

Artikel asli

FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN KEJADIAN MAKROSITOSIS PADA PASIEN HIV/AIDS YANG MENDAPAT TERAPI ZIDOVUDIN DI RUMAH SAKIT SANGLAH DENPASAR

Ketut Ridana Wibawa, Tuti Parwati Merati, Agus Somia, Susila Utama.
Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RS Sanglah Denpasar
Email: ridanawibawa_ketut@yahoo.com

ABSTRACT

Zidovudine is a first line drug used for treating HIV/AIDS patients in Indonesia and has been associated with prolonged survival, a reduction in the frequency and severity of opportunistic infections, transient increases in the number of CD4 T lymphocytes, and decreases in serum HIV p24 antigen. However prolong use of zidovudine associated with bone marrow toxicity manifested by macrocytosis until anemic condition which need the transfusion. Some factors has been identified can increasing the bone marrow toxicity like: age, sex, cotrimoxazole, anemic and neutropenia condition, CD4 count < 200 cells/ μ L, vit B12 and folic acid level.

To determine the risk factors correlated with incident of macrocytosis on HIV/AIDS patients treated with zidovudine, an analytical retrospective cross sectional study was done. The patients were selected using WHO criteria and the antiretroviral therapy as Depkes guideline which zidovudine base with dose 600 mg/day. The age, sex, cotrimoxazole use and CD4 count were assessed from all the patients by review medical record when the macrocytosis exist.

This study included 140 subjects, age around 19 – 65 years old, sex male 72 % and female 28%. Cotrimoxazole use as a treatment or prophylaxis for PCP infection is 90% and the median CD4 count is 24.5 cells/ μ L. The incidence of macrocytosis is 54.3% which is 46.4% without anemia and 7.9% present with anemia. The mean MCV value before zidovudine therapy is 86.27 fL and elevated to 110.11 fL after zidovudine therapy. The median time of macrocytosis is 5 month. With bivariat analysis we didn't find correlation between age, sex, cotrimoxazol use and CD4 count with incident of macrocytosis (age $p = 0.935$ 95% CI OR = 0.963 sex $p = 0.800$ 95% CI OR = 0.846 cotrimoxazol use $p = 0.237$ 95% CI OR = 0.403 and CD4 count $p = 0.646$ 95% CI = 0.997 respectively).

This study concluded no correlation between age, sex, cotrimoxazol use and CD4 count with incident of macrocytosis on HIV/AIDS patients whom treated with zidovudine. We suggest to routinely monitoring the MCV value every a month in a year, be cause the incidence of macrocytosis cause by toxicity effect of zidovudine to bone marrow is high.

Keywords: zidovudine, macrocytosis, risk factors

PENDAHULUAN

Makrositosis adalah suatu keadaan pembesaran ukuran dari sel darah merah dengan *mean corpuscular volume* (MCV) lebih besar atau sama dengan 100

femtolitres (fl).¹ Makrositosis merupakan salah satu efek toksik pemakaian zidovudin terhadap sumsum tulang. Kelainan hematologi yang sering didapatkan pada pasien bermanifestasi sebagai makrositosis tanpa anemia sampai munculnya anemia makrositer,

neutropenia, dan supresi sistem hematopoetik secara keseluruhan.² Perkiraan prevalensinya sangat bervariasi tergantung pada keadaan klinis. Sebagai progresifitas penyakit, makrositosis dan anemia terjadi dengan frekuensi yang tinggi dan berhubungan dengan pemendekkan waktu ketahanan hidup pada pasien yang terinfeksi HIV. Etiologi makrositosis pada pasien terinfeksi HIV adalah multi faktorial salah satunya adalah agen antiretroviral seperti zidovudin (AZT).³

Zidovudin merupakan obat pertama yang digunakan secara klinis dalam pengobatan AIDS. Walaupun keberhasilannya sebagai monoterapi masih terbatas, namun Zidovudin sekarang ini masih merupakan komponen regimen HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) dan profilaksis transmisi HIV.^{4,5} Di Indonesia kombinasi regimen lini pertama yang digunakan adalah 2 NRTI + 1 NNRTI (zidovudin atau stavudine + lamivudine + nevirapine atau efaviren).⁶

