

ANEMIA PADA PENDERITA HIV-AIDS DI POLIKLINIK TERATAI RS HASAN SADIKIN- BANDUNG

Rachmat Sumantri¹, Rudi Wicaksana¹, Agnes R Ariantana¹, Iman Supandiman¹, Ponpon Idjradinata²,
Reinout van- Crevel³, Andre van der Ven³

¹Bagian Penyakit Dalam RS Hasan Sadikin/Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran-Bandung
Tim Penanggulangan AIDS RS Hasan Sadikin-Bandung

²Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Hasan Sadikin/Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung

³Radboud University Medical Center-The Netherlands

Email: rsumantr@yahoo.com

ABSTRACT

The prevalence of anemia in HIV-infection ranging between 1.3 – 95% depend on the stadium of infection. Anemia makes bad impact on morbidity and mortality, and anemia is an independent risk factor for death in HIV-infected patients. A cross-sectional study has been done in Teratai Clinic Hasan Sadikin Hospital to evaluate the prevalence and the etiology of anemia between 1 January to 30 June 2008. Inclusion criteria were all patients who signed the informed consent. There were 534 patients, 222 were anemic, prevalence of anemia was 41.6% (95% CI: 37.4 – 45.8%), men 167 (72.2%). 188 were mild anemia (Hb 10 –12/14 g/dl), 26 moderate anemia (Hb 8 – 10 g/dl), and severe anemia in 6 patients (Hb < 8 g/dl). Anemia of chronic disease or anemia of inflammation were found in 142 (64.5%) cases, zidovudine related anemia 32 (14.5%) cases, iron deficiency 14 (6.4%), hemolytic anemia 15 (6.8%) cases, thalassemia 8 (3.6%) cases, and megaloblastic 9 (4.1%) cases. All of anemic patients showed low (< 2) reticulocyt index, high ferritin, low sTfR, and high hs-CRP.

Keywords: HIV-infection, anemia, prevalence, etiology of anemia

PENDAHULUAN

Infeksi oleh *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) yang menyebabkan AIDS (*Autoimmune Deficiency Syndrome*) mulai dikenal sejak tahun 1983. Sampai akhir tahun 2007 sudah menyebabkan infeksi 33,2 juta penduduk dunia dan menyebabkan kematian 2,1 juta penduduk di antaranya. Penderita infeksi HIV terbanyak di dunia yaitu di Afrika disusul oleh Asia dan Amerika Serikat. Setiap hari lebih dari 6.800 penderita terinfeksi HIV, dan 5.700 meninggal karena AIDS, yang berarti satu orang meninggal setiap 15 detik. Pada tahun 2007 terdapat 2,5 juta kasus infeksi HIV baru, angka ini naik 15% dari tahun 2001, saat itu *United*

Nations Programme on Acquired Immune Deficiency Syndrome (UNAIDS) melaporkan 29 juta penduduk dunia terinfeksi HIV dengan 1,7 juta kematian.¹⁻³

Penyakit ini mulai dikenal di Indonesia pada tahun 1987 pada seorang wisman di Bali dan sejak itu jumlah penderita HIV-AIDS di Indonesia meningkat terus. Sampai Bulan Desember 2007 telah menyebabkan infeksi 17.207 penderita, 11.141 di antaranya dengan AIDS. Kasus terbanyak dijumpai di DKI Jakarta disusul oleh Jawa Barat kemudian Papua. Akan tetapi laporan pada akhir tahun 2008 menunjukkan bahwa Jawa Barat menduduki peringkat teratas dari jumlah kasus disusul oleh DKI Jakarta, Jawa Timur kemudian

Papua.^{4,5} Sampai dengan akhir Desember 2008 telah terjadi peningkatan jumlah kasus menjadi 22.664 terdiri dari 16.110 kasus AIDS dan 6.554 kasus infeksi HIV belum dinyatakan sebagai AIDS.⁵ Di Jawa Barat menurut laporan P2M Dinas Kesehatan Provinsi Jawa-Barat sampai dengan September 2007 terdapat 3.019 kasus infeksi HIV, 1.484 kasus di antaranya dinyatakan sebagai AIDS. Sedangkan sampai akhir 2008 terdapat 4422 kasus infeksi HIV, 2.593 kasus diantaranya dengan AIDS.⁶ Data di Poliklinik Teratai Rumah Sakit Hasan Sadikin sampai dengan akhir Desember 2008 tercatat 1.593 kasus infeksi HIV, 1.009 kasus diantaranya adalah AIDS, 496 penderita aktif menggunakan ARV (*antiretroviral*). Tercatat pula bahwa 68,9% penderita adalah pengguna narkoba suntik (*IDU = Intravenous Drug User*).

Prevalensi anemia pada infeksi HIV cukup tinggi, berkisar antara 1,3% sampai 95% tergantung dari stadium penyakitnya. Makin lanjut penyakitnya maka kejadian anemia juga makin tinggi dan anemia meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Anemi terbukti merupakan faktor risiko yang independen untuk kematian.^{7,8}

Penelitian anemia pada HIV-AIDS di Indonesia belum terlalu mendalam, terbukti dengan kurangnya makalah yang mengupas anemia pada HIV-AIDS. Lydia⁹ di Jakarta melaporkan kejadian anemia 100% pada 33 penderita AIDS di Rumah Sakit Umum Nasional Cipto Mangunkusumo antara Bulan November 1990 – Februari 1996. Pada tahun 2002 Surzamin¹⁰ melaporkan 115 penderita AIDS yang pernah dirawat di tempat yang sama, terdapat anemia pada 60,2% kasus. Fauzan dkk.¹¹ di RSCM melaporkan kejadian anemia 7,2% dengan batas anemia pada hemoglobin 10g/dl. Efiyanti dkk.¹² melaporkan kejadian anemia pada 25% kasus HIV-AIDS di Jakarta. Karyadi, dkk.¹³ di Pokdisus AIDS di RS Ciptomangunkusumo-Jakarta mendapatkan anemia pada 13,7% penderita yang mendapat zidovudin. Karsono dan Muthalib¹⁴ melaporkan bahwa 16,2% penderita HIV-AIDS yang mendapat zidovudin menderita anemia.

Penelitian ini bermaksud untuk mengetahui prevalensi anemia dan menganalisis jenis anemia pada penderita HIV-AIDS di Indonesia khususnya di RS Hasan Sadikin-Bandung.

BAHAN DAN CARA

Penelitian potong lintang dilakukan terhadap penderita HIV-AIDS yang masuk dalam data basis di Poliklinik Teratai Rumah Sakit Hasan Sadikin-Bandung, dari 1 Januari sampai dengan 30 Juni 2008. Kriteria inklusi adalah semua penderita infeksi HIV-AIDS yang berobat di Rumah Sakit Hasan Sadikin dan Lembaga Pemasarakatan Banceuy yang masuk ke dalam data basis di Poliklinik Teratai Rumah Sakit Hasan Sadikin dan bersedia mengikuti penelitian dengan menanda tangani formulir kesediaan (*informed consent*).

Jenis anemia ditentukan berdasarkan pemeriksaan hemoglobin, MCV, retikulosit indeks, hs-CRP, feritin dan sTfR (*Soluble Transferrin Free Receptor*). Kadar hemoglobin normal untuk laki-laki 14 – 16g% dan 12 – 14 g% untuk wanita.

Pada penderita infeksi HIV yang anemis selain pemeriksaan hematologi rutin dilakukan pemeriksaan tambahan feritin, sTfR, dan hs-CRP. Kadar feritin normal 35 – 400 ng/ml pada laki-laki, 30 – 150 ng/ml pada wanita, kadar sTfR normal antara 1870 – 2450 U/ml, dan kadar hs-CRP normal < 5 mg/dl.

Anemia penyakit kronis ditegakkan bila penderita anemia dengan MCV normal, feritin normal atau meningkat, sTfR normal atau menurun, hs-CRP meningkat dan retikulosit indeks < 2. Anemia defisiensi besi bila MCV menurun, retikulosit indeks < 2, feritin rendah dan sTfR meningkat. Thalassemia bila MCV menurun, retikulosit indeks > 2, feritin normal atau meningkat, dan sTfR normal atau rendah. Anemia hemolitik bila retikulosit indeks > 2, MCV normal tanpa melihat feritin atau sTfR. Anemia akibat zidovudin bila penderita dengan riwayat penggunaan zidovudin lebih dari dua minggu, MCV lebih dari 100

fl, retikulosit indeks < 2, tanpa melihat feritin, sTfR, dan hs-CRP. Anemia megaloblastik bila MCV > 100 fl, retikulosit indeks < 2, tanpa melihat feritin, sTfR, dan hs-CRP.

Analisis statistik yang dipergunakan untuk prevalensi dihitung dengan proporsi dan 95% derajat kemaknaan, jumlah jenis anemia dihitung dengan prosentase. Untuk menghitung rata-rata dari variabel dipergunakan uji-t, bila data berdistribusi normal dipergunakan uji Mann-Whitney. Untuk data yang tidak berdistribusi normal dipakai uji Wilcoxon, uji Kruskal-Wallis dipergunakan untuk data lebih dari dua kelompok. Analisis data dilakukan dengan memakai piranti lunak SPSS versi 15.0 untuk windows.

HASIL

Dari 534 penderita HIV-AIDS yang masuk dalam data basis Poliklinik Teratai Rumah Sakit Hasan Sadikin-Bandung terdapat 222 penderita yang masuk dalam kategori anemia, atau besarnya prevalensi anemia pada penderita HIV-AIDS adalah 41,6% (95% CI : 37,4 – 45,8%). Dari sudut derajat anemia didapatkan 188

penderita dengan anemi ringan yaitu Hb 10 – 12/14 g/dl, 28 penderita anemi sedang Hb 8 – 10 g/dl dan 6 penderita anemia berat Hb < 8 g/dl.

Karakteristik demografi penderita dapat dilihat pada Tabel 1, derajat anemia dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik demografi penderita HIV-AIDS dengan anemia dan tidak anemia

Variabel	Tidak anemia	Anemia ringan	Anemia sedang-berat	Nilai p
Laki-laki, %	231/312 (74)	142/188 (75,5)	25/34 (73,5)	0,92
Umur, median (IQR)	29 (26 – 31)	29 (26 – 32)	29 (27 – 32)	0,87
BMI, median	21,1 (19,2 – 23,1)	19,0 (17,2 – 21,8)	16,9 (14,4 – 20,3)	<0,001
	n=312	n=188	n=34	

Tabel 2. Derajat anemia penderita HIV-AIDS di Poliklinik Teratai RS Hasan Sadikin-Bandung

Derajat Anemia	Jumlah	%
Tidak anemi	312	58,5
Anemia Ringan	188	35,2
Anemia sedang	28	5,2
Anemia berat	6	1,1
Total	534	100,0

Tabel 3. Gambaran MCV, indeks retikulosit, feritin, sTfR, dan hsCRP, berdasarkan derajat anemia

Variabel		Derajat Anemia			Kemaknaan
		1 n = (188)	2 n = (23)	3 n = (8)	
MCV	X (SD)	90,8 (15,3)	86,9 (14,2)	95,0 (19,3)	X ₂ _{KW} = 2,963
	Median	81,2	84,4	92,7	
	rentang	58,9 – 124	66,1 – 130	72,8 – 117	
Indeks retikulosit	X (SD)	1,56 (1,16)	1,47 (0,99)	1,34 (0,58)	X ₂ _{KW} = 0,003
	Median	1,3	1,45	1,30	
	rentang	0,10 – 7,90	0,10 – 5,20	0,60 – 2,10	
Feritin	X (SD)	974,7 (1479,7)	1708,1 (2940,8)	-	Z _{m-w} = 0,537
	Median	420	469,3	-	
	rentang	3,62 – 10166	53,5-11905	-	
sTfR	X (SD)	1296,9 (2529,3)	973,1 (294,8)	-	Z _{m-w} = 0,827
	Median	1057	939,6	-	
	rentang	304,5 – 30435	499,1 – 1442	-	
hsCRP	X (SD)	22,99 (51,34)	40,82 (67,48)	55,7 (75,57)	X ₂ _{KW} = 6,084
	Median	4,45	11,37	55,7	
	rentang	0,10 – 425,37	0,66 – 304,43	2,26 – 109,14	

Keterangan : 1: anemi ringan, 2: anemi sedang, 3: anemi berat, X₂_{KW} = Uji Kruskal-Wallis ; Z_{m-w} = Uji Mann-Whitney

Berdasarkan kriteria jenis anemia pada penelitian ini etiologi anemi pada penderita HIV-AIDS dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Etiologi anemia pada penderita HIV-AIDS di Poliklinik Teratai RS Hasan Sadikin-Bandung

Etiologi anemia	Jumlah	%
Anemia penyakit kronis	142	64,5
Zidovudine	32	14,5
Defisiensi besi	14	6,4
Hemolisis	15	6,8
Thalassemia	8	3,6
Megaloblastik	9	4,1
Total	220	100,0

Keterangan: dua penderita tidak dapat diketahui sebab anemianya karena data kurang lengkap

PEMBAHASAN

Anemia pada HIV-AIDS bersifat multifaktorial, merupakan gabungan dari beberapa faktor seperti perubahan dalam produksi sitokin yang mengganggu hemopoiesis, infeksi, keganasan, malnutrisi, perdarahan, hemolisis, dan polifarmasi.¹⁵ Penggunaan HAART (*Highly Active Anti Retroviral Therapy*) telah terbukti menurunkan morbiditas dan mortalitas pada penderita HIV-AIDS, akan tetapi kejadian anemia tetap tinggi, dan akan mempengaruhi masa hidup penderita, sehingga anemia pada infeksi HIV perlu perhatian dan pengelolaan yang baik. Penggunaan HAART sejak tahun 1996 di Amerika Serikat dan Eropa telah terbukti menurunkan kematian yang berhubungan dengan AIDS sampai seperlimanya, masalah lain yang berhubungan dengan kematian pada era HAART adalah ko-infeksi hepatitis C, hepatitis B dan penyakit kronis lainnya.^{16,17}

Di Indonesia penggunaan HAART secara nasional baru dilakukan pada akhir 2004, sehingga prevalensi anemia memang dapat diramalkan akan tinggi. Prevalensi anemia pada HIV-AIDS bervariasi tergantung dari definisi anemia yang dipakai, stadium

penyakit yang diketahui dari pemeriksaan CD4 dan *viral load*, jenis kelamin, umur, riwayat IDU dan dimana penelitian dilakukan. Anemia akan makin nyata pada AIDS dan CD4 yang rendah serta merupakan marka prognosis untuk melihat progresifitas penyakit yang berhubungan dengan kelangsungan hidup (*survival*) penderita. Belperio dan Rhew dengan membuat telaah dari 31 jurnal secara konsisten menunjukkan bahwa angka kematian lebih tinggi terjadi pada HIV-AIDS dengan anemia dibandingkan tanpa anemia. Makin rendah CD4 maka angka kematian akan lebih tinggi dan mereka yang mengalami perbaikan anemia median survivalnya akan makin panjang.^{8,15}

Pada penelitian EuroSIDA, angka kematian HIV-AIDS tanpa anemia dalam satu tahun adalah 3,1%, sedangkan dengan anemia ringan yaitu Hb antara 8 – 12 gr% angka kematian dalam satu tahun 15,9% dan pada anemia berat dengan Hb < 8 gr% angka kematian dalam satu tahun 40,8%.¹⁸ Pada penelitian ini prevalensi anemia cukup tinggi (41,6%), hal ini menunjukkan bahwa penderita yang datang ke Rumah Sakit Hasan Sadikin-Bandung sudah dalam keadaan stadium cukup lanjut. Tampak pula bahwa terdapat perbedaan yang bermakna dalam indeks massa tubuh (BMI) pada penderita yang anemia. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa indeks massa tubuh merupakan faktor risiko untuk anemia, dan makin lanjut infeksi-HIV maka makin rendah indeks massa tubuh.^{8,15,19}

Dalam penelitian ini jenis anemia terbanyak adalah anemia pada penyakit kronis atau anemia pada peradangan yaitu 64,5%. Indikator peradangan yang bermakna pada penelitian ini adalah hs-CRP ($p = 0,048$), feritin juga meningkat, dan sTfR menurun. Brokering dan Qaqish¹⁹ menyatakan bahwa pada HIV-AIDS anemia terjadi terutama karena proses peradangan atau infeksi kronis. Anemia pada peradangan (*anemia of inflammation*) merupakan jenis anemia terbanyak kedua setelah anemia defisiensi besi. Anemia jenis ini terjadi karena tiga hal, yaitu perubahan homeostasis zat besi, gangguan eritropoesis dan gangguan respon eritropoetin. Perubahan homeostasis zat besi

melibatkan sitokin seperti TNF-alfa, interleukin-1, interleukin-6, interleukin-10 dan eritrofagositosis oleh sel retikuloendotelial. Sehingga terjadi rendahnya zat besi di dalam serum (hipoferimia) dan bertambahnya cadangan zat besi (hiperferitinemi), sebagai akibat transkripsi zat besi ke dalam sel RES dan dikeluarkannya *hepcidin* suatu zat yang mengurangi absorpsi besi dan mengurangi pengeluaran zat besi dari makrofag. Gangguan eritropoiesis terjadi karena penghambatan pertumbuhan sel induk eritrosit oleh sitokin. Sitokin juga merangsang terbentuknya radikal bebas yang bersifat toksik terhadap sel induk yaitu nitrik oksid dan superoksid. Gangguan respon eritropoiesis terjadi karena defisiensi eritropoiesin, hipoferimia dan gangguan respon sel induk eritropoiesis oleh sitokin. Sitokin yang mempunyai efek paling kuat dalam menghambat proliferasi sel induk eritropoiesis adalah interferon gamma.

Penentuan anemia pada penyakit kronik ini harus berdasarkan status zat besi untuk membedakan dengan anemia defisiensi besi, di antaranya dengan feritin dan sTfR. Pada anemia penyakit kronik kadar feritin normal atau meningkat sedangkan pada defisiensi besi menurun dan sTfR pada anemia penyakit kronik normal sedangkan pada defisiensi besi meningkat. Virus HIV dapat menghambat hemopoesis dengan menginfeksi sel induk CD34 *stem cell* di sumsum tulang sehingga terjadi anemia, lekopeni dan trombositopeni.²⁰

Penderita HIV-AIDS akan mendapat banyak obat-obatan yang potensial dapat menyebabkan anemia, di antaranya yaitu zidovudin (*azidothymidine* = AZT), kotrimoksazol dan pirimetamin. AZT bersifat toksik terhadap sumsum tulang menyebabkan anemia pada 25% kasus dan 21% di antaranya memerlukan transfusi. Makrositosis juga merupakan efek dari AZT yang akan mulai tampak setelah 2 minggu pemakaian AZT sebagai akibat gangguan sintesa asam nukleat. Obat antiretroviral yang juga menyebabkan makrositosis dengan frekuensi lebih jarang yaitu stavudinn (d4T).^{15,20} Pada penelitian ini anemia akibat zidovudin terdapat pada 14,5% lebih tinggi frekuensinya dibandingkan dengan anemia defisiensi besi. Zidovudine merupakan

komponen antiretroviral lini pertama di Indonesia, yang dimulai secara nasional sejak akhir tahun 2004. Di Poliklinik Teratai RS Hasan Sadikin-Bandung penderita dengan Hb < 10 g/dl tidak diberikan Zidovudin sebagai pilihan pertama obat antiretroviral, hal ini untuk mencegah timbulnya anemia yang lebih berat akibat penggunaan zidovudin.

KESIMPULAN

Kesimpulan penelitian ini adalah prevalensi anemia pada infeksi HIV di RS Hasan Sadikin Bandung cukup tinggi yaitu 41,6%, dan jenis anemia terbanyak adalah anemia pada penyakit kronis (64,5%). Meningkatnya kadar feritin, menurunnya sTfR dan hs-CRP yang meningkat menyokong adanya infeksi kronis pada penelitian ini. Anemia akibat zidovudin terdapat pada 14,5% penderita infeksi-HIV, jenis anemia lain tidak terlalu tinggi prosentasenya.

DAFTAR RUJUKAN

1. UNAIDS. AIDS epidemic update: global summary of the AIDS epidemic 2007. Geneve: WHO Library Cataloguing Data; 2007.
2. UNAIDS. The global HIV challenge, 2008. Report on the global AIDS epidemic. Geneve: WHO Library Cataloguing Data; 2008.
3. WHO: Management of HIV infection and antiretroviral therapy in adults and adolescent: a clinical manual. Geneve: WHO Technical Publication; 2007.p.58-65.
4. WHO. Review of the health sector response to HIV and AIDS in Indonesia 2007. New-Delhi: WHO Library Cataloguing Data, World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2007.
5. Statistik kasus HIV/AIDS di Indonesia. Jakarta: Ditjen PPM & PL Depkes RI; 2008.
6. Laporan pengidap infeksi HIV dan kasus AIDS s.d 31 Desember 2008 di Provinsi Jawa Barat

- dari tahun 1989 sd Desember 2008. Bandung: P2M Dinkes Provinsi Jawa Barat; 2009.
7. Belperio PS, Rhew DC. Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;16(7A):27-43.
 8. Volberding PA, Levine AM, Dieterich D, Mildvan D, Mitsuyasu R, Saag M. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. *Clin Infect Dis* 2004;38:1454-63.
 9. Lydia A. Hitung limfosit total sebagai prediktor hitung CD4 pada penderita AIDS. Jakarta: Bagian Penyakit Dalam FK UI; 1996. Tesis.
 10. Surzamin M. Hitung limfosit total sebagai indikasi memulai terapi antiretroviral pada pasien HIV/AIDS. Jakarta: Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2002. Tesis.
 11. Fauzan A, Djauzi S, Djoerban Z, Sukmana N. Proporsi respon pengobatan antiretroviral selama enam bulan pada penderita HIV. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2005.
 12. Efiyanti C, Mayasari F, Bhakti SK, Dharma I, Harijono L, Kapojos AL, dkk. Characteristic of HIV positive adult patients at Royal Taruma Hospital Jakarta, Indonesia. Clinical research meeting of The Indonesia Association of Physicians in AIDS care; 11 – 12th April 2008. Faculty of Medicine University of Indonesia Jakarta.
 13. Karyadi TH, Yuniastuti E, Sukmana N, Djoerban Z. Anemia in patients HIV with Zidovudine therapy. Scientific meeting of the Indonesian Association of Physicians in AIDS care; 26 – 28th November 2005, Dharmais Cancer Hospital Jakarta.
 14. Karsono B, Muthalib A. AZT induced anemia in HIV infected persons. Scientific meeting of the Indonesian Association of Physicians in AIDS care; 26 – 28th November 2005, Dharmais Cancer Hospital Jakarta.
 15. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected person. *Blood* 1998;91(1):301-8.
 16. Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, dkk. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(1):27-34.
 17. Van Sighem AI, van de Wiel MA, Ghani AC, Jambroes M, Reiss P, Gyssens IC, et al. Mortality and progression to AIDS after starting highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17: 2227-36.
 18. Sani MU, Mohammed AZ, Adamu B, Yusuf SM, Samaila AA, Borodo MM. AIDS mortality in a tertiary health institution: a four-year review. *J Nat Med Assoc* 2006;98(6):862-6.
 19. Brokering KL, Qaqish RB. Management of anemia of chronic disease in patients with the human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy* 2003;23(11):1475-85.
 20. Street AM, Gibson J. HIV and haematological disease. In: Stewart G, editor. *Managing HIV*. Australia: Australasian Medical Publishing Company Limited; 1997.p.17-21.