan dikeluarkan melalui urin. Apabila bapak/ibu/Saudara/i bersedia mengikuti penelitian ini, maka akan dilakukan :

1. Wawancara mengenai usia dan jenis kelamin dan asupan makanan
2. Pengambilan darah sebanyak dua kali
3. Pemeriksaan berat badan (empat kali) dan tinggi badan (satu kali)
4. Pemberian kapsul vitamin B₁₂ 1000 µg per hari yang harus dikonsumsi terus menerus selama 56 hari (delapan minggu).

Akibat pengambilan darah mungkin bapak/ibu/Saudara/i akan merasakan sedikit ketidaknyamanan, namun hal ini dapat diminimalkan dengan pengambilan darah oleh tenaga yang terlatih dan menggunakan jarum suntik steril dan kecil. Meskipun suplementasi vitamin B₁₂ ini aman dan hampir tidak ada efek samping, namun jika bapak/ibu/Saudara/i merasakan ada rasa tidak enak atau gejala lain yang dirasa mengganggu dapat menghubungi peneliti dr. Ingka Nilawardani.

Keuntungan bagi bapak/ibu/Saudara/i apabila ikut serta dalam penelitian ini adalah dapat mengetahui keadaan kesehatan dan status gizi serta membantu meningkatkan daya tahan tubuh terhadap penyakit infeksi.

Keikutsertaan bapak/ibu/Saudara/i di dalam penelitian ini bersifat sukarela dan bapak/ibu/Saudara/i dapat menolak atau mengundurkan diri selama proses penelitian berlangsung. Semua data pada penelitian ini bersifat rahasia sehingga tidak memungkinkan orang lain mengetahuinya. Apabila bapak/ibu/Saudara/i bersedia ikut serta dalam penelitian ini, maka kami akan mohon kesediaannya untuk dapat menandatangani surat persetujuan menjadi peserta penelitian :

PENGARUH SUPLEMENTASI VITAMIN B₁₂ TERHADAP**JUMLAH CD4 PENDERITA HIV DI RSUPNCM JAKARTA**

Hal-hal yang belum jelas dapat ditanyakan langsung atau melalui telepon kepada penanggung jawab penelitian ini dr. Ingka Nilawardani, nomor HP 08129844207 atau melalui Departemen Ilmu Gizi FKUI telpon 021-31930208.

Atas kesediaan bapak/ibu/Saudara/i kami ucapkan terima kasih

LAMPIRAN 2.**Formulir A2. Lembar Persetujuan****LEMBAR PERSETUJUAN***(Informed Consent)*

**PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK
PROGRAM PENDIDIKAN PASCASARJANA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA**

SURAT PERSETUJUAN MENJADI PESERTA PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama lengkap :

Usia :

Alamat lengkap :

Setelah mendengar dan membaca penjelasan mengenai tujuan dan manfaat penelitian tersebut dengan judul

**PENGARUH SUPLEMENTASI VITAMIN B₁₂ TERHADAP
JUMLAH CD4 PENDERITA HIV DI RSUPNCM JAKARTA**

Menyatakan dengan sukarela menyetujui diikutsertakan dalam penelitian tersebut dengan catatan bila sewaktu-waktu dirugikan dalam bentuk apapun berhak membatalkan persetujuan ini.

Jakarta,.....2010

Mengetahui
Penanggung jawab

Menyetujui
Peserta penelitian

(dr.Ingka Nilawardani)