Akan tetapi, penggunaan Zidovudin jangka panjang memiliki efek toksik terhadap sumsum tulang, yang bermanifestasi sebagai makrositosis tanpa anemia sampai munculnya anemia makrositer, neutropenia, dan supresi sistem hematopoetik secara keseluruhan.² Makrositosis terjadi pada 78% dan 5 sampai 10% pasien yang mendapat terapi zidovudin mengalami anemia, Kejadian makrositosis bervariasi antar individu, dan belum dapat dipastikan kapan pertama kali makrositosis timbul akibat pemberian Zidovudin. Makrositosis muncul terutama dalam 3 bulan pertama terapi.⁷ Sumber lain mengatakan bahwa makrositosis timbul 4 sampai 6 minggu sejak dimulainya terapi. Tetapi kejadian makrositosis juga bisa baru terdeteksi setelah beberapa tahun. Manifestasinya mulai dari peningkatan *mean corpuscular volume* (MCV) eritrosit (makrositer) tanpa disertai anemia, sampai pada kasus anemia berat yang memerlukan transfusi darah dan penghentian terapi zidovudin dengan segera.⁷

Efek toksisitas zidovudin terhadap sistem hematologi akan meningkat berhubungan dengan rendahnya kadar CD4, kadar vitamin B12, anemia dan rendahnya nilai netrofil.⁸ Disamping faktor tersebut diatas faktor lain yang berhubungan dengan

peningkatan efek toksik dari zidovudin adalah adanya pemakaian cotrimoxazol⁹, jenis kelamin, pertambahan usia, asam folat dan beratnya penyakit HIV.¹⁰

Angka kejadian anemia pada pasien HIV/AIDS di klinik *voluntary counseling and testing* (VCT) Rumah Sakit Sanglah Denpasar periode Januari 2005 sampai April 2007, dari 126 orang dengan infeksi HIV/AIDS yang diperiksa kadar hemoglobinya dijumpai anemia sebanyak 18,25%. Dari 61 pasien yang mendapat terapi zidovudin, angka kejadian efek samping sebanyak 8,2% (Parwati *unpublished data*). Sedangkan data makrositosis akibat zidovudin belum ada data yang tersedia. Karena semua hal tersebut di atas, maka kami mencoba mempelajari faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian makrositosis pada pasien HIV/AIDS yang mendapat terapi zidovudin di RSUP Sanglah Denpasar.

BAHAN DAN CARA

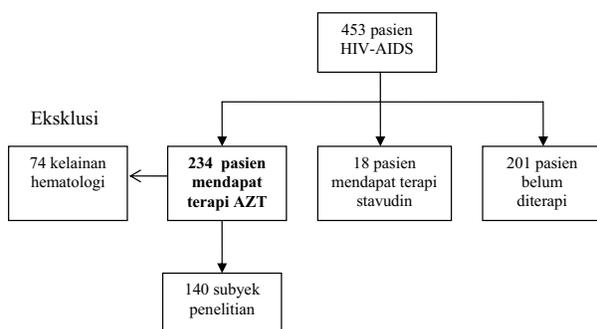
Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang retrospektif analitik dengan sampel adalah seluruh rekam medis pengunjung klinik *Voluntary Counseling and Testing* (VCT) RS Sanglah dalam periode waktu dari bulan Juli 2004 sampai dengan Desember 2008 dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah pasien HIV/AIDS usia > 12 tahun dan sudah mendapat terapi zidovudin minimal 2 minggu. Kriteria eksklusi adalah bila didapatkan gangguan primer sumsum tulang yang tampak sebelumnya dilihat dari perhitungan darah otomatis.

