

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 HIV/AIDS

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia dan dapat menimbulkan AIDS. *Human Immunodeficiency Virus* menyerang salah satu jenis dari sel-sel darah putih, yaitu limfosit yang memiliki CD4 sebagai sebuah *marker* atau penanda yang berada di permukaan sel limfosit. Berkurangnya nilai CD4 dalam tubuh manusia menunjukkan berkurangnya sel-sel darah putih atau limfosit yang seharusnya berperan dalam mengatasi infeksi yang masuk ke tubuh manusia. Pada orang dengan sistem kekebalan yang baik, nilai CD4 berkisar antara 1400-1500. Sedangkan pada orang dengan sistem kekebalan yang terganggu nilai CD4 semakin lama akan semakin menurun, bahkan dapat mencapai nol (Komisi penanggulangan AIDS, 2007).

Virus masuk ke dalam tubuh manusia terutama melalui perantara darah, semen dan sekret vagina (Daili *et al.*, 2009). Setelah memasuki tubuh manusia, maka target utama HIV adalah limfosit CD4 karena virus mempunyai afinitas terhadap molekul permukaan CD4. Virus ini akan

mengubah informasi genetiknya kedalam bentuk yang terintegrasi di dalam informasi genetik dari sel yang diserangnya, yaitu merubah bentuk RNA (*ribonucleic acid*) menjadi DNA (*deoxyribonucleic acid*) menggunakan enzim *reverse transcriptase*. DNA pro-virus tersebut kemudian diintegrasikan ke dalam sel hospes dan selanjutnya diprogramkan untuk membentuk gen virus. Setiap kali sel yang dimasuki retrovirus membelah diri, informasi genetik virus juga ikut diturunkan. *Human Immunodeficiency Virus* menyerang CD4 baik secara langsung maupun tidak langsung. Secara langsung, sampul HIV yang mempunyai efek toksik akan menghambat fungsi sel T. Secara tidak langsung, lapisan luar protein HIV yang disebut sampul gp120 dan anti p24 berinteraksi dengan CD4 yang kemudian akan menghambat aktivasi sel yang mempresentasikan antigen. Hilangnya fungsi CD4 menyebabkan gangguan imunologis yang progresif (Daili *et al.*, 2009; Djoerban, 2001).

Menurut Nasronudin, perjalanan HIV/AIDS dibagi menjadi 3 fase (Nasronudin, 2008):

a. Fase Infeksi Akut

Keadaan ini, disebut juga infeksi primer HIV, ditandai oleh proses replikasi yang menghasilkan virus-virus baru (virion) dalam jumlah yang besar. Virus yang dihasilkan dapat terdeteksi dalam darah dalam waktu sekitar tiga minggu setelah terjadinya infeksi. Pada periode ini

protein virus dan virus yang infeksius dapat dideteksi dalam plasma dan juga cairan serebrospinal. Jumlah virion di dalam plasma dapat mencapai 10^6 hingga 10^7 per mililiter plasma. Viremia oleh karena replikasi virus dalam jumlah yang besar akan memicu timbulnya sindroma infeksi akut dengan gejala yang mirip infeksi mononukleosis akut yakni demam, limfadenopati, bercak pada kulit, faringitis, malaise, dan mual muntah, yang timbul sekitar 3–6 minggu setelah infeksi. Pada fase ini selanjutnya akan terjadi penurunan sel limfosit T CD4 yang signifikan, sekitar 2–8 minggu pertama infeksi primer HIV, kemudian terjadi kenaikan limfosit T karena mulai terjadi respons imun. Jumlah CD4 pada fase ini masih di atas 500 sel/mm^3 dan akan mengalami penurunan setelah enam minggu terinfeksi HIV. Peningkatan dan penurunan kadar *viral load* dan CD4 dalam perjalanan klinis WHO dapat dilihat pada Gambar 1 (Nasronudin, 2008; Choffin *et al.*, 2010).

b. Fase Infeksi Laten

Setelah terjadi infeksi primer HIV akan timbul respons imun spesifik tubuh terhadap virus HIV. Sel sitotoksik B dan limfosit T memberikan perlawanan yang kuat terhadap virus sehingga sebagian besar virus hilang dari sirkulasi sistemik. Sesudah terjadi peningkatan respons imun seluler, akan terjadi peningkatan antibodi sebagai respons imun humoral. Selama periode terjadinya respons imun yang kuat, lebih

dari 10 milyar kopi HIV baru dihasilkan tiap harinya, namun dengan cepat virus-virus tersebut dihancurkan oleh sistem imun tubuh dan hanya memiliki waktu paruh sekitar 5–6 jam. Meskipun di dalam darah partikel virus dapat terdeteksi hingga 10⁸ kopi per mililiter darah, akan tetapi jumlah partikel virus yang infeksius hanya didapatkan dalam jumlah yang lebih sedikit. Hal ini menunjukkan bahwa sejumlah besar virus telah berhasil dihancurkan (Nasronudin, 2008; Choffin *et al.*, 2010).

