

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anemia Pada Pasien HIV/AIDS

2.1.1 Definisi Anemia

Berdasarkan kriteria WHO, anemia merupakan suatu keadaan klinis dimana konsentrasi hemoglobin kurang dari 13 g/dl pada laki-laki dan kurang dari 12 g/dl pada perempuan.¹⁷ Khusus untuk wanita hamil, kriteria WHO untuk anemia adalah kadar hemoglobin kurang dari 11 g/dl.²² Anemia merupakan komplikasi yang sering terjadi pada infeksi HIV tipe 1 (HIV-1). Penyebab multifaktorial dari komplikasi anemia menyebabkan sulitnya dalam menentukan penyebab asli dan/atau pengobatan yang tepat. Sebuah studi menunjukkan prevalensi terjadinya anemia pada pasien HIV/AIDS sebanyak 71% populasi yang diteliti.¹¹

Anemia secara fungsional memiliki makna sebagai penurunan jumlah massa eritrosit (*red cell mass*) sehingga tidak dapat memenuhi fungsinya untuk membawa oksigen dalam jumlah yang cukup ke jaringan perifer (penurunan *oxygen carrying capacity*).¹⁹

Anemia merupakan suatu kumpulan gejala yang disebabkan oleh bermacam penyebab. Pada dasarnya, anemia disebabkan oleh karena: 1). Gangguan pembentukan eritrosit oleh sumsum tulang; 2). Kehilangan darah keluar tubuh (perdarahan); 3). Proses penghancuran eritrosit dalam tubuh sebelum waktunya (hemolisis).¹⁹

2.1.2 Diagnosis Anemia

Anemia bukan suatu kesatuan penyakit (*disease entity*) yang dapat disebabkan oleh berbagai penyakit dasar (*underlying disease*), melainkan suatu sindrom. Penentuan penyakit dasar yang menyebabkan anemia tersebut sangat diperlukan. Upaya penegakkan diagnosis anemia memerlukan beberapa tahapan: menentukan adanya anemia, menentukan jenis anemia, menentukan etiologi atau penyakit dasar anemia, dan menentukan ada atau tidaknya penyakit penyerta yang akan memengaruhi hasil pengobatan.¹⁷

Terdapat bermacam-macam cara pendekatan diagnosis anemia, antara lain adalah pendekatan tradisional, pendekatan morfologi, fungsional, dan probabilistik, serta pendekatan klinis. Dalam pendekatan klinis yang menjadi perhatian adalah: 1). Kecepatan timbulnya penyakit (awitan anemia); 2). Berat ringannya derajat anemia; 3). Gejala yang menonjol. Untuk keperluan klinis, kriteria anemia yang dapat dipakai adalah kriteria Hb < 10 g/dl atau hematokrit < 30%.¹⁷

2.1.3 Patofisiologi Anemia Terkait Infeksi HIV/AIDS

Patofisiologi anemia terkait HIV/AIDS kemungkinan besar terjadi akibat tiga mekanisme berikut: 1). Penurunan produksi sel darah merah ; 2). Peningkatan destruksi sel darah merah ; 3). Inefektivitas produksi sel darah merah. Umumnya, ketiga mekanisme tersebut termasuk infiltrasi sumsum tulang yang disebabkan oleh neoplasma atau infeksi, penurunan produksi erythropoietin endogen, anemia

hemolitik, penggunaan obat-obatan mielosupresif seperti Zidovudin, atau akibat penggunaan berbagai macam obat.¹²

2.1.4 Patofisiologi Anemia Terkait Pemberian Zidovudin

Mekanisme terjadinya anemia pada pasien HIV/AIDS yang mendapatkan terapi Zidovudin hingga saat ini masih belum dapat dijelaskan secara rinci. Dalam beberapa tahun terakhir, berbagai penelitian telah dilakukan untuk menjelaskan mekanisme yang mengarah pada kejadian anemia terkait HIV/AIDS. Terdapat pembahasan mengenai infeksi langsung progenitor erythroid namun belum dapat dibuktikan. Faktor-faktor terlarut seperti HIV *proteins* dan *cytokines* telah diperkirakan dapat menghambat pertumbuhan sel-sel hematopoetik pada sumsum tulang pasien AIDS. Meskipun demikian, sejauh ini tidak terdapat laporan yang menyatakan apakah faktor-faktor tersebut terlibat langsung dalam proses mielosupresi atau sebagai mediator efek pada proses sintesis *growth-factor*.¹⁸