Pasien HIV/AIDS sesuai dengan kriteria WHO. Terapi antiretroviral zidovudin adalah pemberian obat antiretroviral yang berbasis zidovudin dengan dosis 600 mg/hari selama minimal 2 minggu (Depkes RI 2005). Pasien anemia kadar hemoglobin < 10 g/dL yang diukur dengan alat hitung dengan alat elektronik Sysmex SF 3000 nomor seri A2325, suatu *automatic hematology analyzer*. Makrositosis adalah keadaan pembesaran ukuran sel darah merah dengan kadar MCV \geq 100 fL. Pemakaian cotrimoxazol adalah penggunaan obat cotrimoxazol sebagai terapi ataupun sebagai

profilaksis terhadap PCP dengan dalam waktu minimal 2 minggu.

HASIL

Variabel yang diperiksa pada penelitian ini adalah umur, jenis kelamin, kadar hemoglobin, MCV, pemakaian obat cotrimoxazol, kadar CD4 dan stadium HIV. Telah dilakukan pemeriksaan secara retrospektif terhadap rekam medis seluruh pasien HIV/AIDS yang berkunjung ke Poliklinik VCT RS Sanglah dari bulan Juni 2004 sampai dengan Desember 2008, tercatat sebanyak 453 pasien. Dari semua pasien tersebut sebanyak 234 pasien yang mendapat terapi zidovudin, 18 pasien mendapat stavudin dan 201 pasien belum mendapat terapi. Dari 234 pasien yang mendapat terapi zidovudin dilakukan eksklusi sebanyak 74 orang karena ada kelainan hematologi sebelum mendapat terapi zidovudin, sehingga total sampel penelitian ini sebanyak 140 orang (Gambar 1).



Gambar 1. Alur koleksi data

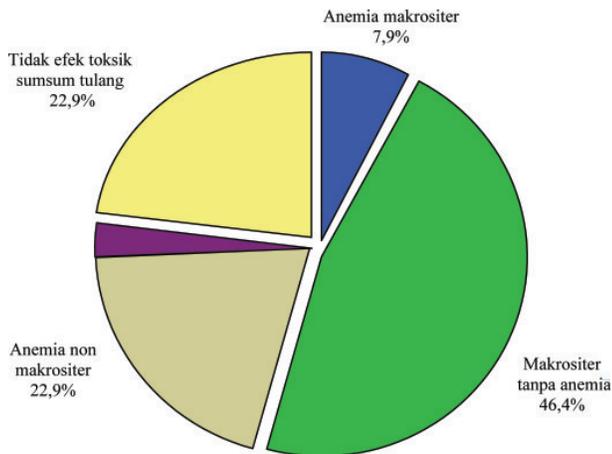
Dari 140 subyek penelitian terdiri dari 101 (72,1%) laki-laki dan 39 (27,9%) perempuan dengan umur antara 19 – 65 tahun. Pemakaian cotrimoxazol didapatkan pada 126 orang (90%) baik sebagai terapi tunggal, kombinasi dengan pirimetamin ataupun sebagai profilaksis terhadap PCP dan hanya 14 orang (10%) yang tidak mendapat terapi cotrimoxazol. Median kadar CD4 adalah 24,5 sel/ μ L dengan nilai minimum 10,0 sel/ μ L dan nilai maksimum 76,5 sel/ μ L. Sebanyak 133 orang (95%) dengan kadar CD4 dibawah 200 sel/ μ L

dan 7 orang (5%) dengan kadar CD4 diatas 200 sel/ μ L. Stadium I HIV didapatkan sebanyak 16 orang, stadium II sebanyak 2 orang, stadium III sebanyak 26 orang dan stadium IV (AIDS) sebanyak 96 (68,6%) . Karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian (n = 140)

