

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KEJADIAN ANEMIA PADA PEMAKAIAN ZIDOVUDIN PASIEN HIV/AIDS (Studi Kasus di RSUP Dr. Kariadi Semarang)

Garda Widhi Nurruga¹, Muchlis A.U. Sofro², Shofa Chasani², Dwi Ngestiningsih²

¹ Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Biokimia Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang: Pemberian antiretro viral Zidovudin (ZDV) memiliki peranan penting terhadap penurunan angka mortalitas penderita HIV/AIDS. Kendati demikian, Zidovudin diketahui memiliki efek samping seperti anemia. Kejadian anemia ini dapat dipengaruhi oleh berbagai macam faktor seperti usia, jenis kelamin, durasi terapi, kadar CD4, dan kadar ALT.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian anemia akibat pemakaian Zidovudin pada pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Kariadi Semarang dan hubungan antara faktor-faktor tersebut terhadap kejadian anemia.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik menggunakan metode kohort retrospektif dengan jumlah sampel sebanyak 70 pasien HIV/AIDS yang mendapatkan terapi Zidovudin. Tujuh puluh pasien dibagi menjadi kelompok kasus (35 sampel) dan kelompok kontrol (35 sampel). Data yang digunakan berupa catatan rekam medik. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji chi-square dan uji Fisher.

Hasil: Faktor usia tidak berpengaruh terhadap kejadian anemia ($p=0,075$). Jenis kelamin memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian anemia ($p=0,027$) dimana pasien berjenis kelamin perempuan lebih rentan mengalami anemia. Durasi terapi merupakan faktor dominan dan berhubungan signifikan terhadap kejadian anemia ($p=0,000$) terutama pasien dengan durasi terapi Zidovudin kurang dari 12 bulan. Kadar CD4 tidak memiliki hubungan signifikan terhadap kejadian anemia ($p=0,055$). Kadar ALT tidak berhubungan signifikan terhadap kejadian anemia ($p=1,000$).

Kesimpulan: Pemberian Zidovudin memiliki hubungan yang bermakna terhadap kejadian anemia dengan faktor yang berhubungan berupa jenis kelamin dan durasi terapi pada pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Kata kunci: HIV/AIDS, Zidovudin, Anemia

ABSTRACT

FACTORS INFLUENCING INCIDENCE OF ANAEMIA ON HIV/AIDS PATIENTS WITH ZIDOVUDINE TREATMENT : (A Case Study in Dr. Kariadi General Hospital Semarang)

Background: The administration of Zidovudine (ZDV) has an important role in decreasing the number of mortality on HIV/AIDS patients. Nevertheless, Zidovudine is known to make a side effect of anaemia. The incidence of anaemia can be influenced by several factors, e.g. age, sex, duration of therapy, CD4 count, and ALT count.

Aims: This research aims to determine factors influencing incidence of anaemia on HIV/AIDS patients with Zidovudine treatment in Dr. Kariadi General Hospital Semarang and see the correlation between those determinant factors to the incidence of anaemia.

Methods: This research is an analytic observational with cohort-retrospective method used. There were 70 HIV/AIDS patients with Zidovudine, divided into two groups: 35 patients belonged to case group, while the other 35 patients belonged to control group. The data was taken from medical records and analyzed by Chi-square and Fischer test.

Results: Age did not have any correlation to incidence of anaemia ($p=0.075$). Sex was a contributing factor to incidence of anaemia ($p=0.027$) in which female patients were more susceptible to anaemia. Duration of therapy was a contributing factor to incidence of anaemia ($p=0.000$) particularly patients with less than 12 months of therapy. CD4 count did not have any correlation to incidence of anaemia ($p=0.055$). ALT count did not have any correlation to incidence of anaemia ($p=1.000$).

Conclusion: The administration of Zidovudine corresponds to the incidence of anaemia with sex and duration of therapy as the influencing factors on HIV/AIDS patients in Dr. Kariadi General Hospital Semarang.