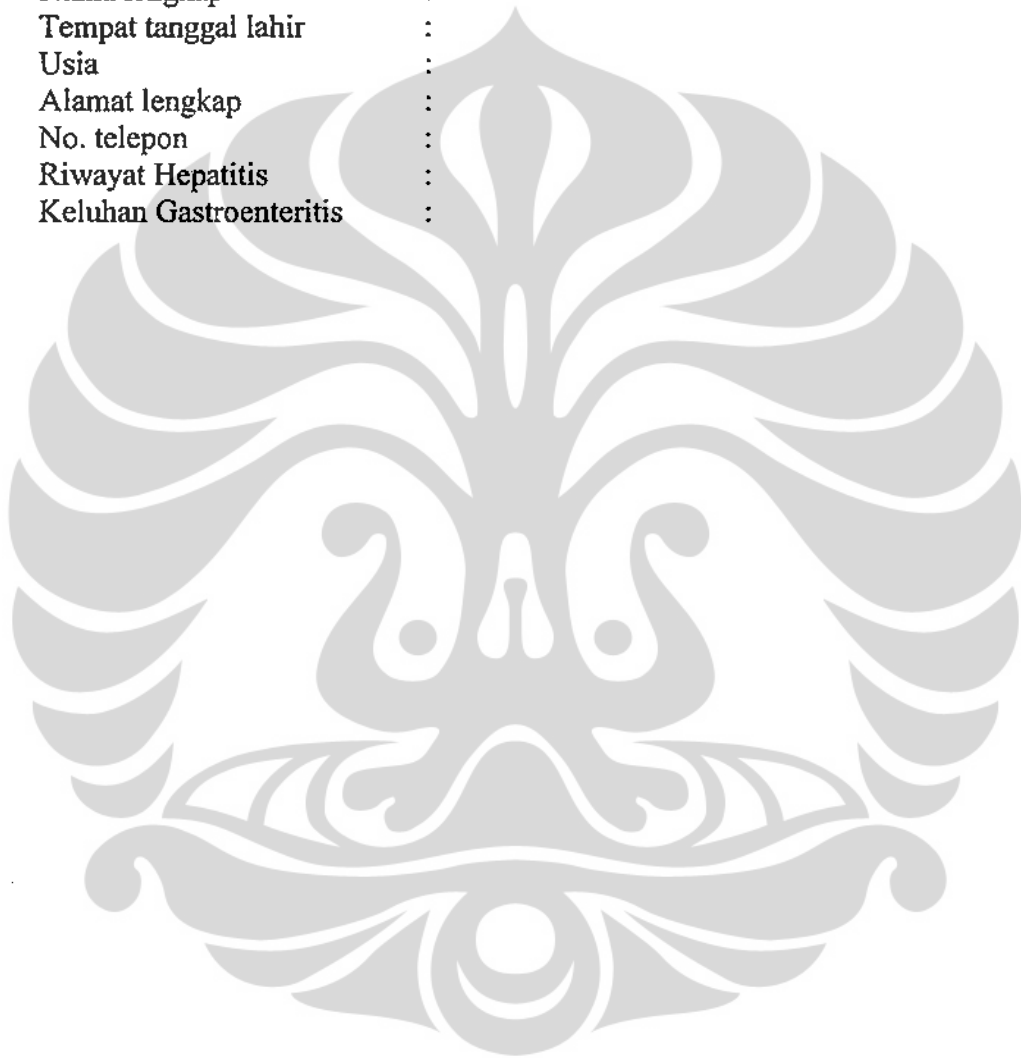
(.....)

Saksi

(.....)

LAMPIRAN 2.**Formulir A3. Lembar Data Karakteristik Subyek
DATA KARAKTERISTIK SUBYEK**

Tanggal pemeriksaan :
No. Kode Subyek :
BIODATA
Nama lengkap :
Tempat tanggal lahir :
Usia :
Alamat lengkap :
No. telepon :
Riwayat Hepatitis :
Keluhan Gastroenteritis :



LAMPIRAN 2.**Formulir A4. Lembar Seleksi****LEMBAR SELEKSI**

Tanggal pemeriksaan :

Nama subyek :

No. kode subyek :

Kriteria penerimaan**Ya Tidak**

- a. Apakah penderita HIV positif?
- b. Apakah subyek sudah mendapat ART lebih dari dua tahun dengan jumlah CD4 < 400 sel/ μ L dan jumlah CD4 tidak meningkat diketahui dari status rawat jalan..
- c. Apakah usia 20-49 tahun?
- d. Apakah IMT > 18,5 kg/m²
- e. Bersedia ikut penelitian dan menandatangani formulir persetujuan.