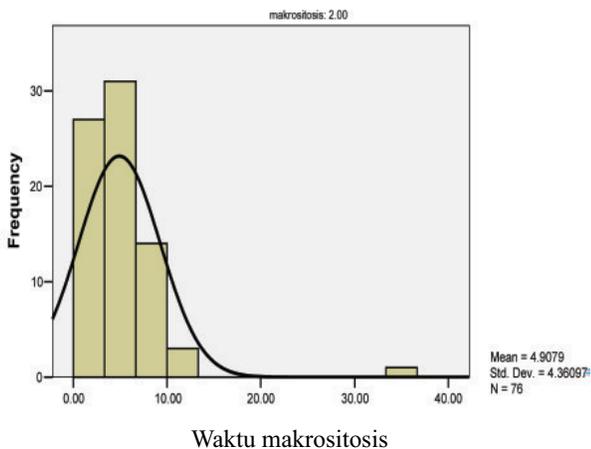
Variabel	Rerata \pm SB atau Median (interkuartil)	Uji K-S
Umur (tahun)	30,0 \pm (26,0-36,0)	p<0,05
Kelamin, N (%)		
Laki-laki	101 (72,1)	
Perempuan	39 (27,9)	
Hb awal	12,00 (11,3-13,3)	p<0,05
MCV awal	84,47(6,71)	p>0,05
Hb post ziovdin	11,43 (2,32)	p>0,05
MCV post zidovudin	101,45 (87,57-110,23)	p<0,05
CD4	24,5 (10,0-76,5)	P<0,05
Pemakaian cotrimoxazol, N (%)		
Cotrimoxazol	21 (15)	
Cotrimoxazol+pirimetamin	3 (2,1)	
Cotrimoxazol profilaksis	102 (72,9)	
Tanpa cotrimoxazol	14 (10)	
Stadium HIV (WHO), N (%)		
I (satu)	16 (11,4)	
II (dua)	2 (1,4)	
III (tiga)	26 (18,6)	
IV (empat)	96 (68,6)	
Makrositer tanpa anemia, N (%)	65 (46,4)	
Anemia makrositer, N (%)	11 (7,9)	
Anemia tipe lain N (%)	32 (22,9)	
Tanpa efek toksik s. tulang, N (%)	32 (22,9)	
Terapi berbasis zidovudin		
Nevirapin	120 (85,7)	
Efaviren	20 (14,3)	

Pada penelitian ini didapatkan angka kejadian makrositosis pada pemakaian zidovudin sebanyak 76 orang (54,3%) dimana makrositosis tanpa anemia sebanyak 65 orang (46,4%) dan yang disertai anemia sebanyak 11 orang (7,9%). Dari 7,9% yang mengalami anemia makrositer 2 orang mengalami anemia berat, 1 orang anemia sedang dan 8 orang mengalami anemia ringan, (Gambar 2).



Gambar 2. Angka kejadian makrositosis

Median waktu munculnya makrositosis adalah 5 bulan setelah pemberian terapi zidovudin dengan waktu tercepat terjadinya makrositosis adalah 2 minggu waktu terlama 35 bulan terjadi pada satu orang (Gambar 3).



Gambar 3. Waktu kejadian makrositosis

Dari tujuh puluh enam orang yang mengalami makrositosis, rerata MCV awal adalah sebesar 86,27 fl dengan nilai minimum 64,30 fl dan nilai maksimum 99,20 fl setelah mendapat terapi berubah menjadi 110,11 fl dengan nilai minimum 100,00 fl dan maksimum 128,90 fl dimana terjadi peningkatan MCV sebesar 23,84 fl. Sedangkan rerata kadar hemoglobin awal adalah 12,31 mg/dl setelah mendapat terapi zidovudin kadar Hb menjadi 11,4 mg/dl (Tabel 2).

Tabel 2. Perubahan MCV dan hemoglobin sebelum dan sesudah terapi AZT

Kadar (n = 76)	Sebelum terapi AZT	Setelah terapi AZT
	(mean)	(mean)
MCV	86,27 fL	110,11 fL
Hgb	12,31 mg/dL	11,40 mg/dL

Pada uji statistik untuk menilai hubungan variabel bebas jenis kelamin dan pemakaian cotrimoxazol dengan variabel tergantung makrositosis digunakan uji analisis bivariat Mantel-Haenszel sedangkan variabel bebas umur dan kadar CD4 digunakan uji analisis bivariat simpel logistik regresi. Pada uji analisis bivariat tidak didapatkan hubungan yang bermakna pada semua faktor.

