

## PERUBAHAN KADAR HEMOGLOBIN DAN NILAI ENZIM AMINOTRANSFERASE PADA TERAPI ANTIRETROVIRAL LINI PERTAMA

*Changes of Hemoglobin and Aminotransferase Enzyme Levels Caused by First Line Anti Retroviral Therapy*

Arraffli Bagas Augatha<sup>1</sup>, Zulfachmi Wahab<sup>2</sup>, Kanti Ratnaningrum<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang

<sup>2</sup>Departement Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang

<sup>3</sup>Departement Ilmu Penyakit Tropis, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Semarang

### Abstrak

**Latar Belakang.** Terapi Anti Retroviral (ARV) lini pertama *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) masih digunakan sebagai pilihan utama dalam pengobatan HIV. Penggunaan ARV memerlukan pemantauan nilai laboratorium untuk menghindari efek samping akibat terapi tersebut. **Tujuan.** Sedikitnya informasi tentang efek samping terapi ARV dan semakin banyaknya kasus pasien HIV menyebabkan peneliti ingin mengetahui jumlah penurunan kadar hemoglobin dan peningkatan nilai enzim amino transferase pada pasien HIV dengan terapi ARV lini pertama kombinasi duviral (zidovudin dan lamivudin) dan nevirapin. **Metode.** Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*, dengan metode *consecutive sampling*. Data merupakan data sekunder pasien HIV di RSUD Ambarawa. Kriteria inklusi berusia  $\geq 18$  tahun, menjalani 1 tahun pengobatan dalam kurun waktu 2011-2015 dengan kombinasi duviral dan nevirapin. Data dianalisis menggunakan uji T berpasangan untuk kadar hemoglobin dan uji *chi square* untuk nilai enzim aminotransferase. **Hasil.** Dari 37 sampel, terdapat sigifikansi antara terapi anti retroviral lini pertama terhadap perubahan kadar hemoglobin ( $p < 0,001$ ) dengan delta penurunan 3,29 mg/dl dan nilai enzim aminotransferase yaitu nilai SGPT ( $p < 0,001$ ) dengan delta peningkatan 14,09 IU serta SGOT ( $p = 0,021$ ) dengan delta peningkatan 11,40 IU. **Kesimpulan.** Terjadi penurunan kadar hemoglobin sebesar 3,29 mg/dl, peningkatan nilai enzim aminotransferase sebesar 14,09 IU pada SGPT serta 11,40 IU pada SGOT setelah 1 tahun menjalani terapi ARV lini pertama.

**Kata kunci:** HIV, duviral, nevirapine, hemoglobin, enzim aminotransferase

### Abstract

**Background.** First-line antiretroviral therapy (ART) is still used as a primary treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV). The use of ART requires monitoring of laboratory values to avoid the adverse effects of the therapy. **Objective.** Limited information on the side effects of ART and the increasing number of HIV cases makes researchers want to know the amount of hemoglobin levels decreases and the value of aminotransferase enzyme increases in HIV patients with

*duviral and nevirapine regimens in first-line ART. **Methods.** An observational analytic study with cross sectional, with consecutive sampling method. Data from secondary data of HIV patient in RSUD Ambarawa. The inclusion criteria aged  $\geq 18$  years old, undergoing one year of treatment within the period 2011-2015 with a combination of duviral (zidovudine and lamivudine) and nevirapine. Data were analyzed using paired T test for hemoglobin level and chi square test for aminotransferase enzyme value. **Results.** Of 37 samples, there was a significance between first-line ART on changes in hemoglobin levels ( $p = <0.001$ ) with decreased delta 3.29 mg / dl and aminotransferase enzyme value SGPT ( $p = <0.001$ ) with an increased delta 14,09 IU and SGOT ( $p = 0.021$ ) with an increased delta 11.40 IU. **Conclusion.** There was a decreased in hemoglobin level of 3.29 mg / dl, an increase in amino transferase value of 14.09 IU in SGPT and 11.40 IU in SGOT in 1 years after first-line ART.*

**Keywords:** HIV, duviral, nevirapine, hemoglobin, aminotransferase enzyme

## PENDAHULUAN

Kasus HIV masih menjadi permasalahan yang cukup besar, jumlah kasus HIV meningkat setiap tahunnya meskipun telah dilakukan tindakan preventif dan kuratif dalam penanganan HIV. Indonesia masuk dalam 5 besar Negara dengan kasus HIV terbanyak. Di Indonesia, terdapat 22.869 kasus baru HIV pada tahun 2014 dan terdapat 9.032 kasus baru HIV di Jawa Tengah.<sup>1,2</sup>

Pemberian terapi ARV pada penderita HIV merupakan pilihan utama dalam strategi penanganan HIV di Indonesia. ARV lini pertama memiliki peranan penting terhadap penurunan angka mortalitas dan meningkatkan angka harapan hidup penderita HIV.<sup>2</sup> Beberapa jenis terapi ARV lini pertama memiliki efek samping yang mampu meningkatkan angka kesakitan berupa anemia dan hepatitis akut. Berdasarkan penelitian tahun sebelumnya anemia yang terjadi pada orang dengan HIV/AIDS (ODHA) disebabkan oleh supresi sumsum tulang akibat pemberian terapi ARV jenis zidovudin.<sup>3</sup> Penelitian tersebut diperkuat dengan penelitian lain bahwa ODHA yang

telah diberi zidovudin mengalami anemia.<sup>4</sup> Kemudian berdasarkan penelitian lain penyebab utama terjadinya hepatotoksisitas akibat terapi ARV lini pertama adalah jenis nevirapin.<sup>5</sup>

Sampai saat ini, data empiris mengenai jumlah penurunan kadar hemoglobin dan peningkatan nilai enzim aminotransferase sebagai indikator pemeriksaan laboratorium sebelum diberikannya terapi ARV lini pertama masih jarang di laporkan. Oleh karena itu peneliti ingin mengetahui penurunan kadar hemoglobin dan peningkatan enzim aminotransferase pada pemberian terapi ARV lini pertama kombinasi duviral (zidovudin dan lamivudin) dan nevirapin.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* dan teknik *consecutive sampling*. Penelitian dilakukan di RSUD Ambarawa Kabupaten Semarang, yang merupakan Rumah Sakit rujukan kasus HIV.

Data penelitian merupakan data sekunder berupa rekam medis pasien HIV yang telah mendapatkan pengobatan kombinasi duviral (zidovudin dan lamivudin) dan nevirapin selama 1 tahun di RSUD Ambarawa periode 2011 – 2015 dengan kriteria inklusi usia >18th dan kadar CD4  $\leq 350$  sel/ mm<sup>3</sup> di awal terapi. Kriteria eksklusi yaitu ibu hamil, memiliki riwayat penyakit atau kondisi yang dapat menurunkan kadar hemoglobin seperti anemia (Hb<10g/dl)<sup>6</sup>, talasemia, leukemia, hipotiroidisme, perdarahan (akut atau kronik) dan riwayat penyakit atau kondisi yang meningkatkan kadar enzim aminotransferase seperti hepatitis akut atau kronik, sirosis hepatis, trauma hepar, infark miokardium, gagal jantung kongestif, pasien yang putus pengobatan (drop out), pasien yang tidak rutin

melakukan pemeriksaan laboratorium. Analisis data menggunakan uji T berpasangan pada kadar hemoglobin dan uji Chi Square pada nilai enzim aminotransferase.

Penelitian ini sudah melalui prosedur pengkajian kelaikan etik sesuai dengan penerbitan lembar *Ethical clearance* No.248/X/2016/Komisi bioetik.

### HASIL

Dari 37 sampel yang dianalisis didapatkan bahwa sebagian besar pasien berusia 26-45 tahun (45.9%), berjenis kelamin perempuan sebanyak 21 orang (56.8%), berada pada stadium III sebanyak 24 orang (64.9%), terinfeksi Tuberculosis (TBC) sebanyak 30 orang (81.1%) (tabel 1).