Pembentukan respons imun spesifik terhadap HIV menyebabkan virus dapat dikendalikan, jumlah virus dalam darah menurun dan perjalanan infeksi mulai memasuki fase laten. Meskipun jumlah dalam plasma menurun sebagian virus masih menetap dan terakumulasi di dalam tubuh terutama di dalam kelenjar limfe, terperangkap di dalam sel dendritik folikuler, dan masih terus mengadakan replikasi. Penurunan limfosit T CD4 terus terjadi walaupun virion di plasma jumlahnya sedikit. Pada fase ini jumlah limfosit T CD4 menurun hingga sekitar 500 sampai 200 sel/mm³ (Nasronudin, 2008; Choffin *et al.*, 2010).

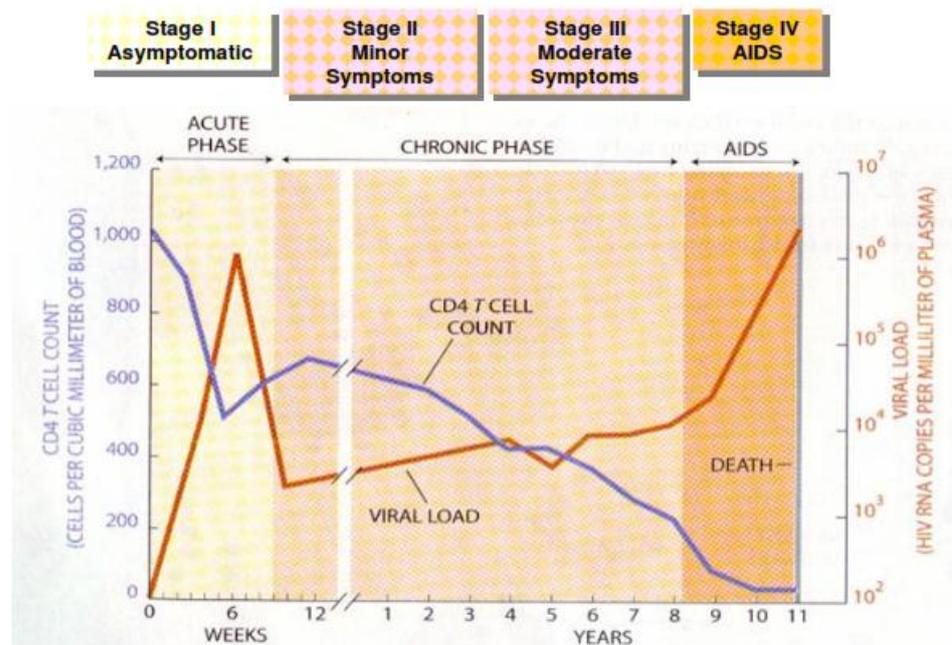
Jumlah virus, setelah mencapai jumlah tertinggi pada awal fase infeksi primer, akan mencapai jumlah pada titik tertentu atau mencapai suatu "*set point*" selama fase laten. *Set point* ini dapat memprediksi onset waktu terjadinya penyakit AIDS. Dengan jumlah virus kurang dari 1000 kopi/ml darah, penyakit AIDS kemungkinan akan terjadi dengan

periode laten lebih dari 10 tahun. Sedangkan jika jumlah virus kurang dari 200 kopi/ml, infeksi HIV tidak mengarah menjadi penyakit AIDS. Sebagian besar pasien dengan jumlah virus lebih dari 100.000 kopi/ml, mengalami penurunan jumlah limfosit T CD4 yang lebih cepat dan mengalami perkembangan menjadi penyakit AIDS dalam kurun waktu kurang dari 10 tahun. Sejumlah pasien yang belum mendapatkan terapi memiliki jumlah virus antara 10.000 hingga 100.000 kopi/ml pada fase infeksi laten. Pada fase ini pasien umumnya belum menunjukkan gejala klinis atau asimtomatis. Fase laten berlangsung sekitar 8–10 tahun (dapat 3–13 tahun) setelah terinfeksi HIV.