Tabel 3. Uji korelasi antara variabel bebas dengan variabel tergantung

Variabel bebas	Variabel tergantung (makrositosis)			
	OR	95% CI	OR	p
Umur (setiap penambahan 1 tahun)	1,002	0,963 – 1,042		0,932
Jenis kelamin (ref. 1 perempuan)	0,846	0,403 – 1,774		0,800
Pemakaian cotrimoxazol (ref. 1 tdk memakai)	0,430	0,136 – 1,357		0,237
Kadar CD4 (setiap kenaikan 1 sel/ μ l)	1,001	0,997 – 1,005		0,646

PEMBAHASAN

Terapi zidovudin dan kejadian makrositosis

Zidovudin merupakan suatu penghambat replikasi dari *Human Immunodeficiency Virus in vitro*, telah terbukti mempunyai keuntungan didalam pengobatan pasien-pasien dengan AIDS. Terapi zidovudin juga berhubungan dengan memperpanjang ketahanan hidup, menurunkan frekuensi dan beratnya infeksi oportunistik, meningkatkan jumlah CD4 T limfosit dan menurunkan serum HIV p24 antigen. Meskipun keuntungan klinis telah terbukti, terapi juga

terbukti berhubungan dengan kejadian efek toksik pada sumsum tulang pada banyak subyek.¹¹ Literatur yang memuat beberapa contoh kejadian menyatakan adanya hubungan antara penggunaan zidovudin dengan prediksi peningkatan MCV.

Suatu *double-blind placebo-controlled, prospective trial* oleh Richman *et al.* dilakukan untuk menilai toksisitas dari zidovudin pada 282 pasien dengan HIV (zidovudin n = 143, plasebo n = 135). Reaksi obat yang tidak diinginkan yang utama adalah gangguan hematologi. Makrositosis muncul dalam beberapa minggu pada kelompok zidovudin. Pada minggu ke 22 terjadi perubahan rerata MCV meningkat 17,62 fl. MCV di atas 100 fl pada 100 pasien dari 145 yang mendapat zidovudin. Makrositosis tidak ditemukan pada kelompok plasebo. Penulis menyimpulkan bahwa zidovudin berhubungan untuk memprediksi dan signifikan meningkatkan MCV dibanding dengan plasebo. Volberding PA, *et al.*¹² yang membandingkan efek zidovudin (n = 453) dengan plasebo (n = 428) juga mendapatkan kejadian makrositosis sebanyak 84% dengan MCV berkisar antara 110 fl pada zidovudin dan median MCV 89 fl pada plasebo, dimana waktu terjadinya makrositosis dalam 20 minggu setelah pemberian zidovudin. Sedangkan untuk angka kejadian anemia Richman, *et al.* mendapatkan angka kejadian anemia sebesar 24% dengan kadar Hb dibawah 7,5 g/dL pada pasien yang mendapat zidovudin dibandingkan dengan 4% pada plasebo (p < 0,001), sedangkan Gallant JE, *et al.*¹³ melaporkan kejadian anemia sebesar 6% pada pasien yang mendapatkan zidovudin dibandingkan dengan 0% pada pasien yang mendapat tenofovir (p < 0,001). Dari 6% pasien anemia median kadar hemoglobin awalnya adalah 13,8 g/dl (10,8 – 16,0) dimana turun sampai 6,9 g/dl (3,7 – 9,3) sebelum dihentikannya pemberian zidovudin.