Keywords: HIV/AIDS, Zidovudine, Anaemia

PENDAHULUAN

Sebagai salah satu penyakit epidemik di seluruh dunia, *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) menjadi polemik yang berkepanjangan sejak pertama kali ditemukan pada tahun 1981.¹ Menurut data *World Health Organization* (WHO), telah tercatat hingga Desember 2013 penyakit yang disebabkan oleh infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) ini menginfeksi 35.0 juta orang di dunia.² Berdasarkan data *The Joint United Nation Programme on HIV and AIDS* (UNAIDS), pada tahun 2013 Indonesia menempati peringkat tiga belas (13) dunia sebagai negara dengan jumlah rerata insidensi HIV/AIDS tertinggi.³ Data statistik Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan (Ditjen PP & PL) Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menyebutkan pada periode April-Juni 2014 insidensi HIV tercatat sebanyak 6.626 kasus dan insidensi AIDS tercatat 308 kasus. Data insidensi kasus HIV/AIDS tersebut mengalami penurunan dibandingkan dengan triwulan pertama (Januari-Maret) 2014, dimana tercatat 8.908 kasus HIV dan 1.392 kasus AIDS di Indonesia. Khususnya di Provinsi Jawa Tengah, hingga bulan Juni 2014 telah dilaporkan 8.368 kasus HIV dan 3.767 kasus AIDS.⁴

Pengembangan dan perluasan akses pada *Anti Retroviral Therapy* (ART) mengubah epidemi global HIV secara signifikan dalam menurunkan persentase mortalitas terkait penyakit AIDS.⁵ Terdapat banyak kondisi yang dapat muncul apabila seseorang terinfeksi HIV pada berbagai tingkatan atau stadium AIDS, salah satunya adalah anemia.

Anemia merupakan keadaan dimana seseorang memiliki jumlah sel darah merah (eritrosit) kurang dari normal atau juga dikarenakan sel darah merah memiliki hemoglobin

(Hb) yang rendah.⁶ Berdasarkan data terbaru dari WHO, prevalensi kejadian anemia pada pasien HIV/AIDS sebanyak 24.8% secara global, dimana 22% dari pasien tersebut menderita anemia yang diakibatkan oleh penggunaan berbagai macam obat medikamentosa termasuk pengobatan ART.⁷

Zidovudin, obat Anti Retroviral (ARV) golongan *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NRTI), merupakan pengobatan regimen lini pertama untuk kasus HIV/AIDS menurut WHO *Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection* 2013. Kendati demikian, penggunaan Zidovudin terbukti menekan sumsum tulang sehingga mempengaruhi produksi sel darah merah.⁸⁻⁹

Studi yang dilakukan di Ethiopia juga menunjukkan insidensi terjadinya anemia pada pasien HIV/AIDS yang mendapatkan terapi Zidovudin cukup tinggi, dimana terdapat 201 dari 616 pasien yang diteliti (33%) mengalami anemia. Terdapat beberapa faktor prediktor independen yang ditemukan sehubungan dengan terjadinya insidensi anemia tersebut, seperti usia, diare kronik, regimen ART, penghitungan kadar CD4, dan kadar *Alanine Aminotransferase* (ALT).¹⁰ Berdasarkan data tersebut, dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian anemia terkait dengan pemberian Zidovudin pada penderita HIV/AIDS.

Pada tahun 2015, tercatat sebanyak 540 pasien HIV/AIDS yang mendapatkan antiretroviral (ARV) secara teratur setiap bulan di Klinik *Voluntary Counseling and Testing* (VCT) RSUP Dr. Kariadi Semarang. Meskipun demikian, penelitian mengenai terjadinya efek anemia dan faktor-faktor yang berpengaruh pada pasien HIV/AIDS yang mendapatkan regimen terapi Zidovudin masih belum ada. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian terkait hal tersebut.

Rumusan masalah umum penelitian ini adalah “Faktor-faktor apakah yang berpengaruh terhadap kejadian anemia pada pasien HIV/AIDS yang mendapatkan terapi Zidovudin?” sehingga penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian anemia pada pasien HIV/AIDS yang mendapatkan terapi Zidovudin.

METODE

Penelitian ini dilakukan menggunakan metode observasional analitik dengan rancangan kohort-retrospektif. Penelitian dilakukan di klinik VCT RSUP Dr. Kariadi

Semarang selama bulan Maret s.d. Mei 2015. Subyek penelitian dipilih dengan cara *consecutive sampling*.