Kriteria penolakan**Ya Tidak**

- a. Apakah subyek sudah mendapat Obat Anti Tuberkulosis
- b. Apakah subyek sedang hamil atau menyusui?
- c. Apakah subyek mengkonsumsi vitamin B₁₂ suplemen?

Subyek dikeluarkan bila salah satu jawaban di atas "Ya"

LAMPIRAN 3.**Formulir B1. Lembar Asupan Makanan (food record 3x24 jam) Lembar asupan makanan**

Nama Subyek :

Umur :

No. Kode subyek :

Hari/Tanggal :

Waktu (jam)	Nama makanan	Bahan makanan	URT
<i>Sarapan Pagi</i>			
<i>Selingan</i>			
<i>Makan siang</i>			
<i>12.00</i>			
<i>Selingan</i>			
<i>Makan malam</i>			
<i>19.00</i>			
<i>Selingan</i>			

Keterangan : URT : ukuran rumah tangga

Pemeriksa :

Tanggal pemeriksaan :

LAMPIRAN 3

Formulir B2. Lembar penilaian pola asupan makanan berdasarkan FFO

POLA ASUPAN MAKANAN FFO SEMI KUNTITATIF

Nama subyek :

Umur :

No. kode subyek :

Pemeriksa :

Tanggal Pemeriksaan :

Bahan makanan	Frekuensi Tiap hari	Frekuensi Mingguan	Frekuensi Bulanan	Tidak pernah/ jarang	Jumlah URT	Jumlah Gram
Sumber Protein Hewani						
Ikan asin kering (pot sedang)						
Ikan kakap						
Ikan kembung						
Ikan lele						
Ikan mujair						
Ikan peda						
Ikan pindang						
Ikan segar						
Kepiting						
Cumi-cumi						
Udang segar						
Teri kering						
Rebon kering						
Belut						
Daging asap (lembar)						
Daging kerbau						
Daging domba						
Daging kambing						
Daging sapi						
Dendeng daging sapi						
Daging ayam tanpa kulit						
Daging ayam dengan kulit						
Daging bebek						
Hati ayam						
Hati sapi						
Babat						
Usus sapi						
Otak						
Telur ayam						
Telur bebek						
Telur bebek asin						
Telur puyuh						
Telur ikan						
Bakso						
Corned beef (sdm)						
Sarden						
Sosis						
Lain-lain, sebutkan....						

Susu dan Olahannya						
Susu skim cair (gelas)						
Tepung susu skim (sdm)						
Yogurt non fat (gelas)						
Keju (potongan kecil)						
Susu sapi (gelas)						
Yogurt susu penuh (gelas)						
Tepung susu penuh (sdm)						
Sumber protein nabati						
Kacang hijau (sdm)						
Kacang kedele (sdm)						
Kacang merah (sdm)						
Kacang mente (sdm)						
Kacang tanah (sdm)						
Kacang tanah kupas (sdm)						
Kacang tolo (sdm)						
Oncom (potongan kecil)						
Tempe (potong sedang)						
Tahu (potongan besar)						
Sumber Karbohidrat						
Nasi beras giling (gelas)						
Nasi ketan hitam (gelas)						
Nasi ketan putih (gelas)						
Roti putih (potong)						
Roti warna coklat (potong)						
Mi basah (gelas)						
Mi kering (gelas)						
Bihun (gelas)						
Haverhout (sdm)						
Kentang (buah sedang)						
Singkong (potongan sedang)						
Ubi						
Talas						
Biskuit (potongan besar)						
Tape beras ketan (sdm)						
Tape singkong						
Tepung tapioka (sdm)						
Tepung beras (sdm)						
Tepung besar (sdm)						
Tepung sagu (sdm)						
Tepung terigu (sdm)						
Lain-lain, sebutkan....						
Kacang panjang						
Kembang kol						
Labu siam						
Wortel						
Lain-lain, sebutkan,....						
Buah-buahan						
Anggur (buah sedang)						
Alpukat (buah besar)						
Apel merah (buah kecil)						