Pada penelitian ini didapatkan angka kejadian makrositosis pada pemakaian zidovudin sebanyak 76 orang (50,8%) dimana makrositosis tanpa anemia sebanyak 65 orang (46,4%) dan yang disertai anemia sebanyak 11 orang (7,9%). Dari tujuh puluh enam

orang yang mengalami makrositosis, rerata MCV awal adalah sebesar 86,27 fl setelah mendapat terapi berubah menjadi 110,11 fl dimana terjadi peningkatan MCV sebesar 23,84 fl. Sedangkan median kadar hemoglobin awal dari 7,9% yang mengalami anemia adalah 12,8 g/dl (11,4 – 13,0) dan turun sampai 9,0 g/dl (4,20 – 9,80). Peneliti lain melaporkan pada pasien yang mendapat zidovudin anemia merupakan suatu kejadian serius yang tidak diharapkan sebanyak 11,4% dengan waktu rerata munculnya anemia yang memerlukan transfusi pertama kali adalah 98 hari setelah dimulainya terapi.¹⁴

Kejadian makrositosis sendiri selain merupakan efek samping dari zidovudin, pada beberapa studi juga digunakan untuk menilai *compliance* yang adekuat terhadap pengobatan. Dimana pada pasien-pasien yang mendapat zidovudin terjadinya makrositosis baik yang disertai anemia atau tanpa anemia memiliki *adherence* yang bagus. Nilai rerata MCV meningkat pada kelompok yang memiliki *compliance* yang adekuat terhadap terapi zidovudin untuk pertamakali setelah 20 minggu dan kemudian menjadi stabil pada derajat yang tinggi (berkisar 105 – 110 fl) setelah 45 minggu. Disisi lain pada kelompok yang mendapat plasebo tidak terjadi peningkatan dan stabil pada derajat 86 – 89 fl, hasil ini sesuai dengan ACTG 019.¹⁵ Laporan makrositosis sebagai indikator dari *adherence* pengobatan zidovudin, mendapatkan kejadian makrositosis setelah 8 minggu pengobatan, dimana makrositosis terjadi sebanyak 78% pada sampel dibanding 32,6% pada kontrol (p < 0,001) dan *adherence* didapatkan pada 77% dan 18% dari sampel makrositosis positif dan makrositosis negatif secara berurutan (p < 0,001).¹

Hubungan makrositosis terhadap faktor umur, jenis kelamin, pemakaian cotrimoxazol, kadar CD4 dan stadium HIV

Studi-studi tentang faktor risiko untuk terjadinya efek toksik zidovudin terhadap sumsum tulang pada pasien HIV/AIDS sudah ada sejak zidovudin mulai dipergunakan sebagai antiretrovirus. Salah satu studi

adalah yang dilakukan oleh Richman DD, *et al.* pada tahun 1987 dimana pada studi ini menunjukkan efek serius yang tidak diinginkan berupa supresi sumsum tulang, makrositosis dengan rerata peningkatan MCV sebanyak 17,62 fl dan anemia dengan kadar Hb < 7,5 g/dl muncul pada 24% pasien yang mendapat zidovudin dibandingkan dengan 4% dengan plasebo ($p < 0,001$) beberapa faktor yang berhubungan dengan toksisitas terhadap hematologi adalah rendahnya kadar CD4, rendahnya vitamin B12 serum, adanya anemia dan kadar netrofil yang rendah. More RD tahun 2002 pada studinya setelah dilakukan analisis multivariat mendapatkan faktor jenis kelamin, ras dan kadar CD4 yang rendah kurang dari 200 sel/mm³ berhubungan dengan efek toksik terhadap sumsum tulang. Perempuan Afrika-Amerika mempunyai kejadian makrositosis yang lebih tinggi 58% dibandingkan dengan laki-laki kulit putih 47% dengan $p < 0,05$ secara berurutan dan kadar CD4 < 200 sel/mm³ mengalami kejadian makrositosis sebesar 56% dengan nilai $p < 0,01$.¹⁶