c. Fase Infeksi Kronik

Selama berlangsungnya fase ini, di dalam kelenjar limfe terus terjadi replikasi virus yang diikuti dengan kerusakan dan kematian sel dendritik folikuler serta sel limfosit T CD4 yang menjadi target utama dari virus HIV oleh karena banyaknya jumlah virus. Fungsi kelenjar limfe sebagai perangkap virus menurun atau bahkan hilang dan virus dicurahkan ke dalam darah. Pada fase ini terjadi peningkatan jumlah virion secara berlebihan di dalam sirkulasi sistemik. Respons imun tidak mampu mengatasi jumlah virion yang sangat besar. Jumlah sel limfosit T CD4 menurun hingga dibawah 200 sel/mm^3 , jumlah virus meningkat dengan cepat sedangkan respons imun semakin tertekan

sehingga pasien semakin rentan terhadap berbagai macam infeksi sekunder yang dapat disebabkan oleh virus, jamur, protozoa atau bakteri. Perjalanan infeksi semakin progresif yang mendorong ke arah AIDS. Setelah terjadi AIDS pasien jarang bertahan hidup lebih dari dua tahun tanpa intervensi terapi. Infeksi sekunder yang sering menyertai antara lain: pneumonia yang disebabkan *Pneumocystis carinii*, tuberkulosis, sepsis, toksoplasmosis ensefalitis, diare akibat kriptosporidiasis, infeksi virus sitomegalo, infeksi virus herpes, kandidiasis esofagus, kandidiasis trakea, kandidiasis bronkhus atau paru serta infeksi jamur jenis lain misalnya histoplasmosis dan koksidiodomikosis. Terkadang juga ditemukan beberapa jenis kanker yaitu, kanker kelenjar getah bening dan kanker Sarkoma *Kaposi's* (Nasronudin, 2008; Choffin *et al.*, 2010; Hunt, 2010).



Gambar 1. Stadium klinis HIV/AIDS oleh WHO (WHO,2005)

World Health Organization menandai progresi infeksi HIV dengan 4 stadium (Gambar 1) yaitu stadium asimtomatik, sakit ringan sakit sedang, dan AIDS (WHO, 2005). Pada Stadium 1 (asimtomatik), penderita belum memiliki gejala yang khas, namun dapat mengalami limfadenopati generalisata yang persisten. Berat badan penderita belum mengalami penurunan yang berarti. *Performance scale*-nya adalah asimtomatik dan aktivitas masih normal (WHO, 2005).

Stadium 2 dan Stadium 3 merupakan fase kronik pada perjalanan infeksi HIV, dimana gejala-gejala penurunan sistem imun sudah terlihat. Stadium 2 atau sakit ringan ditandai dengan penurunan berat badan kurang dari 10%, ulkus mulut mulut berulang, ruam kulit, dermatitis seboroik, infeksi jamur kuku, luka disekitar bibir (kelitis angularis), serta infeksi saluran napas akut yang berulang. Biasanya penderita juga memiliki riwayat infeksi Herpes Zoster dalam lima tahun terakhir. Pada stadium ini, penderita biasanya masih beraktivitas dengan normal (WHO, 2005).

Stadium 3 atau sakit sedang ditandai dengan infeksi yang lebih kronik. Pada stadium ini, penderita telah mengalami penurunan berat badan lebih dari 10%. Diare dan demam lebih dari satu bulan yang tidak diketahui penyebabnya sering terjadi. Gejala lainnya yaitu terdapat riwayat tuberkulosis paru dalam 1 tahun terakhir, kandidiasis oral atau vaginal, *oral hairy leukoplakia*, serta infeksi bakterial berat seperti pneumonia, piomiositis. *Performance scale* dan aktivitas penderita mengalami

penurunan. Biasanya pasien akan melakukan *bed rest* kurang dari 50% hari dalam 1 bulan (WHO, 2005).