**Tabel 1. Tabel Distribusi karakteristik sampel**

Variabel	Jumlah (n)	%
Usia (th)		
Remaja (18 – 25)	4	10,8
Dewasa (26 – 45)	29	78,4
Lansia ( $\geq 46$ )	4	10,8
Jenis kelamin		
Laki-laki	16	43,2
Perempuan	21	56,8
Stadium		
Awal (I-II)	7	18,9
Akhir (III-IV)	30	81,1
TBC*		
Ya	30	81,1
Tidak	7	18,9

\*TBC (Tuberculosis)

Tabel 2. menunjukkan 23 pasien dari 37 pasien (62,2%) yang memiliki nilai hemoglobin normal sebelum terapi ARV lini pertama mengalami perubahan setelah terapi. Hasil uji *T berpasangan* menunjukkan tingkat

kepercayaan 95% diperoleh nilai *p value* = <0,001 ( $p < 0,05$ ). Dengan rata – rata penurunan kadar hemoglobin sebesar 3,29 g/dl.

**Tabel 2. Hubungan kadar hemoglobin setelah penggunaan duviral**

Hb Sebelum terapi	Hb Setelah ARV		Total n (%)	P
	Normal n (%)	Anemia n (%)		
Normal ( $\geq 10$ mg/dl)	14 (37,8)	23 (62,2)	37 (100)	<0,001
Total	14 (37,8)	23 (62,2)	37 (100)	

Tabel 3. menunjukkan 12 pasien dari 37 pasien (33.3%) yang memiliki nilai SGPT normal sebelum terapi ARV lini pertama mengalami peningkatan setelah terapi, sedangkan 1 pasien dari 37 pasien (2.7%) yang memiliki nilai SGPT tinggi sebelum

terapi, nilai SGPT tetap tinggi setelah terapi. Hasil uji *Chi Square* menunjukkan tingkat kepercayaan 95% diperoleh nilai *p value* = <0,001 ( $p < 0,05$ ), dengan rata – rata peningkatan sebesar 14,08 IU.

**Tabel 3. Hubungan nilai SGPT setelah penggunaan nevirapin**

SGPT Sebelum terapi	SGPT Sesudah ARV		Jumlah N (%)	P
	Normal n (%)	Tinggi n (%)		
Normal	24 (66,7)	12 (33,3)	36 (97,3)	<0,001
Tinggi	0 (0)	1 (100)	1 (2,7)	
Total	24 (64,9)	13 (35,1)	37 (100)	

Tabel 4. menunjukkan 9 pasien dari 37 pasien (25%) yang memiliki nilai SGOT normal sebelum terapi ARV lini pertama dan mengalami peningkatan setelah terapi, sedangkan 1 pasien dari 37 pasien (2.7%) yang memiliki nilai SGOT tinggi sebelum

terapi, menjadi normal setelah terapi. Hasil uji *Chi Square* menunjukkan tingkat kepercayaan 95% diperoleh nilai *p value* = 0,021 ( $p < 0,05$ ) dengan rata – rata peningkatan nilai SGOT sebesar 11,49 IU.

**Tabel 4. Hubungan nilai SGOT setelah penggunaan nevirapin**

SGOT Sebelum terapi	SGOT Sesudah ARV		Jumlah n (%)	P
	Normal n (%)	Tinggi n (%)		
Normal	27 (75)	9 (25)	36 (97,3)	0,021
Tinggi	1 (100)	0 (0)	1 (2,7)	
Total	28 (75,7)	9 (24,3)	37 (100)	

## DISKUSI

Hasil penelitian menunjukkan terdapat penurunan kadar hemoglobin setelah pemberian duviral pada terapi anti retroviral dengan nilai rata-rata penurunan mencapai 3,29 mg/dl. Duviral merupakan obat anti retroviral yang berisi kombinasi regimen zidovudin dan lamivudin. Hasil ini serupa dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan rata-rata penurunan kadar hemoglobin sebesar 3 mg/dl,<sup>7</sup> serta serupa dengan penelitian yang menyatakan bahwa anemia terjadi pada pasien HIV yang diberikan terapi zidovudin, dimana zidovudin adalah ARV yang paling banyak menyebabkan kondisi anemia pada pasien HIV.<sup>4</sup> Penurunan kadar hemoglobin yang pada akhirnya menyebabkan anemia berkaitan dengan mekanisme kerja zidovudin yaitu menekan produksi sel darah merah di sumsum tulang. Faktor lain seperti indeks massa tubuh yang rendah, jenis kelamin wanita dan adanya penyakit hematologi lain dapat berkontribusi meningkatkan terjadinya anemia pada pasien HIV setelah pemberian terapi zidovudin.<sup>3,8</sup>

Dari hasil penelitian didapatkan terdapat peningkatan nilai enzim aminotransferase (SGPT/SGOT) akibat pemberian nevirapin pada terapi ARV lini pertama dengan rata-rata peningkatan 14,08 IU pada SGPT

dan 11,49 IU pada SGOT. Hasil penelitian ini juga menyatakan bahwa peningkatan nilai enzim aminotransferase diakibatkan oleh pemberian terapi ARV regimen nevirapin. Hal ini serupa dengan hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa terjadi peningkatan nilai enzim aminotransferase (SGPT/SGOT) akibat penggunaan terapi nevirapin.<sup>9</sup> Peningkatan nilai enzim ini disebabkan oleh reaksi hiperpeka dimana muncul kekebalan yang melibatkan pembentukan neoantigen, yang terbentuk dari pengikatan kovalen antara protein hati dan metabolit obat reaktif. Mekanisme lain terjadi karena efek toksisitas idiosinkrasi terkait obat.<sup>9, 10</sup>

## KESIMPULAN

Penurunan kadar hemoglobin pada pasien HIV dengan terapi duviral mencapai 3,29 mg/dl. Sedangkan peningkatan nilai enzim aminotransferase pada pasien HIV dengan terapi nevirapin mencapai 14,09 IU pada SGPT dan 11,40 IU pada SGOT.

Petugas kesehatan dihimbau untuk melakukan pemantauan rutin terhadap kadar hemoglobin dan nilai enzim aminotransferase pada pasien HIV yang diberikan kombinasi duviral dan nevirapin serta lebih waspada terhadap efek samping

dalam memberikan obat anti retroviral kombinasi duviral dan nevirapin.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) Data, 2014 [disitasi tanggal 30 juni 2016]. Tersedia dari; <http://who.int/gho/hiv/en/>
2. Ditjen PP & PL kemenkes RI. Statistik Kasus HIV/AIDS di Indonesia, 2014. 2014. [disitasi tanggal 30 juni 2016]. Tersedia dari; <http://spritia.or.id/Stats/StatCurr.pdf>.
3. Huffam SE, Srasuebkul P, Zhou J, Calmy A, Saphonn V, Kaldor JM, *et al.* Prior antiretroviral therapy experience protects against zidovudine-related anaemia. *HIV medicine*. 2007; 8: 465-471.
4. Agarwal D, Chakravarty J, Chaube L, Rai M, Agarwal N. R, Sundar S. High incidence of zidovudine induced anaemia in HIV infected patients in eastern india. *Indian J Med Res*. 2010; 132:380-386.
5. Li T, Dai Y, Kuang J, Jiang J, Han Y, Qiu Z, *et al.* Three Generic Nevirapine-Based Antiretroviral Treatments in Chinese HIV/AIDS Patients: Multicentric Observation Cohort. *PLoS ONE* 2008; 3(12): e3918.
6. Division of AIDS (DAIDS). *Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events*. 2014.
7. Ratnaningrum K. Presentase Terjadinya Anemia Pada Terapi Zidovudine Pasien HIV dalam Prosiding *Seminar Nasional Analis Kesehatan I 'Epidemiologi HIV/AIDS dan Perkembangan Metode Pemeriksaan Laboratorium'*. 2015:88-91
8. Katzung GB. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 12 Vol. 2*. Jakarta: EGC. 2008.
9. Martin-Carbonero L, Núñez M, Gonzalez LJ, Soriano V. Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine. *HIV Clin Trials* 2003; 4:115-120.
10. Gonzalez RD, Nuñez M, Jimenez NI, Soriano V. *Liver toxicity caused by nevirapine*. *AIDS*. 2002; 16:290-291.

Korespondensi: Kanti Ratnaningrum, Arrafli Bagas Augatha. FK Universitas Muhammadiyah Semarang, Jl. Wonodri Sendang Raya 2A, Semarang, Jawa Tengah 50242, telepon/faks (024)8415764. Email: [augathabagas@gmail.com](mailto:augathabagas@gmail.com), [kantiratna@gmail.com](mailto:kantiratna@gmail.com)