2.2 Infeksi HIV/AIDS

2.2.1 Patofisiologi Infeksi HIV/AIDS

Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) disebabkan oleh *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Transmisi HIV masuk ke tubuh manusia melalui 3 (tiga) cara, yaitu: (1) secara vertikal dari ibu yang terinfeksi HIV ke anak (selama mengandung, persalinan, menyusui); (2) secara transeksual (homoseksual

maupun heteroseksual); (3) secara horizontal yaitu kontak antardarah atau produk darah yang terinfeksi.¹⁹

HIV dapat terdeteksi di darah dalam kurun waktu 4-11 hari sejak paparan pertama. Pada fase ini mulai terjadi penurunan CD4 dan peningkatan HIV-RNA *Viral Load*. *Viral Load* akan meningkat dengan cepat pada awal infeksi dan kemudian turun sampai pada suatu titik tertentu.¹⁹

Fase selanjutnya HIV akan berusaha masuk ke dalam sel target. HIV memerlukan reseptor spesifik pada sel *host* yaitu molekul CD4. Untuk dapat masuk ke sel target, gp120 HIV perlu berikatan dengan reseptor CD4. Intensitas ikatan gp120 HIV dengan reseptor CD4 ditentukan melalui peran region V terutama V3. Semakin kuat dan meningkatnya intensitas ikatan tersebut akan diikuti oleh proses interaksi lebih lanjut yaitu terjadi fusi membran HIV dengan membran sel target atas peran gp41 HIV.¹⁹

Terjadinya fusi kedua membran, seluruh isi sitoplasma HIV termasuk enzim *reverse transcriptase* dan inti masuk ke dalam sitoplasma sel target. HIV akan melepaskan *single strand* RNA (ssRNA). Enzim *reverse transcriptase* akan menggunakan RNA sebagai *template* untuk mensintesis DNA. RNA dipindahkan oleh *ribonuklease* dan enzim *reverse transcriptase* untuk mensintesis DNA kembali menjadi *double strand* DNA yang disebut provirus. Provirus masuk ke dalam nukleus, menyatu dengan kromosom sel *host* dengan perantara enzim *integrase*. Secara perlahan limfosit T penderita akan tertekan dan semakin menurun dari waktu ke waktu. Terjadi penurunan limfosit T CD4 secara signifikan dari normal ($600-1200/\text{mm}^3$) menjadi $200/\text{mm}^3$ atau lebih rendah.¹⁹

2.2.2 Pengobatan Antiretro Viral (ARV)

Inisiasi pengobatan dini penting untuk mencapai keberhasilan terapi. Pada tahun 2012, banyak negara memperbolehkan pemberian ARV pada pasien dengan kadar $CD4 \leq 350 \text{ sel/mm}^3$ dan beberapa negara mulai mengacu pada pemberian ARV dengan kadar $CD4 \leq 500 \text{ sel/mm}^3$. Kunci utamanya adalah mempertahankan orang yang menerima terapi ARV selama perawatan dan memastikan kepatuhan pengobatan yang baik demi mencapai supresi atau penekanan *viral load* jangka panjang.²⁰

Saat ini terdapat 4 (empat) golongan obat Antiretro Viral (ARV) yang tersedia: *reverse transcriptase inhibitors*, *protease inhibitors*, *integrase inhibitors*, dan *fusion inhibitors*. Untuk golongan *reverse transcriptase inhibitors* terdiri dari *nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NRTI), *nucleotide reverse transcriptase inhibitors* (NtRTI), dan *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NNRTI).²¹

Tabel 2. Klasifikasi infeksi HIV dengan gradasi klinis (WHO, 2006)¹⁹

Klinis Infeksi HIV	Stadium Klinis WHO
Asimptomatik	I
Ringan	II
Lanjut	III
Berat	IV

Tabel 3. Rekomendasi memulai terapi antiretroviral penderita dewasa menurut WHO (2006)¹⁹