Apel malang (buah sedang)						
Arbei (buah besar)						
Belimbing (buah sedang)						
Blewah (buah sedang)						
Cempedak (buah sedang)						
Duku (buah sedang)						
Durian (biji besar)						
Jambu air (buah besar)						
Jambu biji (buah besar)						
Jeruk bali (potong)						
Jeruk manis (buah sedang)						
Jeruk nipis (gelas)						
Kedondong (buah sedang)						
Kurma (buah)						
Kiwi (buah)						
Leci (buah)						
Mangga (buah besar)						
Manggis (buah potong)						
Markisa (buah sedang)						
Melon (potongan besar)						
Nangka matang (biji sedang)						
Pear (buah sedang)						
Pepaya (buah sedang)						
Pisang ambon (buah kecil)						
Pisang kepok (buah)						
Pisang mas (buah)						
Rambutan (buah)						
Sawo (buah sedang)						
Salak (buah sedang)						
Semangka (potongan sedang)						
Sirsak (gelas)						
Srikaya (buah besar)						
Strawbery (buah besar)						
Lain-lain, sebutkan						
Gula						
Gula pasir (sdm)						
Madu (sdm)						
Minyak/Lemak						
Minyak kelapa (sdt)						
Minyak inti kelapa sawit (sdt)						
Mentega (sdt)						
Santan (gelas)						
Kelapa (potongan kecil)						
Kelapa parut (sdm)						

LAMPIRAN 3.**Formulir B3. Lembar Evaluasi Konsumsi Suplementasi vitamin B₁₂ dan Keluhan Subyek.****LEMBAR EVALUASI KONSUMSI SUPLEMENTASI VITAMIN B₁₂ DAN KELUHAN SUBYEK**

Tanggal pemeriksaan :

Nama subyek :

No. kode subyek :

	Kunjungan I	Kunjungan II	Kunjungan III	Kunjungan IV
Jumlah kapsul diterima				
Jumlah kapsul dikonsumsi				
Keluhan umum				
Keluhan pencernaan				
Catatan :				

LAMPIRAN 4.**Formulir C.1 Lembar data antropometri BB, TB, IMT**

Pemeriksaan antropometri

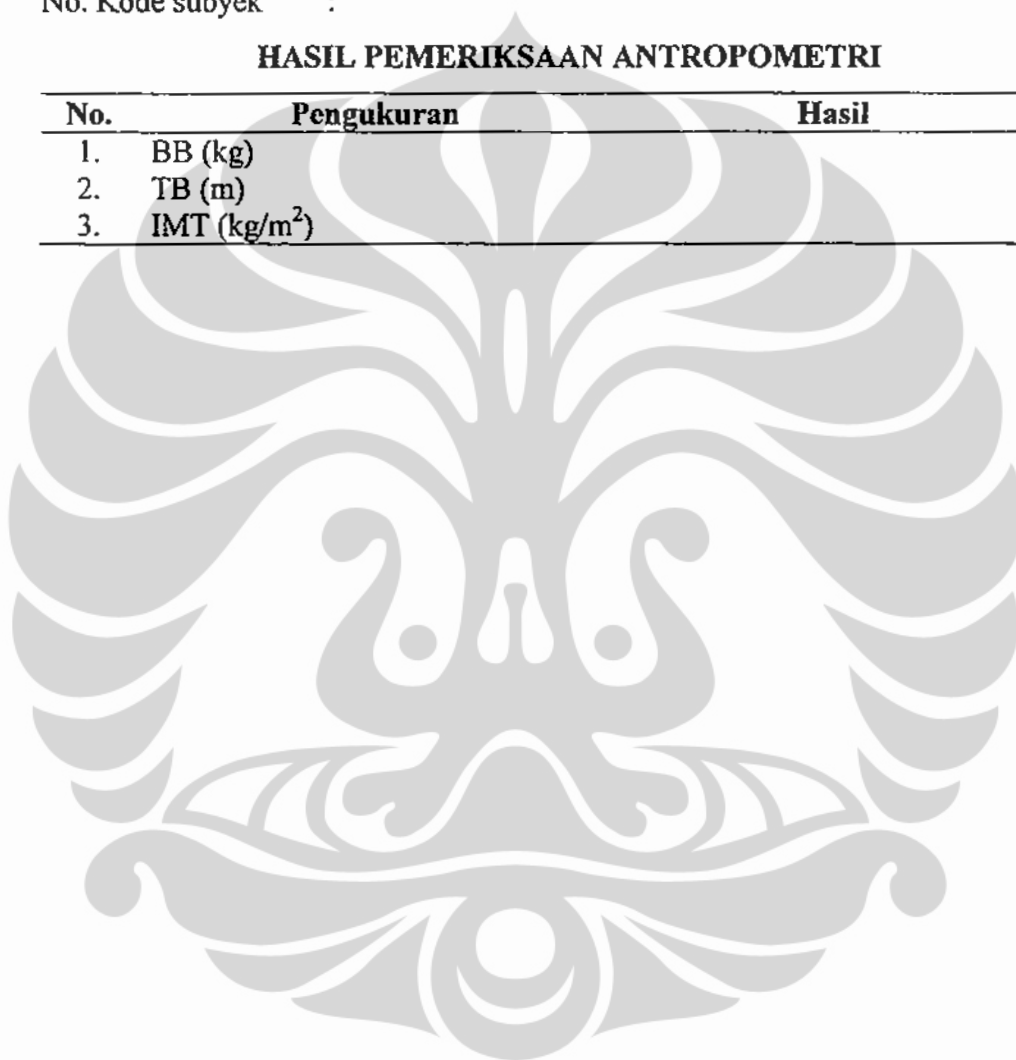
Nama :

Umu :

No. Kode subyek :

HASIL PEMERIKSAAN ANTROPOMETRI

No.	Pengukuran	Hasil
1.	BB (kg)	
2.	TB (m)	
3.	IMT (kg/m ²)	



LAMPIRAN 4.**Formulir C2. Lembar Hasil Pemeriksaan Laboratorium**

Tanggal pemeriksaan :

Nama subyek :

No. kode subyek :

HASIL PEMERIKSAAN LABORATORIUM

No.	Pemeriksaan	Hasil	
		Sebelum perlakuan	Sesudah Perlakuan
1.	Kadar vitamin B ₁₂ serum (pmol/L)		
2.	Jumlah limosit CD4 (sel/ μ L)		

LAMPIRAN 5.**PROSEDUR PEMERIKSAAN LABORATORIUM****Pemeriksaan Kadar Vitamin B12 Serum**

Metoda : *Radio Immunoassay*

Reagen : T3/T4/VB12

Prosedur pemeriksaan:

1. Bilas washes *probe* reagen dengan 100 μ L reagen T3/T4/VB12.
2. Masukkan 100 μ L sampel darah ke dalam *cuvette*.
3. Masukkan 115 μ L DTT/ Agen pelepas.
4. Masukkan 200 μ L *Solid Phase* dan diamkan selama 5 menit pada suhu 37°C.
5. Masukkan 200 μ L *Lite Reagent* dan diamkan selama 2.5 menit pada suhu 37°C.
6. Pisahkan, aspirasi, dan bilas *cuvette* dengan cairan reagen.
7. Masukkan 300 μ L masing-masing ke dalam reagen asam dan reagen basa untuk menginisiasi reaksi *chemiluminescent*.
8. Laporan hasil pemeriksaan berdasarkan nilai yang tercantum pada alat *ADVIA Centaur*.