Stadium terakhir dari perjalanan infeksi HIV adalah AIDS. Penderita AIDS memiliki kadar CD4 dibawah 200 sel/mm^3 , prognosis semakin buruk dan pasien mengalami sakit berat. Stadium ini ditandai dengan pneumonia pnemositis atau pneumonia bakterial berulang, herpes simpleks ulseratif lebih dari satu bulan, kandidiasis esofageal, tuberkulosis ekstrapulmonal, sarkoma kaposi, reinitis *Cytomegalo Virus*, abses otak toksoplasmosis, ensefalopati HIV, meningitis kriptokokus, infeksi mikrobakteria non-tuberkulosis yang meluas, lekoensefalopati multifokal progresif (PML), penisiliosis, kriptosporidiosis kronis, isosporiasis kronis mikosis meluas, limfoma serebral, limfoma non-Hodgkin, kanker serviks invasif leismaniasis atipik yang meluas dan gejala neuropati atau kardiopati terkait HIV. Pada *performance scale* biasanya pasien *bed rest* lebih dari 50% hari dalam satu bulan (WHO, 2005).

Infeksi HIV dapat diukur mealui 3 cara yaitu dengan *viral load* (jumlah virus yang bersirkulasi dalam tubuh); jumlah antigen p24, *Immunoglobulin G (Ig G)*, *Immunoglobulin M (Ig M)*; dan Sel T CD4. *Viral load* plasma merupakan prediktor tunggal terbaik dalam menentukan keluaran klinis infeksi HIV, diikuti di urutan kedua (berdasarkan nilai prediktif) jumlah limfosit T CD4, selanjutnya berturut-turut level neopterin, level β_2 -mikroglobulin, dan *thrush* atau demam (Mylonaki *et al.*, 2001).

2.2 Anemia

Anemia merupakan salah satu komplikasi hematologi yang paling sering pada orang dengan infeksi HIV/AIDS, dan diasosiasikan dengan progresifitas penyakit dan morbiditas serta mortalitas (Ndlovu *et al.*, 2014). Menurut WHO, Anemia merupakan keadaan dimana jumlah sel darah merah tidak mencukupi kebutuhan fisiologis tubuh, dimana konsekuensinya adalah penurunan kapasitas angkut oksigen. Seseorang dikatakan anemia apabila Hb <130 g/l untuk laki-laki dewasa dan Hb <120 g/l untuk wanita dewasa yang tidak hamil (WHO, 2011).

Menurut Volberding *et al.*, patofisiologi anemia terasosiasi HIV dibagi menjadi 3 mekanisme dasar: penurunan produksi sel darah merah, peningkatan destruksi sel darah merah, dan produksi sel darah merah yang infektif (Volberding *et al.*, 2004). Penurunan produksi eritrosit kemungkinan disebabkan oleh infiltrasi sum-sum tulang oleh neoplasma, atau infeksi pengobatan mielosupresif, infeksi HIV itu sendiri, penurunan produksi eritropoietin endogen, tidak adanya respon terhadap eritropoietin, atau hipogonadisme.

Peningkatan destruksi atau destruksi imatur dari eritrosit di lien sering terjadi pada infeksi HIV. Anemia Hemolitik dapat disebabkan oleh auto antibodi eritrosit, *hemophagocytic synome*, *disseminated intravascular coagulation*, *thromboticthrombocytopenic purpura*, atau defisiensi *glucose-*

6-phosphate dehydrogenase. Hemolisis juga mungkin berkembang dari obat-obatan yang dikonsumsi.

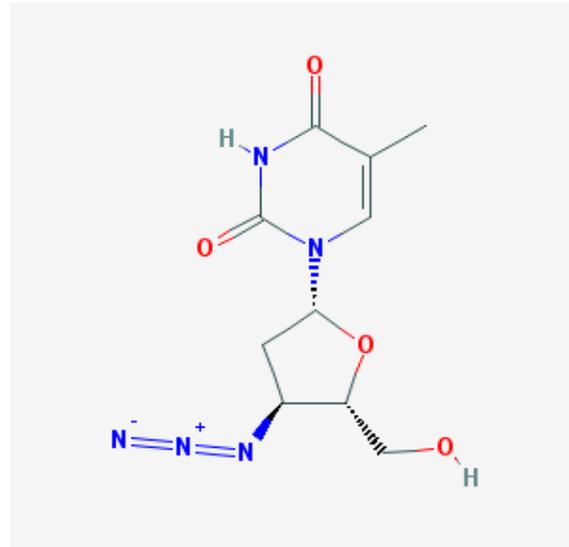
Produksi eritrosit yang inefektif dapat membawa kepada keadaan anemia. Anemia dapat disebabkan oleh defisiensi nutrisi— paling sering adalah defisiensi zat besi, asam folat dan vitamin B₁₂. Pada pasien dengan infeksi HIV, defisiensi asam folat secara umum disebabkan oleh baik defisiensi dalam diet maupun oleh keadaan patologis dari jejunum. Defisiensi vitamin B₁₂ kemungkinan diakibatkan oleh malabsorpsi pada ileum atau dari kerusakan lambung yang disebabkan infeksi oportunistik pada mukosa lambung.