Hal yang sama didapatkan oleh Sullivan PS, *et al.*¹⁷ dalam studinya, kejadian makrositosis disertai anemia dengan kadar HB < 10 g/dl pada perempuan sebanyak 43% dan pada laki-laki sebanyak 37%. Pada faktor umur setelah didasarkan pada kadar CD4 < 200 sel/mm³ Sullivan PS, *et al.* mendapatkan kejadian makrositosis sebanyak 6,7% untuk umur < 45 tahun dan 8,1% untuk umur ≥ 45 tahun. Faktor klinis atau stadium HIV insiden anemia berhubungan dengan stadium klinis dari penyakit, kejadian anemia dalam 1 tahun adalah 3,2% untuk 6.094 pasien dengan infeksi HIV tetapi tanpa AIDS, 36,9% untuk 4.642 pasien dengan AIDS dari semua grup tersebut sebanyak 22,2% (494 pasien) berhubungan dengan obat zidovudin. Kejadian anemia secara kuat dan konsisten berhubungan dengan progresi penyakit HIV yang diukur sesuai dengan diagnosis dari *AIDS defining opportunistic illness* dan diukur dengan jumlah CD4 < 200 sel/ μ l. Hubungan ini sepertinya dijelaskan karena peningkatan jumlah virus sesuai dengan progresi penyakit HIV dimana

dapat menyebabkan makrositosis atau anemia dengan meningkatkan mielosupresi yang dimediasi sitokin.

Sedangkan faktor cotrimoxazol yang pemberiaanya bersamaan dengan zidovudin akan meningkatkan kejadian makrositosis telah diteliti oleh Freund YD, *et al.* pada studinya yang membandingkan antara subyek yang hanya mendapat zidovudin terhadap subyek yang mendapat terapi zidovudin + cotrimoxazol didapatkan pada subyek yang hanya mendapat terapi zidovudin menyebabkan kejadian makrositosis yang rendah secara signifikan $p < 0,01$, penurunan pada RBC, hemoglobin dan disertai peningkatan MCV ($52 \pm 0,2$ fl). Pada subyek yang mendapat terapi kombinasi antara zidovudin+cotrimoxazol secara signifikan didapatkan kejadian pansitopenia yang berat dengan nilai $p < 0,01$. CDC merekomendasikan pada individu dengan jumlah sel CD4 dibawah 200/mm³ harus diberikan terapi profilaksis dan rekomendasi terakhir adalah penggunaan kombinasi dari trimetoprim dan sulfametoksazol (TMP-SMX). Saat pemberian TMP (suatu penghambat dihidrofolat reduktase) dimana menghambat pembentukan tetrahidrofolik acid dengan menghambat enzim yang berperanan yaitu dihidrofolik acid dan SMX (suatu penghambat dihidropteroat sintetase) mempunyai efikasi terhadap pengobatan dan untuk profilaksis PCP. Kejadian yang tinggi (40 – 80%) dari reaksi yang tidak diharapkan termasuk reaksi hipersensitivitas dan kelainan hematologi. Pemberian kombinasi AZT dengan TMP-SMX menyebabkan anemia berat, trombositopenia, limfopenia dan netropenia.⁹

Pada studi ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kejadian makrositosis terhadap faktor umur, jenis kelamin, pemakaian cotrimoxazol dan kadar CD4. Keadaan ini juga didapatkan pada studi yang dilakukan oleh Ramezani A, *et al.*¹⁶ di Iran (Asia). Hasil yang bervariasi ini kemungkinan berhubungan terhadap beberapa faktor seperti keadaan demografi, ukuran dari kelompok studi dan gambaran klinis dari pasien. Kejadian makrositosis tersebut lebih banyak terjadi pada perempuan ras kulit hitam. Keadaan ini

mungkin juga disebabkan oleh karena tidak adanya data terhadap kadar vitamin B12 dan asam folat, yang masih mungkin mempengaruhi hasil penelitian ini. Karena pada studi longitudinal yang dilakukan oleh Hepburn MJ, pemeriksaan kadar vitamin B12 dan folat sebelum dan sesudah pemberian terapi antiretroviral didapatkan peningkatan kadar B12 secara signifikan pada sampel yang telah mendapat terapi antiretroviral ($p = 0,08$) tetapi tidak pada kadar folat yang akan mengurangi efek toksik dari zidovudin.¹⁸

KESIMPULAN

Dari penelitian ini didapatkan kesimpulan berupa tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara variabel umur dengan kejadian makrositosis pada pasien HIV/ AIDS yang mendapat terapi zidovudin. Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara variabel jenis kelamin dengan kejadian makrositosis pada pasien HIV/ AIDS yang mendapat terapi zidovudin, variabel pemakaian cotrimoxazol dengan kejadian makrositosis pada pasien HIV/ AIDS yang mendapat terapi zidovudin dan variabel kadar CD4 dengan kejadian makrositosis pada pasien HIV/ AIDS yang mendapat terapi zidovudin.

Pemantauan MCV pada pasien HIV/ AIDS yang mendapat terapi zidovudin sangat diperlukan minimal dalam satu tahun pertama mengingat tingginya angka kejadian makrositosis terutama pada bulan ke 3 sampai 6. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap peranan kadar vit B12 dan asam folat terhadap kejadian makrositosis akibat efek toksik zidovudin terhadap sumsum tulang, sehingga dapat dikurangi efek toksisitas zidovudin pada sumsum tulang dengan pemberian profilaksis vit B12 atau asam folat.

DAFTAR RUJUKAN

- Romanelli F, Pharm D, Empey K. Macrocytosis as an indicator of medication (zidovudine) adherence in patients with HIV infection. *AIDS Patient Care and STDs* 2002;16(9):405-11.
- Tse KF, Hughes NK, Gallichio VS. Failure to establish long term marrow culture from immunodeficient mice (MAIDS): effect of zidovudin in vitro. *Journal of Leukocyte Biology* 1993;53:658-65.
- Ramezani A, Aghakhani A, Sharif MR. Anemia prevalence and related factors in HIV-infected patients: a cohort study. *Iranian Journal Of Pathology* 2008;3:125-8.
- DHHS panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents 2007. Available at: <http://AIDSinfo.nih.gov>. Accessed on: 1st October, 2007.
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. Anemia megaloblastik dan anemia makrositik lain. *Kapita selekta hematologi*; edisi 4. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2005.p.38-50.
- Direktorat Jendral Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Departemen Kesehatan RI. *Terapi antiretroviral pada bayi dan anak*. Jakarta: Depkes RI; 2005.
- Schieferstein C, Buhk T. Management of side effects. In: Hoffmann C, Rockstroh, JK, Kamps BS, editors. *HIV Medicine*. New York: Flying Publisher; 2006.p.279-300.
- Richman DD, Fischl MA, Grieco MA. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Eng J Med* 1987;317:192-7.
- Freund YR, Dousman L, MacGregor JT. Oral treatment with trimethoprim-sulfamethoxazol and zidovudine suppresses murine accessory cell dependent immune responses. *Toxicological Sciences* 2000;55:335-42.
- Barry M, Howe JL, Back DJ. Zidovudine pharmacokinetic in zidovudine induced bone marrow toxicity. *Br J Clin Pharmac* 1994;37: 7-12.

11. Fisch MA, Richman D, Causey DM. Prolonged zidovudine therapy in patients with AIDS and advanced AIDS-related complex. *JAMA* 1989;262(17):2405-10.
12. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: a control trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Eng J Med* 1990;322:941-9.
13. Kirk TC, Doi P, Andrew E. Survival experience among patients with AIDS receiving zidovudine. *JAMA* 1988; 260(20):3009-15.
14. Galant JE. Tenofovir DF, emtricitabine and efavirenz vs zidovudine, lamivudine and efavirenz for HIV. *N Eng J Med* 2006;354(3):251-60.
15. Merigan TC, Amato DA, Balsley J. Placebo controlled trial to evaluate zidovudine in treatment of human immunodeficiency virus infection in asymptomatic patients with hemophilia. *Blood Journal* 1991;78(4):900-6.
16. More RD and Forney D. Anemia in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *JAIDS* 2002;29:54-7.
17. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus infected persons: result from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood* 1998;91:301-8.
18. Tang AM, Lanzilloti J, Hendricks K. Micronutrient: current issue for HIV care providers. *AIDS* 2005;19:847-61.