Pemeriksaan Jumlah CD4

Metoda : *Flow cytometry*

Reagen : BD Tritest CD3 FITC/CD4 PE/ CD45 PerCP

Prosedur pemeriksaan:

1. Sampel darah sebanyak 100 μ L, dimasukkan ke dalam alat *Mythic* produksi *Orphee*, untuk dihitung jumlah leukosit dan persentase limfositnya, hasil langsung masuk ke dalam komputer dengan perangkat lunak *BD Multiset V2.2*.
2. Masukkan 20 μ L reagen *BD Tritest CD3 FITC/CD4 PE/ CD45 PerCP* ke dalam tabung *BD falcon*.
3. Tambahkan 50 μ L sampel darah pada tabung *BD falcon*.
4. Tutup tabung dan diletakkan pada alat *Barnsteed 2555 Kerper Baulard* selama dua detik, kemudian inkubasi pada suhu kamar di ruang gelap selama 15 menit.
5. Tambahkan 450 μ L 1 X *BD FACS lysing solution* ke dalam tabung.
6. Tutup tabung dan diletakkan pada alat *Barnsteed 2555 Kerper Baulard* selama dua detik, kemudian inkubasi pada suhu kamar di ruang gelap selama 15 menit.
7. Sampel siap dianalisis dengan alat *Flow cytometer BD FACS Calibur/ Sysmex E 1361* dan hasilnya dibaca di komputer dengan perangkat lunak *BD Multiset V2.2*.

LAMPIRAN 6. CONTOH MENU DIET SEIMBANG SEHARI

Dalam Satuan Penukar

Waktu	Bahan Makanan	Menu 1	Menu 2	Energi (kcal)		
				1700	1900	2000
07.00	Karbohidrat	Bubur oat	Nasi	1	1 ½	1
	Hewani	Telur rebus	Telur dadar	1	1	
	Nabati			½	½	½
	Sayur	Setup wortel	Selada	S	S	1
	Minyak			1	2	1
						S
						2
10.00	Selingan	Puding	Susu	1	1	1
13.00	Karbohidrat	Nasi	Nasi	2	2	2
	Hewani	Ayam goreng	Ikan goreng	1	1	1
	Nabati	Tahu bacem	Tempe bacem	1	1	1
	Sayur	Sayur buncis	Sayur urap	S	S	S
	Minyak			2	2	2
16.00	Roti	Kue basah	Kue kering	-	-	1
	Buah	Pisang	pepaya	1	1	1
19.00	Karbohidrat	Nasi	Nasi	2	2	2
	Hewani	Oseng tempe	Ayam bakar	1	1	1
	Nabati	Hati ayam goreng	Sambal goreng	1	1	1
	Sayur	Sayur bayam	hati sapi	S	S	S
	Minyak		Sup sayuran	2	2	2

Keterangan :

- Komposisi diet seimbang : karbohidrat 60%, lemak 25%, protein 15% dari kalori total.
- S : sekehendak.
- Jumlah penukar setiap waktu makan dapat disesuaikan dengan kebiasaan makan individu, tanpa mengubah jumlah penukar total sehari.
- Jumlah asupan vitamin B₁₂ ± 2,4 µg.

LAMPIRAN 7. Tabel data dasar

Tabel data dasar karakteristik subyek dan hasil pemeriksaan laboratorium.