Faktor risiko yang hingga saat ini diasosiasikan dengan anemia pada infeksi HIV adalah perjalanan klinis AIDS, CD4 <200 g/l, *viral load*, ras hitam, wanita, penggunaan Zidovudin, peningkatan umur, indeks masa tubuh, riwayat pneumonia bakterial, kandidiasis oral, dan riwayat demam (Volberding *et al.*, 2010).

2.3 Zidovudin (AZT/ZDV)

Agen antiretroviral yang pertama kali diperkenalkan untuk terapi infeksi HIV/AIDS pada tahun 1987 adalah Zidovudin. Zidovudin adalah nama generik dari azidotimidin (AZT), *3'-azido-3'-deoxythymidine*, yang merupakan sebuah analog pirimidin. Struktur kimiawi Zidovudin dapat

terlihat pada Gambar 2. Obat ini bekerja dengan mengintervensi enzim *reverse transcriptase* virus, untuk menghentikan replikasi HIV (Katzung, 2010; Harvey *et al.*, 2012).



Gambar 2. Struktur Kimiawi Zidovudin
(PubChem, <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Zidovudin tergolong dalam *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTI)*, yaitu analog nukleosida yang bekerja melalui inhibisi kompetitif *reverse transcriptase* HIV-1. Untuk menjadi bentuk aktif metabolit 5'-trifosfat, Zidovudin mengalami fosforilasi di dalam sitoplasma oleh enzim sel. Metabolit aktif ini berperan sebagai rantai terminator pada sintesis DNA. Kurangnya kelompok 3'-OH pada gabungan analog nukleosida ini akan mencegah pembentukan rantai fosfodiester 5'-3' yang esensial untuk elongasi rantai DNA, sehingga pertumbuhan DNA virus terhenti (Katzung, 2010).

Zidovudin dapat diadministrasikan secara per oral dan intravena. Setelah administrasi secara oral, Zidovudin akan diabsorpsi dengan baik di usus dan kemudian didistribusikan ke sebagian besar jaringan tubuh. Penetrasi Zidovudin melalui sawar darah otak sangat baik. Waktu paruh reratanya dalam serum adalah 1 jam, dan waktu paruh intrasel senyawa terfosforilasinya adalah 3–7 jam. Sebagian besar Zidovudin akan diglukuronidasi di hati dan diekskresikan ke dalam urin oleh ginjal (Katzung, 2010; Harvey *et al.*, 2012).

Zidovudin memiliki efek samping berupa intoleransi saluran cerna, insomnia dan nyeri kepala yang cenderung membaik selama terapi berjalan. Efek samping yang jarang terjadi meliputi trombositopenia, hiperpigmentasi kuku dan miopati. Efek samping yang paling sering timbul adalah mielosupresi yang menyebabkan anemia mikrositik (1–4%) dan neutropenia (2–8%) (Katzung, 2010).

Sebuah studi retrospektif terhadap pasien yang mengkonsumsi Zidovudin oleh Agarwal *et al.* menunjukkan 16,2% pasien mengalami perkembangan anemia, dan 7,9% diantaranya adalah anemia berat (Hb <6,5 g/l). Level Hb yang rendah dan wanita menjadi faktor risiko anemia yang terasosiasi Zidovudin (Agarwal *et al.*, 2010).

WHO mengkontraindikasikan Zidovudin pada keadaan jumlah CD4 <200 sel/mm³, indeks massa tubuh <18.5 (atau massa tubuh <50 kg) dan anemia

(Hb <8 g/l). Alternatif substiusi Zidovudin adalah Tenofovir pada regimen lini pertama dan Stavudin pada lini kedua (WHO, 2010).

2.4 Anemia yang Diinduksi oleh Zidovudin

Zidovudin telah dilaporkan sebagai penyebab gangguan hematologi, terutama anemia, sejak pertama kali Zidovudin diperkenalkan sebagai terapi antiretroviral (Richman, 1987; Katzung, 2010). Dalam *guideline* terapi ARV oleh WHO juga telah dikatakan bahwa Zidovudin merupakan NRTI yang memiliki toksisitas supresi sum-sum tulang (WHO, 2010).