Pengumpulan data dilakukan dengan melihat catatan rekam medik pasien untuk diambil data sekunder berupa usia, jenis kelamin, durasi terapi, kadar CD4, dan kadar ALT. Subyek penelitian yang diperoleh adalah 35 pasien kelompok kasus (HIV/AIDS dengan anemia) dan 35 pasien kelompok kontrol (HIV/AIDS tanpa anemia). Kelompok kasus harus memenuhi kriteria inklusi yaitu mendapatkan terapi Zidovudin, mengalami anemia, dan berusia ≥ 18 tahun. Kriteria eksklusi kelompok kasus dan kontrol antara lain pasien telah menderita anemia sebelum diberi pengobatan, penyakit gagal ginjal kronik, dan penyakit keganasan darah. Kelompok kontrol harus memenuhi kriteria inklusi yaitu mendapatkan terapi Zidovudin, tidak mengalami anemia, dan berusia ≥ 18 tahun.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemakaian Zidovudin dan anemia pada pasien HIV/AIDS. Variabel terikat pada penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, kadar CD4, kadar ALT, dan durasi terapi. Analisis data menggunakan uji *chi-square* dan *Fischer Exact*.

HASIL

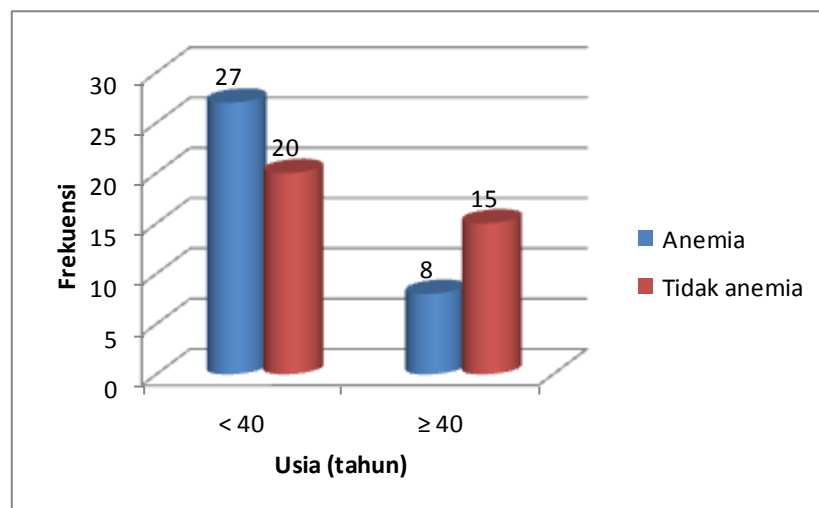
Dari tujuh puluh (70) sampel yang didapat, 47 sampel (67,1%) merupakan pasien dengan usia < 40 tahun sedangkan sisanya berusia > 40 tahun. Mayoritas sampel berjenis kelamin laki-laki dengan jumlah sampel 43 (61,4%). Terdapat 39 sampel (55,7%) dengan durasi terapi ≥ 12 bulan. Mayoritas sampel 38 pasien (54,3%) memiliki kadar CD4 < 200 . Hasil penelitian juga menunjukkan hanya terdapat empat sampel (5,7%) dengan kadar ALT meningkat $> 2x$ sedangkan 66 sampel (94,3%) memiliki kadar ALT normal.

Tabel 1. Frekuensi Data

Variabel	Frekuensi	%
Usia		
< 40 tahun	47	67,1
≥ 40 tahun	23	32,9
Jenis kelamin		
Perempuan	27	38,6
Laki-laki	43	61,4
Durasi terapi		
< 12 bulan	31	44,3

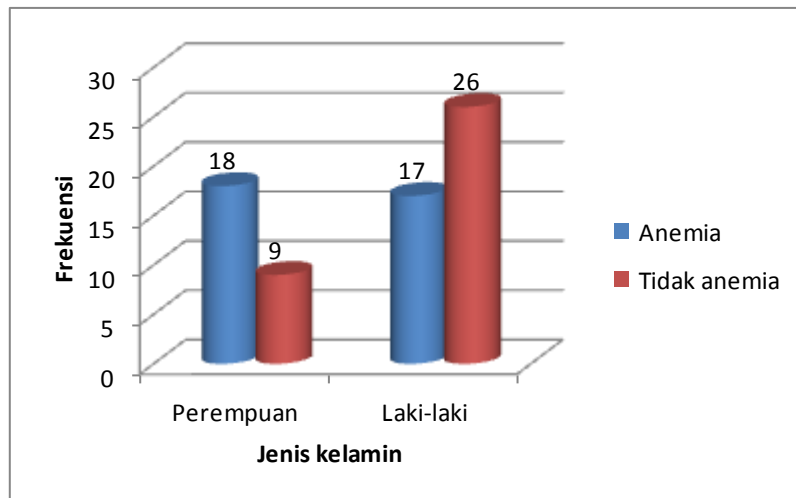
≥ 12 bulan	39	55,7
CD4		
< 200	38	54,3
≥ 200	32	45,7
Kadar ALT		
Meningkat > 2 x	4	5,7
Normal	66	94,3

Terdapat perbedaan yang tidak bermakna ($p=0,075$) antara pasien HIV/AIDS yang mengalami dan tidak mengalami anemia ditinjau dari usia. Pasien HIV/AIDS yang mengalami maupun tidak mengalami anemia setelah memakai Zidovudin lebih banyak berusia < 40 tahun. Terdapat sebanyak 27 pasien berusia <40 tahun (77,1%) dan 8 pasien berusia > 40 tahun (22,9%) mengalami anemia. Pada kelompok kontrol, 20 pasien berusia < 40 tahun (57,1%) dan 15 pasien berusia > 40 tahun (42,9%) tidak mengalami anemia (Gambar 1).

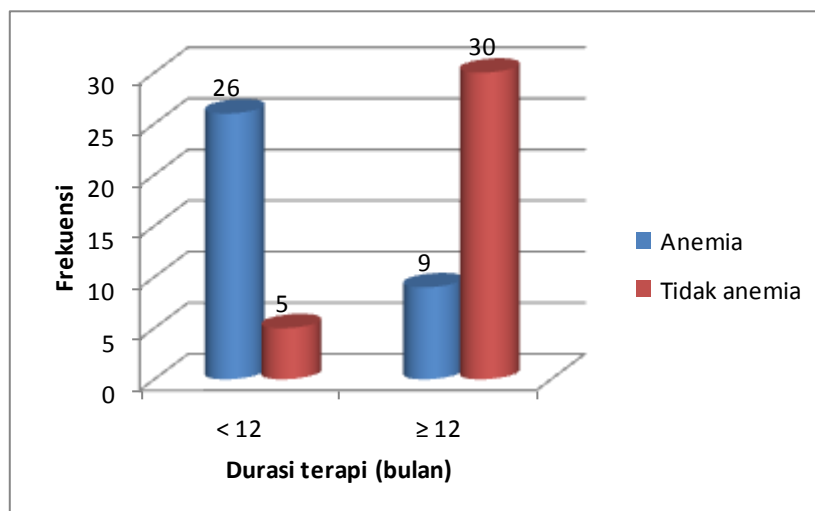


Gambar 1. Usia Pasien HIV/AIDS Dengan Anemia

Terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,027$) antara pasien HIV/AIDS yang mengalami dan tidak mengalami anemia ditinjau dari jenis kelamin nya. Pasien yang mengalami anemia lebih banyak berjenis kelamin perempuan: 18 pasien (51,4%) dengan selisih satu sampel dengan pasien berjenis kelamin laki-laki: 17 pasien (48,6%). Pada kelompok kontrol, 9 pasien (25,7%) berjenis kelamin perempuan dan 26 pasien (74,3%) berjenis kelamin laki-laki tidak mengalami anemia (Gambar 2).