Stadium Klinis WHO	Pemeriksaan CD4 tidak dapat dilakukan	Pemeriksaan CD4 dapat dilakukan
I	ARV belum direkomendasi	Terapi bila CD4 < 200 sel/mm ³
II	ARV belum direkomendasi	Mulai terapi bila CD4 < 200 sel/mm ³
III	Mulai terapi ARV	Pertimbangkan terapi bila CD4 < 350 sel/mm ³ ^{acd} dan mulai ARV sebelum turun < 200 sel/mm ³
IV	Mulai terapi ARV	Terapi tanpa mempertimbangkan jumlah CD4

Keterangan :

- a. CD4 perlu diperiksa segera terutama untuk penetapan terapi, seperti pada TB pulmoner dan infeksi bakteri berat
- b. Total limfosit 1200/mm³ atau kurang, dapat dipergunakan bila CD4 tak dapat diperiksa dan infeksi HIV mulai manifest. Tidak diberlakukan pada asimtomatis, stadium klinis 2
- c. Memulai ARV direkomendasi pada infeksi HIV stadium 3 dengan kehamilan dan CD4 < 350 sel/mm³
- d. Memulai ARV direkomendasi pada semua infeksi HIV dengan CD4 < 350 sel/mm³ dengan TB pulmoner.

Tabel 4. Rekomendasi memulai terapi ARV berdasar CD4 penderita dewasa (WHO, 2006)¹⁹

CD4 (sel/mm ³)	Rekomendasi Terapi ^b
< 200	Mulai terapi ARV pada semua stadium klinis
200 – 350	Pertimbangkan untuk memulai terapi sebelum CD4 turun < 200 sel/mm ³
> 350	Jangan memulai ARV dulu

Keterangan :

- CD4 perlu ditetapkan setelah dilakukan upaya stabilisasi
- Dalam membuat keputusan pemberian ARV seyogianya berdasarkan CD4 dengan stadium klinis
- Penurunan CD4 hingga < 200 sel/mm³ merupakan kondisi serius, terkait infeksi sekunder dan kegawatan
- Memulai ARV direkomendasi pada semua stadium klinis 4 dan stadium 3 pada keadaan tertentu, terutama TB pulmoner dan infeksi bakteri berat
- Memulai ARV direkomendasi pada infeksi HIV stadium klinis 3 dengan kehamilan dan CD4 < 350 sel/mm³

2.3 Pemberian Zidovudin Pada Pasien HIV/AIDS

2.3.1 Farmakologi Zidovudin

Zidovudin (AZT) merupakan analog deoksitimidin yang diabsorpsi dengan baik dari usus dan didistribusi ke sebagian besar jaringan dan cairan tubuh, termasuk kadar serebrospinal. Waktu paruh reratanya dalam serum adalah satu jam dan waktu paruh intrasel senyawa terfosforilasinya adalah 3-7 jam. Zidovudin dieliminasi terutama melalui ekskresi ginjal setelah diglukoronidasi di hepar.²²

Zidovudin merupakan agen antiretroviral pertama yang disetujui dan telah diteliti dengan baik. Obat ini terbukti mengurangi laju perburukan penyakit klinis dan memperpanjang kesintasan (*survival*) pasien yang terinfeksi HIV. Efikasinya juga telah terbukti dalam terapi demensia terkait HIV dan trombositopenia.²²

Seperti agen NRTI lain, resistensi terhadap Zidovudin membatasi efikasi klinisnya. Resistensi tingkat tinggi terhadap Zidovudin umumnya terlihat pada galur dengan tiga mutasi atau lebih dari lima mutasi yang paling sering terjadi: M41L, D67N, K70R, T215F, dan K219Q. Munculnya mutasi tertentu yang menurunkan kerentanan terhadap satu obat meningkatkan kerentanan terhadap Zidovudin pada galur yang sebelumnya resisten terhadap Zidovudin. Penghentian pemberian Zidovudin dapat menyebabkan pemulihan isolate HIV-1 yang resisten terhadap Zidovudin menjadi fenotip jenis liar yang rentan.²²