Beberapa penelitian terdahulu telah melaporkan genotoksitas analog nukleosida yang membawa kepada mutasi, delesi serta kerusakan DNA (Olivero, 2007). Telah dilaporkan juga bahwa peningkatan kerusakan DNA yang mengakibatkan kerusakan sel tinggi terjadi pada sum-sum tulang dan sel darah perifer. Toksisitas ini berkaitan dengan dosis Zidovudin (Guerard *et al.*, 2013).

Prevalensi anemia yang diinduksi Zidovudin sangat bervariasi di seluruh dunia (5,42–9,62%) dengan faktor risiko yang bervariasi. Peningkatan anemia pada terapi Zidovudin dikaitkan dengan jumlah CD4, berat badan, anemia yang sudah ada, dan stadium klinis WHO (Agarwal *et al.*, 2009; Ssali *et al.*, 2006). Wanita lebih rentan mengalami perkembangan anemia dibanding

laki-laki (Agarwal *et al.*, 200). Anemia biasanya terjadi pada minggu ke 4–12 setelah inisiasi Zidovudin (Ssali *et al.*, 2006; Hoffman *et al.*, 2008)

2.5 Zidovudin Sebagai Terapi Antiretroviral

Terdapat empat golongan antiretroviral, yaitu *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTI)*, *Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI)*, *Protease Inhibitor (PI)* dan Penghambat Fusi. Contoh NRTI adalah Zidovudin (AZT), Tenofovir (TDF), Lamivudin (3TC), Stavudin (d4T), Zalsitabin, Emrisitabin (FTC), Abakavir dan Didanosin. Golongan NNRTI terdiri dari Delavirdin, Efavirenz (EFV) dan Nevirapin (NVP) (Katzung, 2010).

Berdasarkan *guideline* pemberian ARV oleh WHO, regimen lini pertama adalah 2 jenis NRTI ditambah 1 jenis NNRTI, dimana salah satu NRTI harus AZT atau TDF dan NNRTI harus NVP atau EFV. Untuk memulai terapi ARV, WHO menganjurkan regimen berikut (*Strong recommendation, Moderate quality of evidence*):

- a. AZT + 3TC + EFV
- b. AZT + 3TC + NVP
- c. TDF + 3TC (atau FTC) + EFV
- d. TDF + 3TC (atau FTC) + NVP

Pemilihan regimen lini pertama dengan mempertimbangkan keadaan pasien dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Anjuran lini pertama ARV (WHO, 2010)

Populasi Target	Pilihan yang dianjurkan	Keterangan
Remaja & dewasa	AZT or TDF + 3TC atau	Pilih anjuran regimen yang paling mungkin diaplikasikan
	FTC + EFV or NVP	Gunakan kombinasi <i>fixed-dose</i>
Wanita hamil	AZT + 3TC + EFV atau	Jangan menginisiasi EFV pada trimester pertama
	NVP	TDF memungkinkan untuk digunakan
Koinfeksi HIV/Tuberkulosis (TB)	AZT or TDF + 3TC or	Inisiasi ART setelah pemberian terapi TB
	FTC + EFV	NVP atau tripel NRTI dapat digunakan jika EFV tidak dapat digunakan
Koinfeksi HIV/Hepatitis B Virus (HBV)	TDF + 3TC or FTC +	Skrining HbsAg sebelum inisiasi ARV terutam bila TDF tidak dapat digunakan untuk regimen lini pertama
	EFV atau NVP	Gunakan 2 ARV bersama dengan anti-HBV

Kegagalan terapi lini pertama dan penggunaan terapi lini kedua ditentukan dari efek toksisitas dan dari *Viral Load (VL)*. Pada strategi *Viral Load*, jika VL >5000/ml maka regimen lini kedua (Tabel 2) dapat digunakan.

Tabel 2. Anjuran lini kedua ARV (WHO, 2010)

Populasi Target		Pilihan yang dianjurkan
Remaja dan dewasa, termasuk wanita hamil	Jika d4T digunakan pada regimen lini pertama	TDF + 3TC atau FTC + ATV/r atau LPVr
	Jika TDF digunakan pada regimen lini pertama	AZT + 3TC + ATV/r atau LPVr
Koinfeksi HIV/TB	Jika rivabutin tersedia	Regimen sama seperti diatas
	Jika rivabutin tidak tersedia	Sama dengan regimen diatas + LPVr atau SQV/r
Koinfeksi HIV/HBV		AZT + TDF + 3TC atau FTC + ATV/r atau LPVr

Di Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek, penggunaan Zidovudin digunakan dalam *fixed-dose* bersama Lamivudin dan Nevirapin /Efaviren (AZT + 3TC + NVP atau AZT + 3TC + EFV). Substitusi AZT menjadi TDF diberikan jika pasien mengeluhkan gangguan pencernaan dan anemia pada pemeriksaan laboratorium.