No	Umur	Jenis Kela	Infeksi akut pada saat penelitian	Hepatitis	Gastro enteritis selama penelitian	TB	BB		IMT awal	IMT akhir	CD4 awal	CD4		Kadar Vit B12	
							awal	Akhir				Akhir	awal	B12 akhir	
RP	35	1	Ya	tidak	Tidak	162	57	57,5	21,9	22,1	287	220	233,09	612,5	
YK	27	1	Tidak	ya	Tidak	172	92	93	31,7	32	356	428	251,47	370,59	
RF	38	1	Ya	ya	Tidak	168	78	78	27,8	27,8	214	196	303,68	588,24	
RH	29	1	Tidak	ya	Tidak	167	56	56	20,1	20,1	77	166	334,56	443,38	
J	38	1	Tidak	tidak	Tidak	168	57	57	20,3	20,3	23	18	252,21	370,59	
G	39	1	Tidak	ya	Tidak	162	59	59	22,7	22,7	372	385	313,97	419,85	
W	45	1	Tidak	ya	Tidak	167	57	57	20,5	20,5	78	81	299,26	399,26	
H	37	1	Tidak	ya	Tidak	172	57	58	19,6	20	162	213	272,06	350,74	
R	40	1	Ya	tidak	Tidak	172	54	54	18,6	18,6	154	152	227,21	374,26	
JP	33	1	Tidak	ya	Tidak	165	56	56	20,7	20,7	53	83	393,38	597,06	
AB	28	1	Ya	tidak	Tidak	173	69	69	23,4	23,4	219	305	215,44	244,85	
DS	32	1	Tidak	ya	Tidak	168	57	58	20,4	20,7	111	135	197,06	264,71	
AM	32	1	Tidak	ya	Tidak	160	54	54	21	21	143	234	405,88	594,12	
K	31	1	Tidak	ya	Tidak	153	45	45	19,5	19,5	82	94	201,47	339,71	
NS	30	1	Tidak	ya	Tidak	158	57	58	22,8	23,2	105	120	160,29	316,91	

Tabel data dasar asupan energi, protein dan vitamin B₁₂ subyek penelitian

Nama	Umur	Energi awal	Energi akhir	Protein awal	% proporsi protein awal	Protein Akhir	% Proporsi Protein akhir	Asupan Vit B12 awal	Asupan Vit B12 akhir tanpa suplemen	Asupan Vit B12 akhir dg suplemen
RP	35	1328,5	1341,6	51,2	16	48,2	18	2,8	0,7	1000,7
YK	27	1768,7	1770,4	49,6	11	47,8	12	1,3	2,5	1002,5
RF	38	2135,1	1910,9	69,9	13	82,1	18	2,8	3,5	1003,5
RH	29	1268,1	1534,6	37,8	12	48,1	13	1,7	1,5	1001,5
J	38	1312	1252,5	52,53	16	33,4	11	2,2	0,9	1000,9
G	39	1599,7	1860,5	31,7	8	39,6	9	0,9	2,7	1002,7
W	45	1406,4	1278	45,8	13	46,8	15	1,2	1,1	1001,1
H	37	1803,8	1962,9	71,7	16	54	11	1,3	1,7	1001,7
R	40	1686,9	1316,6	47,5	11	46,9	14	1,1	1,9	1001,9
JP	33	1983,2	1963	60,1	12	60,8	13	1,5	2,2	1002,2
AB	28	1471,4	1649,9	58,8	16	55,9	14	2,3	2	1002
DS	32	1772,3	2290,9	51,8	12	62	11	2,8	1,7	1001,7
AM	32	1909,5	1565,3	62,3	13	58,8	15	1,1	1,8	1001,8
K	31	1353,7	1217,5	35,5	11	39,4	13	0,4	1,7	1001,7
NS	30	1428,8	1735,9	48,7	14	59,5	14	2,5	2,5	1002,5

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Nama : dr. Ingka Nilawardani
Tempat/tanggal lahir : Jakarta/ 31 Agustus 1969
Agama : Islam
Status : Menikah
Nama Suami : dr. Suro Prayitno
Nama Anak : Hidhir Nugrahdhi
Riwayat Pendidikan : Lulus Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia,
Tahun 1996
Riwayat Pekerjaan :
Tahun 2001 – 2009 : Dokter Ruangan Perawatan Anak Rumah Sakit Pusat
Pertamina
Ka SMF Dokter Umum Rumah Sakit Pusat Pertamina
Tahun 1999 - 2000 : Dokter PTT RSUD Pringsewu, Ruang Perawatan Anak,
Propinsi Lampung
Tahun 1997 - 1999 : Dokter PTT Puskesmas Padang Pasir, Propinsi Sumatera
Barat.
Tahun 1996 : Asisten Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUD-FKUKI