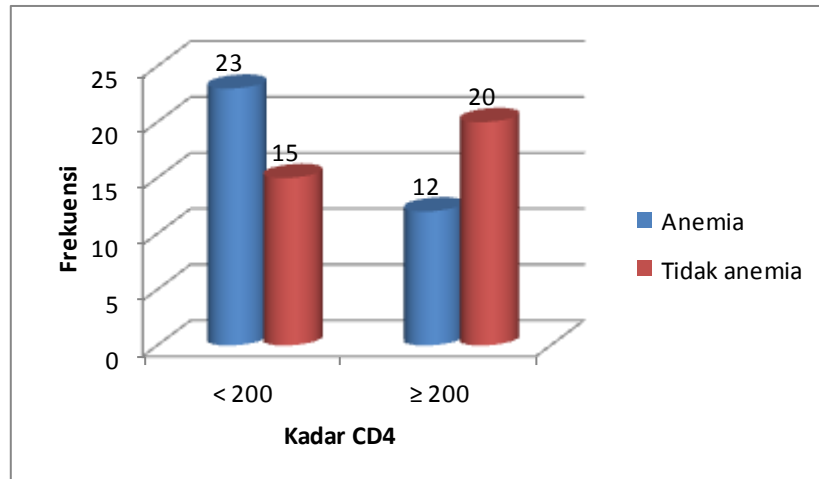
**Gambar 2.** Jenis Kelamin Pasien HIV/AIDS Dengan Anemia

Terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,000$) antara pasien yang mengalami anemia dengan durasi terapi <12 bulan dan > 12 bulan. Dua puluh enam pasien (74,3%) mengalami anemia dengan durasi terapi <12 bulan dan 9 pasien (25,7%) mengalami anemia dengan durasi terapi > 12 bulan. Pada kelompok kontrol, 5 pasien (14,3%) dengan durasi terapi < 12 bulan dan 30 pasien (85,7%) dengan durasi terapi > 12 bulan tidak mengalami anemia (Gambar 3).

**Gambar 3.** Durasi Terapi Pasien HIV/AIDS Dengan Anemia

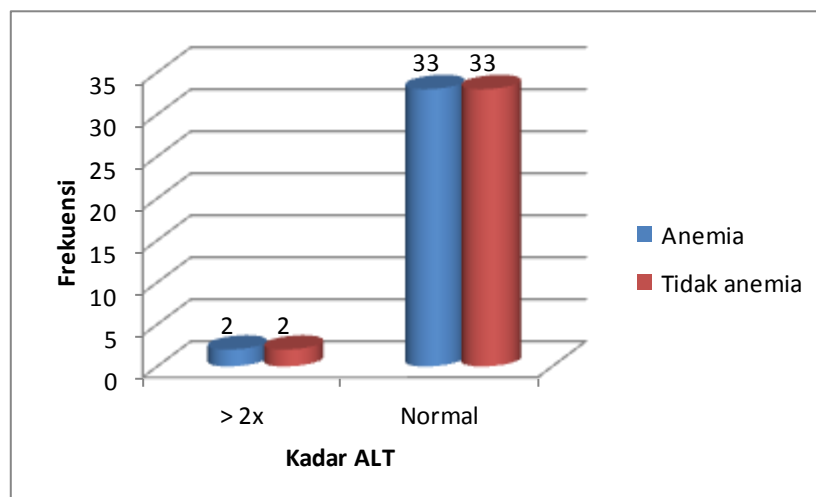
Terdapat perbedaan yang tidak bermakna ($p=0,055$) antara pasien HIV/AIDS yang mengalami dan tidak mengalami anemia ditinjau dari kadar CD4. Pasien dengan kadar CD4 < 200 lebih banyak yang mengalami anemia: 23 pasien (65,7%) dibandingkan pasien dengan kadar CD4 > 200 : 12 pasien (34,3%). Pada kelompok kontrol, 15 pasien (42,9%) dengan

kadar CD4 < 200 dan 20 pasien (57,1%) dengan kadar CD4 > 200 tidak mengalami anemia (Gambar 4).



Gambar 4. Kadar CD4 Pasien HIV/AIDS Dengan Anemia

Terdapat perbedaan yang tidak bermakna ($p=1,000$) antara pasien dengan kadar ALT yang meningkat > 2x dan pasien dengan kadar ALT normal. Baik pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol, hanya terdapat 2 pasien (5,7%) dengan kadar ALT meningkat > 2x sedangkan 33 pasien (94,3%) lainnya memiliki kadar ALT normal (Gambar 5).