Regimen penyerta Zidovudin tidak dilaporkan menyebabkan supresi sum-sum tulang atau anemia. Pada kombinasi regimen lini pertama, yang

dilaporkan menyebabkan anemia hanya Zidovudin (WHO, 2010; Katzung, 2010).

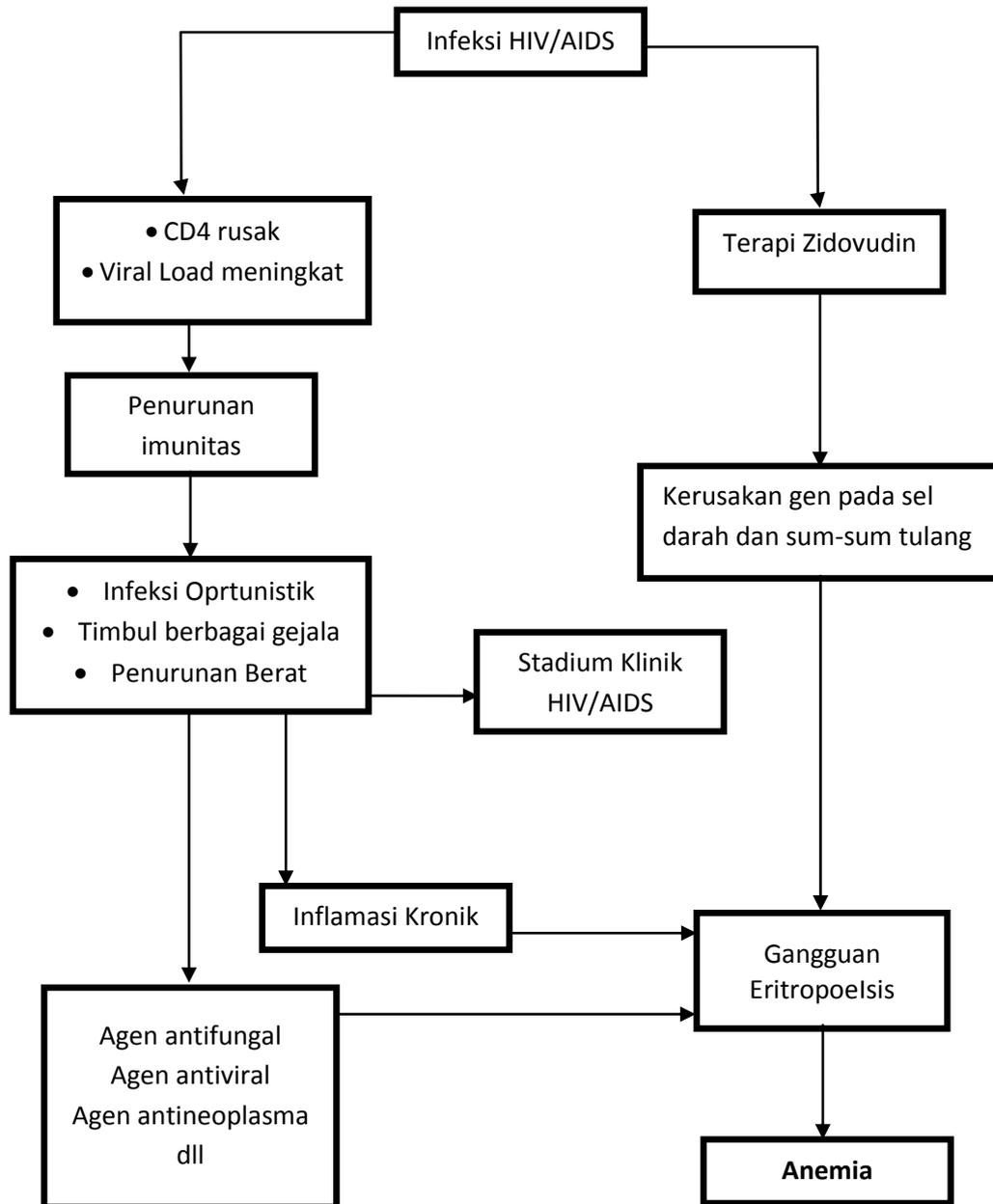
2.6 Kerangka Teori

Kerangka teori penelitian terlihat pada Gambar 3. *Human Immunodeficiency Virus* merupakan virus yang menyerang sel limfosit CD4. Perjalanan penyakit HIV/AIDS ini ditentukan oleh jumlah virus yang bereplikasi (*Viral Load*) dan CD4 yang terserang. Sel limfosit CD4 yang terinfeksi HIV akan kehilangan fungsinya sehingga menyebabkan gangguan imunologis yang progresif (Daili *et al.*, 2009).

Perjalanan infeksi HIV/AIDS dan peningkatan stadium klinis berhubungan dengan peningkatan *viral load* dan penurunan kadar CD4. Semakin banyak jumlah virus dan semakin rendah imunitas maka semakin besar kesempatan terjadinya infeksi oportunistik. Timbulnya berbagai infeksi di dalam tubuh menyebabkan berbagai reaksi tubuh sehingga dapat menimbulkan berbagai gejala termasuk penurunan berat badan (Nasronudin, 2008).