2.3.2 Efek Samping dan Toksisitas Zidovudin

Efek samping Zidovudin yang paling sering timbul adalah mielosupresi yang menyebabkan anemia makrositik (1-4%) atau neutropenia (2-8%). Intoleransi saluran cerna, nyeri kepala, dan insomnia dapat timbul, tetapi kesemuanya cenderung membaik selama terapi berjalan. Toksisitas yang lebih jarang meliputi trombositopenia, hiperpigmentasi kuku, dan miopati. Dosis Zidovudin yang sangat tinggi dapat menimbulkan kecemasan, kebingungan, dan tremor.²²

Toksisitas hematologis akibat Zidovudin dapat meningkat pada pemberian bersama obat mielosupresif lainnya, seperti Ganciclovir, Ribavirin, dan agen sitotoksik. Regimen kombinasi yang mengandung Zidovudin dan Stavudin harus dihindari.²²

2.4 Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Anemia Terkait

Pemberian Zidovudin

2.4.1 Usia

Pasien HIV/AIDS dengan anemia umumnya memiliki rentang usia yang lebih tua. Sebuah studi di Iran menunjukkan rerata usia pasien dengan anemia adalah 36.8 tahun sedangkan rerata usia pasien tanpa anemia adalah 35.6 tahun, namun tidak menunjukkan hubungan yang bermakna antara faktor usia dengan kejadian anemia, dimana nilai $P > 0.05$ ($P = 0.18$). Kendati demikian, sebuah studi lain di Amerika Serikat menunjukkan hasil yang berbeda, dimana usia merupakan faktor prediktor yang signifikan terhadap kejadian anemia.^{11,12}

2.4.2 Jenis Kelamin

Sebuah studi di Ethiopia menunjukkan bahwa wanita memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian anemia ($P = 0.002$). Penelitian lain di India juga menunjukkan hasil yang serupa, dimana wanita lebih cenderung timbul anemia ($P = 0.026$).^{10,11}

2.4.3 Kadar CD4

Sebuah studi menunjukkan pasien HIV/AIDS dengan kadar $CD4 < 200$ sel/mm³ memiliki risiko 5.91 kali lebih tinggi timbulnya anemia ($P = 0.001$) dibandingkan dengan pasien dengan kadar $CD4 \geq 200$ sel/mm³.¹¹ Studi lain juga menunjukkan pasien dengan kadar $CD4 < 100$ sel/mm³ memiliki prevalensi

kejadian anemia lebih tinggi dibandingkan pasien dengan kadar CD4 < 100 sel/mm³ namun tidak mengalami anemia (P = 0.008).¹² Meskipun demikian, sebuah studi di India menunjukkan tidak ada hubungan antara kadar CD4 dengan kejadian anemia.¹⁰

2.4.4 Durasi Terapi

Suatu studi menunjukkan penggunaan Zidovudin pada pasien HIV/AIDS mengakibatkan gangguan hematologi, khususnya anemia, dimana umumnya timbul setelah 4-12 minggu setelah inisiasi pengobatan Zidovudin. Penelitian lain di India menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara kejadian anemia terkait durasi terapi Zidovudin (P < 0.01) dengan rerata 3.2 bulan.^{10,12}

2.4.5 Kadar ALT

Penelitian di Ethiopia menunjukkan pasien yang memiliki 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). Meskipun demikian, pada uji multivariat, ALT memiliki hubungan yang signifikan secara statistik terhadap kejadian anemia dimana pasien dengan kadar ALT abnormal memiliki risiko 52% lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan kadar ALT normal (*Adjusted Hazard Ratios/AHR*=1.52, 95% CI=1.0335 – 2.2316).¹¹

Peningkatan kadar ALT berhubungan dengan gangguan fungsi hepar, dimana hepar merupakan salah satu organ hematopoetik atau sistem retikuloendotelial yang berhubungan dengan proses pembentukan dan penghancuran sel darah merah. Gangguan pada hepar akibat peningkatan kadar ALT dapat menimbulkan seseorang mengalami anemia.¹¹

2.4.6 Status Gizi

Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa kejadian anemia dapat ditimbulkan dari defisiensi nutrisi pada pasien, umumnya akibat kekurangan zat besi (Fe), asam folat, atau vitamin B12.¹² Penelitian lain juga menunjukkan pasien HIV/AIDS dengan indeks massa tubuh (IMT) yang rendah sebagai akibat dari kehilangan berat badan merupakan faktor risiko terjadinya anemia.¹³