Gambar 5. Kadar ALT Pasien HIV/AIDS Dengan Anemia

Data yang terkumpul diolah dengan program SPSS menggunakan metode uji *chi-square*. Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara usia dengan kejadian anemia pada pasien HIV/AIDS yang mengonsumsi Zidovudin ($p=0,075$). Jenis kelamin menunjukkan hubungan yang bermakna terhadap kejadian anemia ($p=0,027$), begitu pula dengan durasi

terapi menunjukkan hubungan yang bermakna terhadap kejadian anemia ($p=0,000$). Kadar CD4 dan kadar ALT diketahui tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap kejadian anemia (nilai $p > 0,05$). Dari tabel uji bivariat dengan *chi-square* didapatkan variabel jenis kelamin dan durasi terapi mempunyai nilai $p < 0,05$ atau terdapat hubungan yang bermakna.

Tabel 2. Uji bivariat *chi-square* berdasarkan kejadian anemia

Variabel	Anemia				P	OR	CI 95%
	Ya		Tidak				
Usia							
< 40 tahun	27	77,1	20	57,1	0,075 [§]	2,531	0,899 – 7,124
≥ 40 tahun	8	11,5	15	42,9			
Jenis kelamin							
Perempuan	18	51,4	9	25,7	0,027* [§]	3,059	1,117 – 8,373
Laki-laki	17	48,6	26	74,3			
Durasi terapi							
< 12 bulan	26	74,3	5	14,3	0,000* [§]	17,333	5,154 – 58,291
> 12 bulan	9	25,7	30	85,7			
Kadar CD4							
< 200 sel/mm ³	23	65,7	15	42,9	0,055 [§]	2,556	0,972 – 6,722
≥ 200 sel/mm ³	12	34,3	20	57,1			
Kadar ALT							
> 2 x	2	5,7	2	5,7	1,000 [‡]	1,000	0,133 – 7,527
Normal	33	94,3	33	94,3			

Keterangan : * Signifikan $p < 0,05$; [‡] Fisher's Exact test; [§] Pearson Chi Square test

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, rerata usia pasien yang mengalami anemia: 33,65 tahun sedangkan pada kelompok kontrol: 38,02 tahun. Studi di Iran menunjukkan rerata usia pasien dengan anemia: 36,8 tahun sedangkan rerata usia pasien tanpa anemia: 35,6 tahun.¹¹ Kendati demikian, pada penelitian ini usia bukan faktor yang berpengaruh terhadap kejadian anemia oleh karena tidak memiliki hubungan yang bermakna ($p=0,075$). Variasi dari tiap penelitian yang dilakukan di berbagai negara dapat menghasilkan hasil penelitian yang berbeda.

Terdapat 18 pasien (51,4%) dengan jenis kelamin perempuan yang mengalami anemia dimana dari hasil analisis statistik didapatkan hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dan kejadian anemia. Studi di Ethiopia dan India juga menunjukkan hasil yang serupa bahwa perempuan lebih cenderung mengalami anemia serta memiliki hasil yang signifikan ($p < 0,05$).^{10,12} Hal ini dapat dikarenakan perempuan mengalami menstruasi yang dapat mengganggu homeostasis dan menurunkan kadar hemoglobin.

Durasi terapi merupakan faktor yang paling berpengaruh terhadap kejadian anemia dengan nilai $p=0,000$. Hasil analisis statistik menunjukkan pasien dengan durasi terapi <12 bulan lebih rentan mengalami anemia dengan rerata 2,17 bulan masa pengobatan dibandingkan pasien dengan durasi terapi > 12 bulan. Hasil yang signifikan juga ditunjukkan pada studi di India ($p < 0,01$) dimana pasien yang mendapatkan terapi Zidovudine mengalami anemia dengan rerata 3,2 bulan.¹² Perlu dilakukan pemeriksaan kadar Hb pasien sebelum mengonsumsi obat antiretro viral (ARV) dan dilakukan pemantauan selama tiga bulan pertama masa pengobatan.

Pada penelitian ini, kadar $CD4 < 200 \text{ sel/mm}^3$ tidak memiliki hubungan yang bermakna ($p=0,055$) terhadap kejadian anemia. Studi terdahulu menunjukkan pasien dengan kadar $CD4 < 200 \text{ sel/mm}^3$ memiliki risiko 5,91 kali lebih tinggi timbul anemia ($p=0,001$) dibandingkan pasien dengan kadar $CD4 > 200 \text{ sel/mm}^3$.¹⁰ Hal serupa juga ditunjukkan oleh penelitian Mugisha dkk bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar $CD4$ dengan kejadian anemia.¹³ Perbedaan dari hasil penelitian ini dengan penelitian terdahulu dapat dikarenakan pada penelitian ini lebih mengarah ke studi prevalensi, bukan insidensi. Jumlah sampel yang beragam dan berbeda dari masing-masing penelitian juga diperkirakan berpengaruh terhadap hasil penelitian.

Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna antara peningkatan kadar ALT dengan kejadian anemia ($p=1,000$) oleh karena pada sampel kelompok percobaan yang diteliti hanya terdapat dua pasien yang memiliki peningkatan kadar ALT $> 2x$. Penelitian yang dilakukan di Ethiopia oleh Wolde dkk menyebutkan bahwa pasien dengan kadar ALT abnormal memiliki risiko 38% lebih tinggi terjadi anemia dibandingkan dengan pasien dengan kadar ALT normal, namun hal tersebut secara statistik tidak menunjukkan hubungan yang signifikan (*Unadjusted Hazard Ratios/UHR*=1.38, 95% CI=0.9601 – 1.9802).¹⁰ Hubungan yang tidak bermakna pada hasil penelitian ini dimungkinkan karena jumlah sampel

penelitian terbatas. Apabila jumlah sampel lebih banyak, tidak menutup kemungkinan jumlah pasien yang mengalami peningkatan ALT lebih banyak.

Jadi dapat disimpulkan dari penelitian ini, jenis kelamin dan durasi terapi merupakan faktor yang berhubungan terhadap kejadian anemia sedangkan usia, kadar CD4, dan kadar ALT bukan merupakan faktor yang berhubungan terhadap kejadian anemia pada pemberian Zidovudin pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

DAFTAR PUSTAKA

1. The U.S. Department of Health and Human Services. A Timeline of AIDS [Internet]. 2014. [cited 2014 Nov 16]. Available from: <http://www.aids.gov/hiv-aids-basics/hiv-aids-101/aids-timeline/>
2. World Health Organization. Data and Statistics [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 16]. Available from: http://www.who.int/hiv/data/epi_core_dec2014.png?ua=1
3. UNAIDS. AIDS Info – Epidemiological Status [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 16]. Available from: <http://www.unaids.org/en/dataanalysis/datatools/aidsinfo>
4. Ditjen PP & PL Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Statistik Kasus HIV/AIDS di Indonesia sampai dengan September 2014. Jakarta: Ditjen PP & PL Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
5. World Health Organization. Global Update On HIV Treatment 2013: Results, Impact, and Opportunities. Geneva: World Health Organization; 2013: 9.
6. Volberding PA, Levine AM, Dieterich D, Mildvan D, Mitsuyasu R, Saag Michael. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence based management strategies. *Clin Infect Dis* 15:1454-1463. 2004.
7. De Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of Anemia: WHO global database on anemia. 2005.
8. Renner LA, Dicko F, Kouéta F, Malateste K, Gueye RD, Aka E, et al. Anaemia and zidovudine-containing antiretroviral programme in the IeDEA Paediatric West African Database to Evaluate AIDS. *Journal of the International AIDS Society*. 2013; 16:18024.
9. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2013: 112.
10. Wolde HM, Lerebo WT, Melaku YA, Girmay KH. Incidence and Risk Factors of Anemia among HIV/AIDS Patients Taking Anti-Retroviral Therapy at Tertiary Hospital in Addis Ababa, Ethiopia: A Retrospective Cohort Study. *Journal of HIV/AIDS & Infectious Disease*. 2014: 1.
11. Meidani M, Rezaezi F, Maracy MR, Avijgan M, Tayeri K. Prevalence, severity, and related factors of anemia in HIV/AIDS patients. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2012: 139.
12. Agarwal D, Chakravarty J, Chaube L, Rai M, Agrawal NR, Sundar S. High Incidence of Zidovudine Induced Anaemia in HIV Infected Patients in Eastern India. 2010; 132:386-9.
13. Mugisha JO, Shafer LA, Van der Paal L, Mayanja BN, Eotu H, Hughes P, et al. Anaemia in a rural Ugandan HIV cohort: prevalence at enrollment, incidence, diagnosis, and associated factors. *Journal of Trop Med Int Health*. 2008; 13: 788-94.