Anemia pada HIV/AIDS salah satunya adalah akibat dari gangguan eritropoiesis yang diinduksi oleh beberapa hal. Beberapa obat yang digunakan dalam tatalaksana infeksi sekunder seperti antifungal, antiviral dan antineoplasma dapat menyebabkan anemia. Inflamasi kronik yang dialami oleh penderita HIV/AIDS juga dapat menurunkan respon

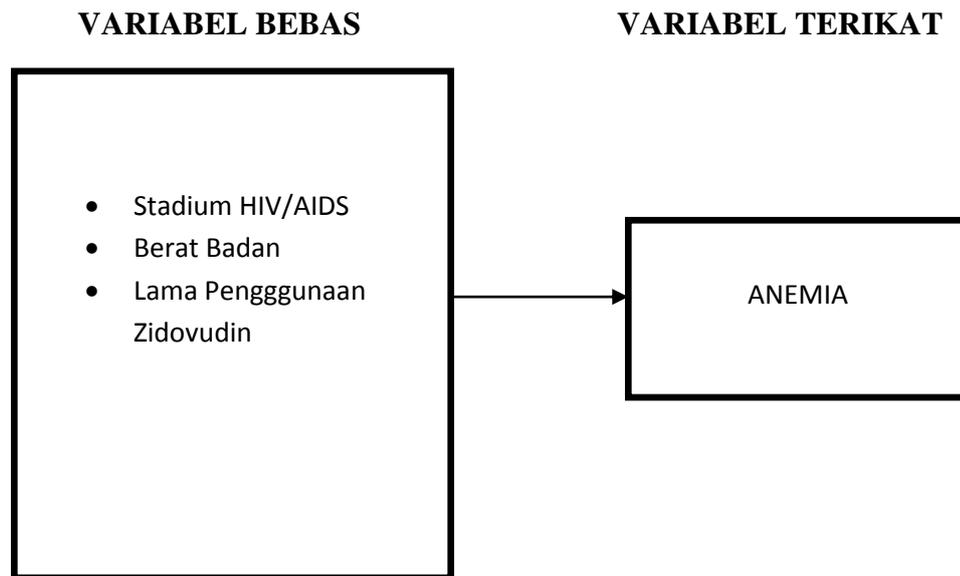
eritropoietin sehingga menurunkan produksi eritrosit. Terapi ARV, seperti Zidovudin juga diketahui menyebabkan anemia akibat supresi sum-sum tulang (Volberding, 2004).



Gambar 3. Kerangka Teori
(Daili *et al.*, 2009; Nasronudin, 2008; Volberding, 2004)

2.7 Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara stadium HIV/AIDS dengan anemia pada penderita HIV/AIDS dengan terapi Zidovudin di Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek.
2. Terdapat hubungan antara berat badan dengan anemia pada penderita HIV/AIDS dengan terapi Zidovudin di Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek.
3. Terdapat hubungan antara lama terapi Zidovudin dengan anemia pada penderita HIV/AIDS dengan terapi Zidovudin di Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek.
4. Berat badan adalah faktor yang paling berhubungan dengan anemia pada penderita HIV/AIDS dengan terapi Zidovudin di Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek.