

- DIARRHEA
- ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME

TESIS

**HUBUNGAN JUMLAH SEL T CD4+
DENGAN DIARE KRONIS PADA PENDERITA AIDS
DI RSU dr.SOETOMO SURABAYA**

kkA
kk
TKT.08/11
Isf
h



MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

M.Atoillah Isfandiari
NIM 090610095/M

PROGRAM MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

2008

LEMBAR PENGESAHAN

Tesis ini Telah Di setujui

Tanggal 7 Agustus 2008

Oleh :
Ketua Program Studi
Ilmu Kedokteran Tropis



Prof.Dr. Made mertaniasih, dr., M.S., SpMK
NIP. 131406054

Pembimbing I



Dr. Nasonudin, dr., SpPD, K-PTI
NIP. 140159073

Pembimbing II



Dr. Florentina Sustini, dr., M.S.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur yang sebesar-besarnya penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT karena berkah ramat dan hidayat dari-Nya tesis ini dapat diselesaikan.

Ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya penulis ucapkan kepada Dr. dr. Nasronudin SpPD K-PTI sebagai pembimbing ketua dan Dr.dr. F. Sustini, M.Kes yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dengan penuh kesabaran hingga selesainya tesis ini.

Penulis juga ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada Pemerintah Republik Indonesia dalam hal ini Menteri Pendidikan Nasionla yang telah memberikan kesempatan dan bantuan biaya kepada penulis sehingga sangat membantu dalam menyelesaikan studi dan tesis ini.

Dengan selesainya tesis ini, saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Rektor Universitas Airlangga Surabaya
2. Prof. Dr. Muhammad Amin, dr., SpP(K) selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya
3. Prof. Dr. Made mertiasih, dr., MS., SpMK selaku Ketua Program Studi ilmu Kedokteran Tropis Program Magister fakultas kedokteran Universitas Airlangga Surabaya
4. Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., SpMK selaku mantan Ketua Program Studi ilmu Kedokteran Tropis Program Magister fakultas kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

5. Bapak/ibu dosen fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya serta Bapak/Ibu dosen Program Studi Ilmu Kedokteran Tropis Program Magister Universitas Airlangga Surabaya
6. dr. M. Vitanata A SpPD selaku supervisor UPIPI RSUD dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan ijin kepada peneliti untuk mengadakan penelitian di UPIPI RSUD dr. Soetomo Surabaya
7. Para dokter dan perawat yang bekerja di UPIPI RSUD dr. Soetomo yang telah membantu peneliti dalam proses penelitian serta dalam proses pengumpulan data.
8. Rekan-rekan Mahasiswa Ilmu Kedokteran Tropis yang telah menjadi penyemangat dalam penyelesaian proposal tesis ini.

Semoga Allah swt memberikan rahmat kepada kita semua dan semoga karya ilmiah ini berguna bagi peneliti sendiri maupun pihak lain yang membutuhkan.

Surabaya, 5 Agustus 2008

Peneliti

RINGKASAN

**HUBUNGAN JUMLAH SEL T CD4+ DENGAN DIARE KRONIS PADA
PENDERITA AIDS DI RSUD dr. SOETOMO**

Dewasa ini secara global prevalensi orang yang hidup dengan HIV dan AIDS (ODHA) semakin meningkat, dan dengan demikian maka prevalensi penderita infeksi oportunistik di mana salah satunya adalah diare kronis juga meningkat. Diare kronis pada penderita AIDS pada dasarnya dapat disebabkan oleh adanya efek samping obat-obatan yang diberikan, efek primer dari infeksi virus, maupun sebagai infeksi oportunistik sebagai akibat adanya penurunan status imun penderita, yang mana salah satu indikator nya adalah penurunan jumlah sel T CD4+ penderita.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan adanya hubungan antara jumlah sel T CD4+ penderita AIDS dengan kejadian diare kronis. Metode penelitian ini dilakukan secara observasional analitik dengan desain case control dengan melakukan *matching*, melibatkan 30 orang penderita AIDS stadium III dan IV di mana 15 orang di antaranya merupakan kelompok kasus yang diambil secara simple random sampling, dan sisanya merupakan kelompok kontrol yang diambil dengan terlebih dahulu melakukan *matching* dengan kelompok kasus berdasarkan kelompok umur, jenis kelamin, factor risiko penularan HIV, dan sama sama belum mendapatkan ARV minimal satu bulan sebelum penelitian. Penderita diambil sampel darahnya untuk diukur jumlah sel T CD4+ nya, sedangkan diagnosis diare kronis ditegakkan melalui anamnesis dan gejala klinis. Di samping menghitung jumlah sel T CD4+, pada penelitian ini feses penderita AIDS dengan diare kronis diambil sampelnya untuk diperiksa ada tidaknya infestasi parasit intestinal sebagai salah satu penyebab infeksi oportunistik dengan manifestasi diare. Penelitian ini dilakukan selama 3 bulan mulai bulan Mei hingga Juli 2008, dan sampel penelitian adalah penderita AIDS yang dirawat di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rerata jumlah sel T CD4+ pada kelompok kasus dan kelompok kontrol dan terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah sel T CD4+ dengan kejadian diare kronis pada penderita AIDS ($p=0,049$ CI=95%), dengan OR sebesar 2,3. Selain itu dalam penelitian ini juga diteliti kaitan antara Indeks Massa Tubuh penderita AIDS dengan kejadian diare kronis, di mana hasilnya adalah bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara Indeks Massa Tubuh penderita dengan kejadian diare kronis.

Dari hasil di atas dapat disimpulkan bahwa rerata jumlah sel T CD4+ berbeda pada penderita AIDS stadium III dan IV dengan diare kronis dan tanpa diare kronis di mana penderita dengan diare kronis mempunyai rerata yang lebih kecil, dan jumlah sel T CD4 tersebut terkait secara bermakna dengan kejadian

diare kronis, dan dengan adanya hasil ini diharapkan penderita dengan jumlah sel T CD4+ rendah dapat diberikan tatalaksana yang lebih adekuat terkait kemungkinan untuk mengalami diare kronis.

SUMMARY

The Association between Cell T Cd4+ Count And Chronic Diarrhea In AIDS Patients at dr. Soetomo Hospital, Surabaya.

The prevalence of HIV infection and AIDS nowadays is increasing throughout the world, and so is the prevalence of AIDS patients suffering from opportunistic infections such as chronic diarrhea as the impact of this circumstance. The opportunistic infections including chronic diarrhea are basically caused by various factors, such as drug adverse reaction or side effect, or primarily caused by the virus in the gut, malabsorption, or immune status deficiency as the most important factors, indicated by reduction of cell T CD4+ counts of the patients.

Regarding this circumstances, The objective of this study was to learn the association between cell T CD4+ counts of AIDS patients and the occurrence of chronic diarrhea. This study was carried out as observational analytic study with matching Case Control design, involving 30 AIDS patients stage III and IV consisting of 15 patients with chronic diarrhea as case group which were taken using simple random sampling method and 15 patients without chronic diarrhea as control group, matched to case group based on age group, sex, risk factor of HIV infection, and suggested not to be treated with ARV at least 1 month before the study was conducted. Blood samples were taken for the patients to measure cell T CD4+ count, and the diagnosis of chronic diarrhea were made by anamnesis and physical symptoms. Moreover, stool samples were taken from patient with chronic diarrhea to find out the intestinal parasite oocysts that probably found as the indicator of intestinal parasite infestation as the one of opportunistic infection agent. This study was carried out for 3 months from May up to July 2008, and the samples involved were AIDS patients in dr. Soetomo Hospital, Surabaya.

The result showed the difference of cell T CD4+ count mean between cases and control group, and furthermore, there was significant association between cell T CD4+ count and the occurrence of chronic diarrhea. ($p=0,049$ CI=95%) with OR = 2,3. Moreover, in this study the association between Body Mass Index (BMI) and chronic diarrhea was observed, and the result was there was significant association between both of variables

According to these results it could be concluded that the mean of cell T CD4+ count was significantly different between AIDS stage III and IV patients with chronic diarrhea and those who did not suffered from chronic diarrhea, and that the patients with chronic diarrhea had less cell T CD4+ count regarding the result. Moreover, there was significant association between cell T CD4 count and the occurrence of chronic diarrhea. Regarding this study, the adequate treatment of AIDS patients with lower cell T CD4+ count is suggested to be improved for their chance to develop chronic diarrhea

ABSTRAK

Dewasa ini secara global prevalensi orang yang hidup dengan HIV dan AIDS (ODHA) semakin meningkat, dan dengan demikian maka prevalensi penderita infeksi oportunistik di mana salah satunya adalah diare kronis juga meningkat. Adanya infeksi oportunistik termasuk penyebab diare kronis adalah disebabkan oleh penurunan status imun penderita AIDS, dan salah satu indicator penurunan status imun tersebut adalah penurunan jumlah sel T CD4+ penderita.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan adanya hubungan antara jumlah sel T CD4+ penderita AIDS dengan kejadian diare kronis. Untuk itu penelitian ini dilakukan secara observasional analitik dengan desain case control dengan *matching*, melibatkan 30 orang penderita AIDS stadium III dan IV di mana 15 orang di antaranya merupakan kelompok kasus yang diambil secara simple random sampling, dan sisanya merupakan kelompok kontrol yang diambil dengan terlebih dahulu melakukan *matching* dengan kelompok kasus berdasarkan kelompok umur, jenis kelamin, factor risiko penularan HIV, dan sama sama belum mendapatkan ARV minimal satu bulan sebelum penelitian.

Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah sel T CD4+ dengan kejadian diare kronis pada penderita AIDS ($p=0,049$; OR= 2,3 CI=95%),

Kesimpulan dari penelitian ini adalah bahwa rerata jumlah sel T CD4+ berbeda pada penderita AIDS stadium III dan IV dengan diare kronis dan tanpa diare kronis di mana penderita dengan diare kronis mempunyai rerata yang lebih kecil, dan jumlah sel T CD4 tersebut terkait secara bermakna dengan kejadian diare kronis, dan dengan adanya hasil ini diharapkan penderita dengan jumlah sel T CD4+ rendah dapat diberikan tatalaksana yang lebih adekuat terkait kemungkinan untuk mengalami diare kronis.

Kata kunci : jumlah sel T CD4, AIDS, diare kronis

ABSTRACT

The prevalence of AIDS patients suffering from opportunistic infections such as chronic diarrhea nowadays is increasing as the impact of the increasing of HIV infection and AIDS prevalence throughout the world. The opportunistic infections including chronic diarrhea are caused by immune status deficiency, indicated by reduction of cell T CD4+ counts of the patients.

The objective of this study was to learn the association between cell T CD4+ counts of AIDS patients and the occurrence of chronic diarrhea. This study was carried out as observational analytic study with matching Case Control design, involving 30 AIDS patients stage III and IV consisting of 15 patients with chronic diarrhea as case group which were taken using simple random sampling method and 15 patients without chronic diarrhea as control group, matched to case group based on age group, sex, risk factor of HIV infection, and suggested not to be treated with ARV at least 1 month before the study was conducted.

The result showed that there was significant difference of the mean of cell T CD4+ count from both case and control group ($p=0,011$ CI 95%), and there was significant association between cell T CD4+ count and the occurrence of chronic diarrhea in AIDS patients ($p=0,049$; OR=2,3 CI=95%).

The conclusion was that the mean of cell T CD4+ count was significantly different between AIDS stage III and IV patients with chronic diarrhea and those who did not suffered from chronic diarrhea, and that the patients with chronic diarrhea had less cell T CD4+ count regarding the result. Moreover, there was significant association between cell T CD4 count and the occurrence of chronic diarrhea. Regarding this study, the adequate treatment of AIDS patients with lower cell T CD4+ count is suggested to be improved for their chance to develop chronic diarrhea.

Keyword : *cell T CD4 count, AIDS, chronic diarrhea*

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan.....	ii
Ucapan Terima Kasih.....	iii
Ringkasan.....	iv
Summary.....	v
Abstract.....	vi
Daftar isi.....	vii
Daftar tabel.....	ix
Daftar gambar.....	x
Daftar singkatan.....	xi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang masalah.....	1
1.2. Rumusan masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan umum.....	4
1.3.2. Tujuan khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat akademik.....	5
1.4.2. Manfaat Terapan.....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Diare kronis pada penderita AIDS	7
2.2. Kaitan jumlah sel T CD4+ dengan diare kronis pada penderita AIDS	15
2.3. Kaitan status gizi dengan diare kronis pada penderita AIDS.....	21
2.4. Diagnosis parasitik diare kronis pada penderita AIDS	28
BAB 3. KERANGKA KONSEP.....	30
3.1. Kerangka Konseptual Penelitian.....	31
3.2. Hipotesis Penelitian.....	35
BAB 4. METODE PENELITIAN.....	36
4.1. Rancang Bangun Penelitian	36
4.2. Populasi, sampel, dan besar sampel	36
4.2.1. Kriteria Inklusi	36
4.2.2. Kriteria Eksklusi.....	37
4.2.3. Estimasi besar sampel.....	37
4.2.4. Besar sampel	37
4.3. Variabel Penelitian.....	40
4.3.1. Klasifikasi variabel	40
4.3.2. Definisi Operasional variabel.....	40

4.4. Bahan Penelitian dan Cara Kerja	41
4.4.1. <i>Subyek Penelitian</i>	41
4.4.2. <i>Bahan Penelitian</i>	41
4.4.3. <i>Cara pengumpulan data</i>	41
4.4.4. <i>Cara kerja</i>	42
4.5. Lokasi dan Waktu Penelitian	48
4.6. Analisis Data	49
4.7. Alur kerja	49
BAB 5. HASIL PENELITIAN.....	50
5.1. Prevalensi penderita AIDS stadium III dan IV dengan diare kronis	50
5.2. Perbandingan rerata CD4+ penderita.....	53
5.3. Status gizi penderita AIDS dengan diare kronis dan tanpa diare kronis....	55
5.4. Hubungan antara jumlah sel T CD4+ dengan diare kronis.....	58
BAB 6. PEMBAHASAN.....	59
6.1. Prevalensi penderita AIDS stadium III dan IV dengan diare kronis	59
6.2. Perbandingan rerata CD4+ penderita.....	61
6.3. Status gizi penderita AIDS dengan diare kronis dan tanpa diare kronis...	63
6.4. Hubungan antara jumlah sel T CD4+ dengan diare kronis.....	64
BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN.....
7.1. Kesimpulan.....
7.2. Saran.....
DAFTAR PUSTAKA.....	74
Lampiran 1. Rencana Waktu Penelitian	
Lampiran 2. Rencana biaya penelitian	
LEMBAR PERSETUJUAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1. Jumlah Penderita AIDS stadium III – IV Di ruang rawat inap di UPIPI RSUD dr. Soetomo periode Mei – Juli 2008.....	50
Tabel 5.2. Perbandingan prevalensi Penderita AIDS stadium III dan IV dengan diare kronis dan tanpa diare kronis periode Mei-Juli 2008.....	51
Tabel 5.3. Hasil pemeriksaan ookista parasit intestinal pada tinja penderita AIDS dengan diare kronis.....	52
Tabel 5.4. Parasit yang ditemukan pada penderita AIDS dengan diare kronis....	52
Tabel 5.5. Rerata jumlah sel T CD4+ pada penderita AIDS stadium III dan IV dengan diare kronis dan tanpa diare kronis.....	53
Tabel 5.6 Rerata jumlah CD4+ pada penderita AIDS dengan diare kronis.....	54
Tabel 5.7. Rerata CD4+ pada penderita AIDS stadium III dan IV tanpa diare kronis.....	55
Tabel 5.8. Perbandingan IMT penderita AIDS stadium III dan IV dengan dan tanpa diare kronis.....	56
Tabel 5.9. Rerata IMT penderita AIDS stadium III dan IV dengan dan tanpa diare kronis.....	57
Tabel 5.10. Rerata Indeks Massa Tubuh Penderita AIDS sebelum dan sesudah mengalami diare kronis.....	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kaitan antara nutrisi dan infeksi.....	25
Gambar 2. Kerangka konsep penelitian.....	29
Gambar 3. Trophozoit Entamoeba histolytica.....	46
Gambar 4. Ookista Cryptosporidium parvum.....	47

DAFTAR SINGKATAN

AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ARV	: <i>Antiretroviral</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
CD4+	: <i>Cluster of Differentiation 4</i>
CCR 5	: <i>chemokine (C-C motif) receptor 5</i>
CD8+	: <i>Cluster of Differentiation 8</i>
CMV	: <i>Citomegalovirus</i>
CXCR4	: <i>Chemokine CXC receptor 4</i>
DDL	: <i>Didanosin</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IFA	: <i>Indirect Immunofluorescent</i>
IFN- γ	: <i>Interferon - γ</i>
IgM	: <i>Immunoglobulin M</i>
IgG	: <i>Immunoglobulin G</i>
IHA	: <i>Indirect Hemagglutination Assay</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
IO	: <i>Infeksi oportunistik</i>
KEP	: <i>Kurang Energi Protein</i>
KPA	: <i>Komisi Pemberantasan AIDS</i>
NK cell	: <i>Natural Killer cell</i>

- ODHA : Orang Dengan HIV/AIDS
- OR : *Odds ratio*
- PCR : *Polymerase Chain Reaction*
- RSU : Rumah Sakit Umum
- TB : Tuberkulosis
- TCR : *T cell receptor*
- Th : *T helper* (limfosit T helper)
- UPIPI : Unit Perawatan Intermediet Penyakit Infeksi

BAB I
PENDAHULUAN



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang masalah

Dewasa ini secara global jumlah ODHA atau orang yang hidup dengan HIV dan AIDS semakin meningkat, di mana pada tahun 2007 saja diestimasikan jumlah tersebut adalah sebanyak 33,2 juta orang, dengan jumlah penderita yang baru terinfeksi sebesar 2,5 juta orang serta 2.1 juta orang yang meninggal karena AIDS. Adapun di Asia jumlah penderita HIV meningkat lebih dari 150%, sedangkan jumlah kasus AIDS di Indonesia yang merupakan negara dengan pertumbuhan epidemik HIV/AIDS tercepat menurut data Komisi Penanggulangan AIDS (KPA) pada periode Januari hingga Maret 2008 saja secara kumulatif jumlah kasus AIDS yang dilaporkan secara nasional adalah sebanyak 727 kasus (Komisi Penanggulangan AIDS, 2008).

Salah satu masalah yang dihadapi oleh penderita infeksi HIV dan AIDS adalah infeksi oportunistik. Infeksi oportunistik adalah infeksi yang disebabkan oleh organisme yang biasanya tidak menyebabkan penyakit pada orang dengan sistem kekebalan tubuh yang normal, tetapi dapat mudah menyerang orang dengan sistem kekebalan tubuh yang menurun. Bila ditinjau dari Infeksi Oportunistik (IO) yang muncul, di Indonesia IO yang terbanyak dilaporkan hingga Maret 2008 adalah TB yaitu sebanyak 6367 kasus, kemudian diare kronis sebanyak 3834 kasus dan yang ketiga adalah kandidiasis oro-faringeal sebanyak 3769 (Komisi Penanggulangan AIDS, 2008). Dari data ini diketahui bahwa diare

merupakan masalah yang cukup besar pada penderita AIDS, karena merupakan infeksi oportunistik kedua terbanyak yang sering diderita, dan mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas di mana salah satu penyebabnya adalah timbulnya malnutrisi serta sindroma *wasting*.

Pada penderita infeksi HIV dan AIDS, beberapa mikroorganisme patogen yang dapat menyebabkan Infeksi oportunistik antara lain : *Pneumocystis jirovecii*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Toxoplasma gondii*, *Cytomegalovirus*, *Aspergillus sp.*, *Salmonella spp.*, dan lain-lain (Laughon, 1988). Dari sekian mikroorganisme patogen yang tersebut sebelumnya, terdapat beberapa mikroorganisme yang dapat mengakibatkan terjadinya diare kronis baik itu bakteri yang umum menginfeksi seperti *Salmonella spp*, *Shigella*, *Listeria*, *Campylobacter*, dan *Escherichia coli* (Laughon, 1988) maupun parasit atau protozoa intestinal seperti *Cryptosporidium*, *Microsporidia*, *Entamoeba histolytica*, dan lain-lain (Orenstein, 1990). Berkaitan dengan infeksi oleh parasit tersebut, pada suatu penelitian kesehatan komunitas di AS dilaporkan bahwa dari penderita HIV positif asimtomatis yang diteliti lebih dari 50% ditemukan paling tidak 1 parasit intestinal (Chlebowski, 1989).

Terdapat beberapa faktor yang dapat memudahkan terjadinya infeksi parasit tersebut, di antaranya adalah karena adanya penurunan jumlah sel T CD4+ penderita HIV/AIDS. Jumlah sel T CD4+ yang dapat menyebabkan kerentanan terhadap infeksi oportunistik pathogen usus

pada umumnya adalah di bawah $200/\text{mm}^3$, meskipun infeksi dari beberapa mikroorganisme patogen yang umum (contohnya CMV, mikrosporidia, *Cryptosporidium parvum*, dan *Mycobacterium avium*) pada umumnya muncul bila jumlah sel T CD4+ sudah kurang dari $50/\text{mm}^3$.

Pada penderita AIDS dengan jumlah CD4+ yang lebih dari 200, diare dapat juga terjadi, di mana penyebab diare tersebut yang paling umum adalah akibat pengobatan, idiopatik, atau penyakit usus fungsional, *inflammatory bowel disease* (IBD), walaupun bisa juga kadang kadang infeksi parasit, seperti *Cryptosporidium parvum*, *Giardia lamblia*, atau *Entamoeba histolytica*. Dengan jumlah CD4 kurang dari $200/\text{mm}^3$, pada umumnya pathogen usus yang berperan adalah empat besar yakni *Cryptosporidium parvum*, mikrosporidia, *M. avium*, dan CMV, dan yang paling jarang adalah *Isospora belli* (Goldman, 2004).

Dari data rekam medik di UPIPI RSU dr. Soetomo antara bulan Januari hingga Februari 2008 didapatkan bahwa dari 14 penderita AIDS dengan diare kronis ternyata 9 orang atau 64% di antaranya ditemukan kista protozoa dalam fekesnya, 5 orang penderita ditemukan ookista *Cryptosporidium parvum*, 3 orang ditemukan ookista *Cryptosporidium* dan *Entamoeba histolytica*, dan 1 orang ditemukan ookista *Giardia lamblia*. Sebagian besar penderita tersebut secara klinis menunjukkan adanya sindroma wasting. Belum ada penelitian lebih lanjut mengenai kaitan antara jumlah CD4+ yang rendah dengan kejadian diare kronis tersebut, untuk itu perlu adanya penelitian untuk mengetahui hubungan

antara jumlah sel T CD4+ dengan kejadian diare kronis tersebut pada penderita AIDS di RS dr. Soetomo Surabaya.

I.2. Rumusan masalah

Rumusan masalah untuk penelitian ini adalah :

Apakah jumlah sel T CD4+ berhubungan dengan kejadian diare kronis pada penderita AIDS di UPIPI RSU dr. Soetomo Surabaya ?

I.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk membuktikan adanya hubungan jumlah sel T CD4+ dengan kejadian diare kronis pada penderita AIDS di UPIPI RSU dr. Soetomo Surabaya

1.3.2. Tujuan khusus

1. Mendapatkan angka proporsi diare kronis dengan infestasi protozoa intestinal dan diare kronis yang tidak ditemukan adanya protozoa intestinal pada penderita AIDS dengan diare kronis di RSU dr. Soetomo Surabaya.
2. Membandingkan rerata jumlah sel T CD4+ pada penderita AIDS yang mengalami diare kronis dengan penderita AIDS tanpa diare kronis pada stadium AIDS yang sama.

3. Membandingkan rerata jumlah sel T CD4+ pada penderita AIDS yang menderita diare kronis oleh protozoa intestinal dengan diare yang tidak ditemukan adanya protozoa intestinal
4. Membandingkan rerata Indeks Massa Tubuh penderita AIDS yang mengalami diare kronis dengan penderita AIDS tanpa diare kronis pada stadium penyakit yang sama.
5. Menganalisis hubungan antara jumlah sel T CD4+ dan kejadian diare kronis pada penderita AIDS di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat akademik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat sebagai masukan bagi perkembangan dan khazanah keilmuan terutama yang berkaitan dengan infeksi HIV dan AIDS

1.4.2. Manfaat Terapan

Secara praktis hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat :

1. Memberikan gambaran epidemiologi status imunologis penderita AIDS dengan diare kronis termasuk akibat adanya infestasi protozoa intestinal pada penderita AIDS di Surabaya
2. Memberikan informasi status gizi penderita AIDS di RSUD dr. Soetomo Surabaya yang direpresentasikan dalam Indeks

Massa Tubuh terutama mereka yang dengan infeksi oportunistik diare kronis dalam upaya dukungan, perawatan, dan penatalaksanaan yang adekuat.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diare kronis pada penderita AIDS

Diare adalah suatu gejala gangguan gastrointestinal yang didefinisikan sebagai buang air besar dengan feses yang tidak berbentuk (*unformed stools*) atau cair dengan frekuensi lebih dari 3 kali dalam 24 jam. Bila diare berlangsung kurang dari 2 minggu, disebut sebagai diare akut. Apabila diare berlangsung 2 minggu atau lebih, maka digolongkan pada diare kronik. Pada feses penderita dapat ditemui ada atau tanpa adanya lendir, darah, atau pus. Gejala ikutan dapat berupa mual, muntah, nyeri abdominal, mulas, tenesmus, demam dan tanda-tanda dehidrasi (Goldfinger, 1987; Ilnycky, 2001).

Klasifikasi diare kronik berdasarkan penyebabnya terdiri dari : diare karena proses inflamasi, osmotik (malabsorpsi), sekretori dan dismotilitas. Diare inflamasi ditandai dengan adanya demam, nyeri perut, feses yang berdarah dan berisi leukosit serta lesi inflamasi pada biopsi mukosa intestinal. Diare sekretori ditandai oleh volume feses yang besar oleh karena abnormalitas cairan dan transport elektrolit yang tidak selalu berhubungan dengan makanan yang dimakan. Adapun diare osmotik terjadi jika cairan yang dicerna tidak seluruhnya dapat diabsorpsi oleh usus halus akibat tekanan osmotik yang mendesak cairan ke dalam lumen intestinal. Diare osmotik pada umumnya disebabkan oleh *Giardia lamblia*, *Isospora*, *Mycobacterium avium*, dan lain-lain (David, 1996).

Mengingat bahwa parasit-parasit tersebut merupakan infeksi oportunistik yang biasa dijumpai pada penderita AIDS, maka diare kronis pada penderita AIDS sebagian besar merupakan diare osmotik.

Diare kronik sendiri sering muncul sebagai penyulit pada penderita dengan AIDS. Di Indonesia, diare kronik merupakan manifestasi infeksi oportunistik terbanyak kedua setelah TB yaitu sebanyak 3.834 kasus (Komisi Penanggulangan AIDS, 2008).

Secara global diare diketahui sebagai suatu komponen yang penting dari morbiditas yang terkait dengan infeksi HIV. Sejak pertama kali infeksi HIV dikenali dan dideskripsikan, diare kronis merupakan salah satu dari komplikasi yang paling umum pada kurang lebih 50% penderita infeksi HIV di Amerika Utara dan dapat mencapai 100% pada penderita infeksi HIV di negara-negara berkembang (Mayer, 1994; Sande, 1997). Diare kronis merupakan komplikasi yang penting mengingat abahwa diare kronis merupakan penyebab peningkatan morbiditas maupun mortalitas yang cukup signifikan yang dapat menurunkan kualitas hidup penderita.

Diare kronis pada HIV dapat disebabkan oleh beberapa sebab, termasuk di antaranya adalah adanya infeksi bakteri seperti *Salmonella*, *Shigella*, *Listeria*, *Campylobacter*, atau *Escherichia coli* maupun investasi parasit yang bersifat oportunistik yang tidak umum seperti *Cryptosporidium*, *Microsporidia*, dan *Cytomegalovirus* (CMV).

Pada beberapa kasus, diare dapat merupakan gejala penyerta dari infeksi HIV terutama selama infeksi primer. Diare kronis dapat juga

merupakan efek samping dari pemberian obat HIV (Anti retroviral/ARV). Pada umumnya diare ini merupakan efek samping dari obat-obatan protease inhibitor seperti nelfinavir. Ritonavir juga berkaitan secara signifikan dengan diare. Selain itu diare kronis juga dapat juga merupakan efek samping pemberian antibiotik yang umumnya digunakan untuk terapi diare yang diakibatkan oleh bakteri, di mana pada umumnya antibiotik yang dapat menyebabkan diare ini adalah golongan *macrolide* seperti clarithromycin atau azithromycin.

Mikroorganisme yang pada umumnya dapat menyebabkan diare baik diare akut maupun kronis tidak ditemukan pada 15-46 % penderita yang terinfeksi HIV. Pada keadaan seperti ini, diare mungkin disebabkan oleh HIV itu sendiri, suatu kondisi yang dinamakan enteropati HIV. Pada beberapa kasus dapat terjadi kerusakan fungsi barrier epitel. Dalam hal ini diduga terdapat kondisi di mana *tight junction* antara sel-sel epitel terbuka yang disebabkan produksi sitokin yang distimulasi HIV, dan selanjutnya akan menyebabkan diare dengan mekanisme *leak flux*. Adapun mekanisme yang lain diduga melibatkan malabsorpsi asam empedu, disregulasi sistem imun saluran pencernaan, produksi limfokin lokal serta denervasi anatomis. Selain itu diare yang tidak ditemukan mikroorganisme penyebab mungkin disebabkan oleh reaksi obat, intoleransi laktosa, insufisiensi enzim pencernaan, maupun efek sekunder dari pentamidin dan didanosin (DDL) yang boleh jadi menyebabkan malabsorpsi dan steatorrhea (Dieterich, 1999).

Pada stadium akhir dari infeksi HIV, diare diduga merupakan refleksi perubahan cara penyerapan nutrient oleh usus, dan hal ini boleh jadi merupakan komponen yang penting penyebab sindroma *wasting* pada HIV. Reaksi terhadap antigen HIV juga dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas sehingga usus tidak mampu menyerap nutrien, dan ini terlihat dari karakteristik diare yang cair (Michael A, 2000).

Diare yang diakibatkan oleh karena adanya infestasi protozoa intestinal merupakan manifestasi dari infeksi oportunistik yang paling sering terjadi pada penderita AIDS. Protozoa intestinal patogen dapat menyebabkan diare maupun gejala gastrointestinal lainnya dengan mengadakan kolonisasi pada usus halus dan atau usus besar manusia. Infeksi oleh protozoa ini ditemukan di seluruh dunia baik di negara maju maupun di negara berkembang.. Apalagi dewasa ini dengan semakin cepatnya penyebaran infeksi HIV dan AIDS, maka beberapa infeksi protozoa intestinal seperti *Cryptosporidium parvum* dan *Isospora belli* dikaitkan dengan peningkatan morbiditas di kalangan pasien *immunocompromised* (Farthing, 2006).

Pada suatu studi prospektif yang dilakukan di Thailand yang meneliti etiologi dari diare kronik pada pasien AIDS, dari 45 pasien yang dirawat di RSPI Bamrasnaradura dan diperiksa fesesnya dan juga biopsi, penyebab definitif ditemukan pada 29 pasien (64,4%), di mana di antara ke 29 pasien ini 7 orang mengandung lebih dari 1 mikroorganisme patogen (15,5%). Mikroorganisme intestinal yang paling umum dijumpai adalah *Cryptosporidium parvum* (20.0%), sedangkan yang lebih jarang

dijumpai adalah *Mycobacterium tuberculosis* (17.8%), *Salmonella spp.* (15.5%), *Cytomegalovirus* (11.1%), *Mycobacterium avium* intraseluler (6.6%), *Strongyloides stercoralis* (4.4%), *Giardia lamblia* (4.4%), *Cryptococcus neoformans* (2.2%), *Histoplasma capsulatum* (2.2%), *Campylobacter jejuni* (2.2%), dan *Cyclospora cayentanensis* (2.2%). Dengan demikian, protozoa merupakan parasit intestinal yang merupakan penyebab dengan persentase tertinggi infeksi intestinal pada penderita infeksi HIV di negara-negara maju. Di antara protozoa tersebut yang paling sering dijumpai adalah *Cryptosporidium parvum* yang menyebabkan kriptosporidiosis yang kurang lebih merupakan 20% dari semua kasus infeksi oleh protozoa, sedangkan *Giardia lamblia* terdapat pada kurang lebih 4,9% kasus, *Entamoeba histolytica* kurang lebih 2,6% dan *Isospora belli* kurang lebih pada 1,5% kasus (Sathaporn, 1996).

Salah satu manifestasi infeksi protozoa dan yang paling sering dijumpai pada penderita AIDS adalah kriptosporidiosis, yang merupakan penyakit diare yang disebabkan oleh *Cryptosporidia* yang menginfeksi usus. Hanya ada dua spesies yang menginfeksi mamalia, yaitu *Cryptosporidium muris* yang terutama menginfeksi tikus dan kucing serta *Cryptosporidium parvum* yang menginfeksi banyak mamalia termasuk manusia (Steiner, 1999). *C.parvum* menyebabkan penyakit yang bersifat *limiting* pada usus halus penderita yang imunokompeten tetapi juga dapat persisten dan mengancam jiwa pada penderita yang mengalami *immunocompromised* terutama pada ODHA (Orang dengan HIV dan AIDS). Kasus kriptosporidiosis pada manusia

pertama kali ditemukan pada tahun 1976 pada seorang anak perempuan berusia 3 tahun di Tennessee yang menderita gastroenteritis berat selama 2 minggu (Flanigan, 1993). Pada awal tahun 80-an, adanya asosiasi yang kuat antara kasus-kasus kriptosporidiosis dengan penderita yang mengalami immunodefisiensi (seperti pada penderita AIDS) menjadikan *Cryptosporidium* sebagai salah satu parasit intestinal yang bersifat patogen pada manusia yang terpenting dan kosmopolit. Tidak seperti mikroorganisme intestinal lainnya, *Cryptosporidium* dapat menginfeksi beberapa host yang berbeda, dan dapat bertahan pada banyak jenis lingkungan dalam jangka waktu yang lama karena mempunyai "hardy cyst" atau kista yang keras (Keusch, 1995) sehingga dapat tinggal dalam berbagai macam iklim dan tempat.

Infeksi *C. parvum* dilaporkan pada umumnya menginfeksi penderita mulai usia 3 hingga 95 tahun (Flanigan, 1993). Transmisinya pada umumnya melalui fekal-oral, seringkali melalui air yang terkontaminasi feses binatang ternak. Penderita yang umumnya rentan terinfeksi *Cryptosporidium* antara lain (Keusch, et al., 1995; Juranek, 1995; Flanigan et al, 1993):

- a. bayi dan balita yang dititipkan di tempat penitipan anak
- b. mereka yang minum air mentah atau tidak diolah
- c. penderita yang melakukan hubungan seksual dengan kontak oral dengan feses penderita yang terinfeksi

- d. penderita yang terkena infeksi nosokomial dari pasien yang terinfeksi sebelumnya atau petugas kesehatan di peternakan atau yang kontak dengan binatang ternak
- e. Para pelancong yang datang ke daerah yang airnya belum diolah
- f. mereka yang tinggal di daerah urban
- g. pemilik binatang ternak atau binatang peliharaan.

Di negara-negara berkembang kriptosporidiosis telah didiagnosis pada lebih dari 50% pasien AIDS dengan diare. Pada tahun 1999-2000 di Bangkok, dari 288 pasien AIDS dengan diare ternyata 19.2% di antaranya terdapat *C.parvum* dan sisanya adalah karena infeksi oleh protozoa yang lain (Waywa, 2001).

Kasus infeksi oleh *Microsporidium* pertama kali pada manusia khususnya spesies *Enterocytozoon bieneusi* dilaporkan oleh Modigliani pada tahun 1985 yang menemukan parasit ini melalui pemeriksaan biopsi usus halus penderita AIDS di bawah mikroskop elektron. *Microsporidium* (termasuk *E. bieneusi*) merupakan organisme pembentuk spora yang merupakan parasit intraseluler obligat. Pada umumnya menginfeksi usus halus, khususnya dari duodenum distal hingga ileum. Infeksi *E. bieneusi* jarang terjadi di luar konteks AIDS (Orenstein, 1992).

Giardia intestinalis atau *Giardia lamblia* yang merupakan patogen umum pada manusia merupakan organisme non invasif yang pada umumnya terdapat dalam lumen usus yang bertanggung jawab baik terhadap terjadinya diare akut maupun kronik. Akibatnya dapat terjadi

malabsorpsi yang dapat menjadi berat, seperti diare kronik yang terjadi pada anak yang mengakibatkan retardasi pertumbuhan dan perkembangan. Tipe giardiasis yang paling umum dijumpai di daerah endemik terutama di negara-negara berkembang adalah tipe asimtomatis, meskipun bentuk ini juga bisa ditemui di Eropa dan Amerika utara (Farthing, 1993).

Adapun *Isospora belli* merupakan protozoa yang pada umumnya terdapat di usus halus. Infeksi *Isospora belli* relatif tidak umum di negara-negara maju, tetapi peranannya sebagai agen oportunistik pada penderita dengan AIDS dilaporkan sebagai infeksi yang cukup penting pada manusia. Bentuk infeksius *Isospora* adalah ookistanya, yang dapat melepaskan sporozoit invasif yang dapat menyebabkan parasit ini mencapai lokasi intraseluler di sel epitel usus. Sebagaimana kriptosporidiosis, *Isospora* dapat mengakibatkan diare yang bersifat *self limiting* pada penderita yang imunokompeten, tetapi dapat menyebabkan diare kronik pada penderita yang *immunocompromised* (Farthing, 2005).

Adapun amoebiasis merupakan penyakit yang diestimasikan diderita oleh 480 juta orang seluruh dunia, dengan mortalitas pertahunnya sebesar 40.000-110.000 jiwa. Amoebiasis ini disebabkan oleh *Entamoeba histolytica* yang bersifat komensal namun dalam kondisi tertentu bersifat patogen pada manusia. Saat ini diketahui ada spesies yang mirip dengan *E. histolytica* namun bersifat komensal yaitu *Entamoeba dispar*. Infeksi *Entamoeba dispar* ini dapat terjadi bersamaan dengan infeksi *E. histolytica* dan hingga 20% infeksi *Entamoeba dispar* ini dapat

membentuk antibodi yang dapat bereaksi silang dengan reagen yang digunakan untuk imunodiagnosis infeksi *E. histolytica*.

Spektrum klinis infeksi *E. histolytica* bervariasi dari yang bersifat *carrier* asimtomatis hingga yang invasif berat. Sebagian besar individu yang terinfeksi *Entamoeba histolytica* dapat sembuh secara spontan, dengan hanya sebesar kurang lebih 10% berkembang menjadi kolitis. Kolitis amoebiasis akut juga bervariasi dari yang ringan hingga yang berat, serta dapat menjadi fulminan yang menyebabkan perforasi kolon. Abses hepar yang disebabkan oleh amoebiasis merupakan tipe amoebiasis ekstraintestinal yang paling umum dari amoebiasis invasif. Kurang lebih 20% penderita dengan abses liver sebelumnya mengeluh disentri. Pada penderita *immunosupressed*, infeksi dapat terdiseminasi luas dan mengenai organ-organ lain termasuk tulang dan otak (Stauffer, 2003; Li, 1996).

2.2. Kaitan jumlah sel T CD4+ dengan diare kronis pada penderita AIDS

CD4 (*cluster of differentiation 4*) merupakan glikoprotein yang terekspresi pada permukaan sel limfosit T helper, sel T regulator, monosit, makrofag, dan sel-sel dendrit. Adapun sel T helper (Th) sendiri merupakan sub-grup dari limfosit (tipe sel darah putih atau leukosit) yang memainkan peran penting dalam mendirikan dan memaksimumkan sistem kekebalan tubuh. Sel tersebut tidak memiliki aktivitas sitotoksik atau fagositik sel. Mereka tidak dapat membunuh sel atau pathogen host yang terinfeksi (juga diketahui sebagai somatik), dan tanpa sel imun

lainnya, mereka dianggap tidak berguna untuk melawan infeksi virus. Sel Th ikut serta dalam aktivasi dan mengarahkan sel imun lainnya, dan penting pada sistem kekebalan tubuh. Mereka penting dalam menentukan pemilihan kelas antibodi sel B, pada aktivasi dan pertumbuhan sel T sitotoksik, dan memaksimumkan aktivitas bakterisidal phagosit seperti makrofage. Sel ini dinamai sel T helper karena perannya dalam memperkuat sel-sel lain.

Pada sel T, CD4⁺ merupakan ko-reseptor untuk *T cell receptor* (TCR). Fungsinya adalah untuk mengamplifikasi sinyal yang dihasilkan TCR dengan merekrut *tyrosine kinase* yang penting untuk mengaktivasi molekul-molekul yang terlibat dalam kaskade sinyal dari sel T yang teraktivasi. CD4 mempunyai transduksi sinyal untuk mengatur aktivasi sel T melalui *tyrosine kinase* (p56lck) yang spesifik untuk sel T (Kresno, 2001). Sinyal yang diterima dari sel terinfeksi ini menginduksi limfosit untuk memproduksi berbagai jenis limfokin, khususnya IFN- γ . Peningkatan aktivasi IFN- γ meningkatkan aktivitas sitotoksik sel NK dengan berbagai cara, diantaranya meningkatkan ekspresi molekul pengenalan pada permukaan sel sasaran, merubah sifat cairan yang ada dalam sel NK sehingga kedua sel mudah melekat dan meningkatkan produksi molekul sitolitik untuk menghancurkan antigen.

CD4 juga merupakan reseptor utama yang digunakan HIV-1 untuk masuk ke sel T host. Virus HIV melekat pada CD4 dengan protein tertentu dalam envelopenya yaitu gp120. Ikatan CD4 membuat suatu *shift* dalam konformasi protein gp 120 virus yang memudahkan HIV-1 untuk

mengikat dua reseptor di permukaan sel host yang lain yaitu reseptor kemokin CCR5 dan CXCR4. Pada saat virus HIV menyerang tubuh virus lalu dikenal oleh sel-sel limfosit T jenis T-helper (T-4); selanjutnya terjadi 3 proses patologis :

- 1) Sel T-helper menempel pada benda asing (HIV), tetapi reseptor T-helper (CD4) dilumpuhkan, sehingga sebelum sel T CD4+ dapat mengenal HIV dengan baik, virus telah melumpuhkannya. Kelumpuhan mekanisme kekebalan inilah yang memberi nama penyakit menjadi AIDS, atau "sindrom penurunan kekebalan yang didapat".
- 2) Virus (HIV) membuat antigen proviral DNA yang diintegrasikan dengan DNA T-helper lalu ikut berkembang biak.
- 3) Virus (HIV) mengubah fungsi reseptor (CD4) di permukaan sel T CD4+ sehingga reseptor menempel dan melebur ke sembarang tempat/sel yang lain, sekaligus memindahkan HIV. Akibatnya infeksi virus berlangsung terus tanpa diketahui tubuh. Pada suatu saat HIV akan diaktifkan oleh proses infeksi lain, membentuk RNA dan keluar dari sel T CD4+, menyerang sel lain, menimbulkan gejala AIDS. Populasi sel T CD4+ sudah lumpuh, tidak ada mekanisme pembentukan sel T-killer, sel B dan sel fagosit lain, sehingga tubuh tidak sanggup mempertahankan diri. Virus AIDS yang berada di dalam sel T CD4+, bermultiplikasi dengan cara menumpang proses perkembangan sel T CD4+. T-helper generasi baru tidak dapat mengenalnya sehingga tidak ada yang memberi

komando kepada sel lain untuk mengadakan perlawanan (*host defense mechanism*) terhadap virus AIDS (Lubis, 1992).

Dengan demikian infeksi HIV menyebabkan reduksi yang progresif dari sel T yang memiliki reseptor CD4+, sehingga jumlah sel T CD4+ digunakan sebagai indikator untuk progresivitas infeksi HIV. Jumlah normalnya dalam darah adalah $1 \times 10^9/L$ (Fisher, 2004). Mengingat peranan T helper dalam mendirikan dan memaksimumkan sistem kekebalan tubuh, ikut serta dalam aktivasi dan mengarahkan sel imun lainnya yang penting pada sistem kekebalan tubuh, menentukan pemilihan kelas antibodi sel B, aktivasi dan pertumbuhan sel T sitotoksik, serta memaksimumkan aktivitas bakterisidal fagosit seperti makrofag, maka penurunan sel T CD4+ ini akan berpengaruh pada munculnya infeksi oportunistik pada penderita infeksi HIV dan AIDS.

Pada beberapa penelitian, diketahui terdapat kaitan secara tidak langsung antara jumlah sel T CD4+ dengan infeksi protozoa intestinal, di mana dalam hal ini diare kronis merupakan gejala klinis yang umum dari infeksi protozoa tersebut. Data-data menunjukkan eratnya kaitan jumlah CD4+ yang rendah dengan diare kronis yang disebabkan oleh protozoa intestinal (Sadraei, 2005). Pada umumnya, sebagian besar infeksi oportunistik tidak tampak sampai jumlah sel T CD4+ turun di bawah 200 sel/mm³ (Wilcox, 1996).

Secara umum, jumlah sel T CD4+ yang rendah yang kurang dari 200 sel/mm³, laki-laki homoseksual, serta penurunan berat badan yang signifikan merupakan faktor-faktor yang harus diperhatikan berkaitan

dengan diare kronik (Dieterich, 1999). Pada jumlah sel T CD4+ yang rendah, penyebab diare yang bersifat infeksi harus dipertimbangkan, misalnya *Cryptosporidium* dan *Mikrosporidia* yang menyebabkan diare hingga 20% pada penderita dengan $CD4 < 50 \text{ sel mm}^3$ (Dieterich, 1999). Sedangkan berbagai virus yang lain seperti rotavirus, adenovirus, coronavirus, astrovirus, dan calcivirus walaupun dapat mengakibatkan diare pada penderita AIDS, tetapi pada umumnya bersifat *limiting* dan tidak memerlukan terapi khusus.

Adapun peranan sel T yang lain seperti sel T CD8 masih belum jelas, tetapi kelihatannya sel ini berperan dalam mengontrol infeksi pada tikus. Sel Mast boleh jadi berperan dalam resistensi *innate* pada tikus (Theodos, 1998). Adapun interleukin-2 dan TNF- α mungkin tidak berperan dalam resistensi *innate* terhadap *C. parvum*, dan peranan natural killer (NK) sel masih belum jelas (Theodos, 1998).

Selama 10 tahun terakhir dilaporkan adanya kasus kriptosporidiosis yang meningkat. Peningkatan ini mencerminkan peningkatan rekognisi *Cryptosporidium* sebagai patogen pada manusia sekaligus juga peningkatan diagnosis penderita infeksi HIV. Pada penderita dengan jumlah sel T CD4+ di bawah 200/mm kriptosporidiosis seringkali ditandai dengan diare cair dan voluminous dengan sindrom *wasting* sekunder. Pada penderita dengan status *immunocompromised* autoinfeksi mungkin dapat terjadi dan hal ini akan dapat meningkatkan severitas penyakit (Wiser, 2001). Adapun pada populasi penduduk yang mengalami kondisi *immunocompromised*,

kriptosporidiosis berat dan persisten berasosiasi dengan jumlah sel T CD4+ <180 sel/mm³ (Juraneck, 1995).

Severitas dan durasi dari diare serta manifestasi ekstraintestinal dari kriptosporidiosis berbeda pada pasien *imunokompeten* dan *imunodefisiensi*. Penderita dengan AIDS memiliki spektrum penyakit yang luas, dari asimtomatik hingga fulminan yang manifestasi klinisnya mirip kolera, tergantung pada tempat infeksi *Cryptosporidium* dan jumlah sel T CD4+.

Empat pola klinis dari kriptosporidiosis pada penderita dengan AIDS adalah : infeksi asimtomatik, di mana tidak ada perubahan kebiasaan defekasi pada pasien dengan frekuensi kurang dari 3 kali perhari (4% penderita); infeksi *transient* di mana terdapat diare kurang lebih kurang dari 2 bulan dan diikuti dengan remisi gejala yang komplit dan hilangnya *Cryptosporidium* dari spesimen feses (29%), diare kronik yang menetap selama dua bulan atau lebih dengan parasit yang persisten pada feses atau spesimen biopsi (60%), serta infeksi fulminan di mana pasien mengeluarkan paling tidak 2 liter feses cair per harinya (8%). Infeksi fulminan hanya terjadi pada penderita dengan jumlah sel T CD4+ kurang dari 50/mm³, sedangkan infeksi transien atau asimtomatik berkaitan dengan jumlah sel T CD4+ yang lebih tinggi. Diare pada penderita dengan AIDS pada umumnya cair, dan frekuensi defekasi dapat lebih dari 10 kali perhari; pasien ini dapat mengalami penurunan berat badan hingga 10% dan juga malabsorpsi berat. Sebagian pasien tidak bisa membersihkan infeksi, dan mereka mempunyai survival yang lebih

rendah dibanding dengan penderita AIDS lain yang tidak mengalami kriptosporidiosis.

Berkaitan dengan infeksi protozoa secara umum, dalam penelitiannya Sadraei (2005) meneliti kaitan diare, jumlah sel T CD4+, dan infeksi oportunistik oleh protozoa pada penderita yang terinfeksi HIV di India. Dari 200 sampel darah dan feses yang diteliti, didapatkan rerata diare sebesar 38% pada pemeriksaan feses. Pada penderita infeksi HIV dengan jumlah sel T CD4+ > 500 sel/ μ L, antara 200 – 500 sel/ μ L dan pada pasien AIDS dengan jumlah sel T CD4+ <200 sel/ μ L, rerata diare berturut-turut adalah 14.7, 29.8 dan 56.1%. Dari hasil ini jelas bahwa diare berkaitan dengan penderita AIDS secara signifikan dibandingkan dengan kedua kelompok penderita yang lain ($P < 0.0005$). Pada penderita AIDS dengan diare dan jumlah sel T CD4+ <200 sel/ μ L infeksi *Cryptosporidium* ditemukan sebesar 56.5% dan merupakan persentase tertinggi dan signifikan secara statistik dibandingkan dengan parasit lain ($P = 0.037$), sedangkan *microsporidium* ditemukan pada 30.4% pasien AIDS.

2.3. Kaitan status gizi dengan diare kronis pada penderita AIDS

Status gizi menurut Habict (1979) yang dikutip Jahari (1988) adalah tanda-tanda atau penampilan fisik yang diakibatkan karena adanya keseimbangan antara pemasukan (*intake*) gizi di satu pihak serta pengeluaran oleh organisme yang bersangkutan di pihak lain yang terlihat melalui suatu indikator status gizi. Penilaian status gizi dapat dilakukan

baik secara tidak langsung maupun secara langsung. Penilaian status gizi secara tidak langsung dapat dilakukan dengan survei konsumsi makanan, statistik vital, dan faktor ekologi, sedangkan penilaian status gizi secara langsung dapat dilakukan dengan menilai empat aspek, yaitu antropometri, klinis, biokimia, dan biofisika (Supariasa, 2001).

Penilaian antropometrik berhubungan dengan berbagai macam pengukuran dimensi tubuh dan komposisi tubuh dari berbagai tingkat umur dan tingkat gizi. Berbagai jenis ukuran tubuh antara lain berat badan, tinggi badan, lingkaran lengan atas, dan tebal lemak di bawah kulit. (Supariasa, 2001).

Secara antropometri status gizi dapat juga diukur dengan menghitung *Body Mass Index (BMI)* atau Indeks Massa Tubuh (IMT) yang didapat dengan membandingkan berat badan dengan tinggi badan (yang mengindikasikan Kurang Energi Protein atau KEP akut atau *wasting*) atau membandingkan berat badan dengan umur (*underweight*) atau tinggi badan dengan umur (*stunting*), yang berkaitan dengan KEP kronis (Supariasa, 2001).

IMT merupakan instrumen sederhana untuk memantau status gizi orang dewasa. Orang-orang yang berada di bawah ukuran berat normal mempunyai risiko terhadap penyakit infeksi, sementara yang berada di atas ukuran normal mempunyai risiko tinggi menderita penyakit degeneratif (Supariasa, 2001). IMT berguna untuk mendeteksi *wasting* dan pergeseran komposisi tubuh. Lebih jauh, standar yang

digunakan untuk indikator status gizi normal atau obese dengan metode ini telah digunakan luas pada orang yang sehat (Sharkey, 1992).

Menurut Depkes RI kategori ambang batas IMT untuk orang Indonesia adalah sebagai berikut :

Tabel 2.1. Kategori ambang batas IMT untuk Indonesia Depkes RI, 1994

	Kategori	IMT
Kurus	Kekurangan berat badan berat	< 17,0
	Kekurangan berat badan ringan	17,0 – 18,5
Normal		>18,5 -25,0
Gemuk	Kelebihan berat badan tingkat ringan	>25,0 – 27,0
	Kelebihan berat badan tingkat berat	>27,0

Adapun menurut WHO (2004) ambang batas IMT yang digunakan adalah sebagai berikut :

Tabel 2.2. Kategori ambang batas BMI WHO, 2004

Category	BMI range - kg/m²	BMI Prime	Mass of a 1.8 metre person with this BMI
Severely underweight	less than 16.5	less than 0.60	under 53.5 kg (8.4 stone)
Underweight	from 16.5 to 18.5	from 0.6 to 0.74	from 53.5 - 60 kg (8.4 - 9.4 stone)
Normal	from 18.5 to 25	from 0.74 to 1.0	from 60 - 81 kg (9.4 - 12.8 stone)
Overweight	from 25 to 30	from 1.0 to 1.2	from 81 - 97 kg (12.7 - 15.3 stone)
Obese	from 30 to 35	from 1.2 to 1.4	from 97 - 113 kg (15.3 - 17.9 stone)
Clinically Obese	from 35 to 40	from 1.4 to 1.6	from 113 - 130 kg (17.9 - 20.4 stone)
Morbidly Obese	above 40	above 1.6	above 130 kg (20.4 stone)

Umumnya penurunan berat badan lazim terjadi pada penderita infeksi HIV dan AIDS. Pada penderita AIDS, jumlah sel T CD4+ yang kurang dari $100/\text{mm}^3$, demam, dan kandidiasis oral berhubungan dengan penurunan berat badan (Graham et al, 1993).

Mc Callan (1993) mengemukakan bahwa penurunan berat badan yang berhubungan dengan HIV dapat dikelompokkan menjadi dua kelompok : penurunan berat badan akut yang disebabkan oleh gejala akibat infeksi oportunistik dan bersifat reversibel kalau infeksi dihentikan, atau kronis yang menjadi ciri khas pada sindroma *wasting* HIV (kakeksia).

Dalam penelitiannya, McCorkindale (1990) menemukan bahwa penderita infeksi HIV mengalami penurunan berat badan yang signifikan selama mengalami infeksi yang asimtomatik dan simtomatik dini. Hal ini didukung hasil penelitian Grunfeld (1992) yang menemukan bahwa penderita infeksi HIV yang mengalami infeksi oportunistik atau infeksi sekunder dapat kehilangan berat badannya sebanyak 5% dalam tempo 28 hari.

Lebih lanjut dikatakan oleh Moss (1988) bahwa penurunan berat badan yang berlanjut merupakan indikator untuk memprediksi progresivitas AIDS. Kematian akan terjadi bila massa sel tubuh menurun hingga di bawah 54% dari nilai normalnya, dan berat badan berkurang hingga di bawah 66% dari berat badan ideal bagi penderita tersebut.

Salah satu hal yang memainkan peranan yang signifikan terhadap terjadinya penurunan berat badan pada penderita infeksi HIV

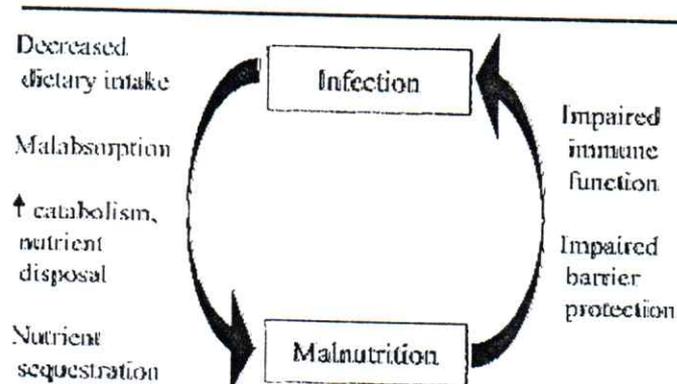
dan AIDS adalah adanya malabsorpsi. Kapembwa (1990) menunjukkan penurunan absorpsi lemak pada 48% penderita AIDS yang ditelitinya. Hal ini boleh jadi disebabkan oleh karena virus HIV dapat menginfeksi langsung mukosa usus (Nelson, 1988), di samping juga disebabkan oleh defisiensi T helper dan penurunan aktivitas pertahanan pada sistem kekebalan dalam mukosa gastrointestinal (lamina propria) pada pasien-pasien infeksi HIV stadium lanjut, di mana hal ini juga dapat meningkatkan kemungkinan infeksi oportunistik dalam traktus gastrointestinal yang dapat menyebabkan diare (Rogers, 1988). Malabsorpsi pada penderita infeksi HIV dan AIDS ini kerap kali disebabkan oleh diare, dan sedikitnya 50% penderita infeksi HIV akan mengalami diare kronis atau rekurens (Anthony, 1988). Dengan demikian secara tidak langsung diare pada penderita AIDS dapat menyebabkan penurunan berat badan penderita.

Selain itu diare kronis juga merupakan penyebab penurunan berat badan secara langsung. Dalam penelitiannya, Grunfeld (1991) juga mengemukakan bahwa meskipun penderita HIV-seropositif dan AIDS dengan infeksi oportunistik menunjukkan peningkatan *resting energy expenditure* yang dapat menurunkan asupan kalori, namun hanya kelompok pasien dengan infeksi oportunistik yang mengalami penurunan berat badan. Hal ini dipertegas dengan penemuan Schwenk (1993) bahwa faktor risiko klinis yang paling penting pada malnutrisi termasuk penurunan berat badan bagi penderita AIDS adalah anoreksia (yang paling banyak ditemukan) dan diare (yang paling berat).

Diare merupakan gejala umum pada HIV dan dapat memberikan kontribusi pada penurunan berat badan. Salah satu penyebab diare pada penderita AIDS adalah infestasi protozoa. Pada penelitiannya, Scevola (1991) mengemukakan bahwa prevalensi malnutrisi pada penderita infeksi HIV yang asimptomatik adalah sebesar 36,2%, serta 88,4% pada kelompok AIDS. Salah satu penyebab utamanya adalah infeksi traktus gastrointestinal, malabsorpsi, dan diare, selain penyalahgunaan obat-obatan IV dan intake makanan yang kurang.

Menurut Taylor and Gordon (1968) kaitan antara infeksi terutama pada traktus gastrointestinal dan malnutrisi bersifat bidireksional. Infeksi menyebabkan efek penurunan status nutrisi dengan menurunkan intake dan absorpsi intestinal, meningkatkan katabolisme dan sekuestrasi nutrien yang dibutuhkan untuk sintesis jaringan dan pertumbuhan. Di sisi lain, malnutrisi dan penurunan berat badan merupakan predisposisi infeksi karena dapat menurunkan proteksi barrier kulit dan membran mukosa serta menginduksi perubahan fungsi imun host.

Relationship between nutrition and infection



Gambar 1. Kaitan antara nutrisi dan infeksi (Taylor & Gordon, 1968)

Berkaitan dengan etiologi mikrobiologis diare terutama diare kronis, pada suatu survey *point prevalence* yang dilakukan pada 205 panti asuhan yang meneliti anak – anak hingga usia 61 bulan di Bangkok, diidentifikasi *Cryptosporidium* pada 17 orang anak (8%). *Giardia Lamblia* diidentifikasi pada 42 orang anak (20%) dan 3 anak mengandung dua-duanya (1%). Diare dialami 36% anak dengan *Cryptosporidium* saja, 10% pada anak dengan *Giardia* saja, dan 20% tanpa adanya kedua parasit tersebut (Janoff et al, 1990). Status nutrisi kronis (Tinggi/usia) sama pada kedua kelompok, tetapi status nutrisi akut (berat/usia) lebih rendah pada anak dengan infeksi *Cryptosporidium* (Zscore = -1.39 ± 0.13 [mean \pm standard error of the mean]) dibanding anak dengan infeksi *Giardia lamblia* (Z score = -0.56 ± 0.26) atau infeksi selain kedua parasit (Z score = -0.78 ± 0.13 ; P = 0.05).

2.4. Diagnosis parasitik diare kronis pada penderita AIDS

Sebagaimana disebutkan sebelumnya bahwa protozoa intestinal banyak ditemukan dalam faeces pada penderita AIDS dengan diare kronis. Selain dengan menilai gejala dan tanda, diagnosis diare kronis yang dicurigai sebagai akibat infestasi protozoa intestinal secara umum dapat dilakukan dan dapat menghasilkan hasil yang lebih akurat adalah dengan memeriksa sediaan faeces untuk mengidentifikasi bentuk trophozoit dan ookista. Metode yang paling disukai adalah teknik konsentrasi dan pembuatan sediaan permanen dengan trichrom stain untuk pemeriksaan *Entamoeba histolytica*. Namun yang paling sederhana

dan berguna untuk skrining adalah pembuatan sediaan basah dengan menggunakan bahan saline. Sediaan basah yang sederhana ini dapat diwarnai dengan pewarnaan lugol (menggunakan iodine encer) agar terlihat lebih jelas.

Untuk menemukan bentuk trophozoit, tinja sebaiknya segera diperiksa. Waktu yang paling baik adalah di bawah 30 menit. Pada tinja encer dengan gejala klinis yang nyata dapat dijumpai bentuk trophozoit, sedangkan pada *symptomless carrier* dengan tinja yang padat akan dijumpai bentuk kista.

Pemeriksaan yang lebih maju adalah dengan prosedur serologis. Jenis-jenis pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah *Indirect Hemagglutination Assay (IHA)*, *enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)*, dan *Indirect Immunofluorescent (IFA)*.

Untuk *Cryptosporidium parvum*, pertama kali protozoa ini diidentifikasi sebagai pathogen manusia, diagnosis ditegakkan dengan biopsi jaringan intestinal (Keusch, et al., 1995). Kemudian metode pengecatan dikembangkan untuk mendeteksi adanya ookista langsung dari sediaan feses, selain menggunakan pengecatan asam yang dimodifikasi (*modified acid fast staining*) (Ortega, 1993), sebagai cara diagnosis yang paling ekonomis dan umum. Organisme dalam feses juga dapat ditemukan dengan tes apung sukrosa (*sucrose flotation testing*). Darah atau leukosit pada feses jarang ditemukan, dan leukositosis atau eosinophilia tidak umum didapatkan. Immunoglobulin (IgM and IgG) mungkin dapat ditentukan tetapi hal ini tidak cukup membantu diagnosis

pada penderita AIDS. Biopsi usus dapat dilakukan pada kasus-kasus tertentu. Metode diagnosis yang lain adalah DFA, ELISA, dan yang terakhir adalah PCR (*Polymerase Chain Reaction*) (Johnson, 1995).

Pada tahun 1995 suatu tes dikembangkan dengan menggunakan PCR yang mengamplifikasi region 873 bp dari 2359 bp fragmen DNA yang mengkode protein ookista, dan tes ini melaporkan tentang viabilitas ookista (Wagner-Wiening, 1995). PCR tidak membedakan ookista hidup atau mati karena satu minggu setelah sel matipun DNA ookista masih terdeteksi. PCR juga dapat digunakan untuk mendeteksi DNA target dari sporozoit yang dikeluarkan setelah inkubasi pada medium ekskistasi. Prosedur ini cukup adekuat untuk mendeteksi sejumlah kecil ookista yang viabel.

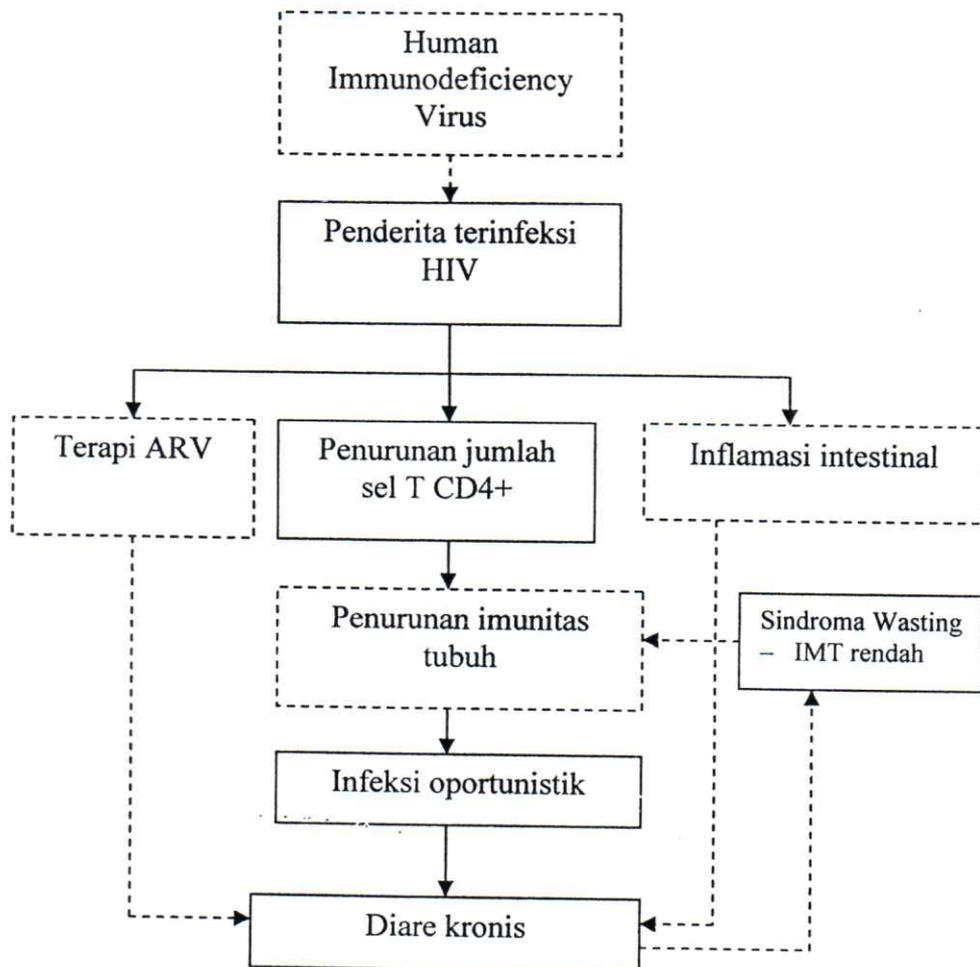
BAB 3
KERANGKA KONSEP

BAB 3

KERANGKA KONSEP

3.1. Kerangka Konseptual Penelitian

Kerangka konseptual untuk penelitian ini dapat digambarkan dalam bentuk skema sebagai berikut :



Gambar 2. Kerangka konsep penelitian

Diare kronik sering muncul sebagai penyulit pada penderita dengan AIDS. Di Indonesia, diare kronik merupakan manifestasi infeksi oportunistik terbanyak kedua setelah TB. Diare kronis pada HIV dapat disebabkan oleh beberapa sebab, termasuk di antaranya adalah adanya infeksi bakteri seperti *Salmonella*, *Shigella*, *Listeria*, *Campylobacter*, atau *Escherichia coli* maupun investasi parasit yang bersifat oportunistik yang tidak umum seperti *Cryptosporidium*, *Microsporidia*, dan *Cytomegalovirus* (CMV).

Pada beberapa kasus, diare dapat merupakan efek samping dari pemberian obat HIV (Anti RetroViral/ARV), di mana pada umumnya diare ini merupakan efek samping dari obat-obatan protease inhibitor seperti nelfinavir. Ritonavir juga berkaitan secara signifikan dengan diare. Diare kronis juga dapat merupakan gejala penyerta dari infeksi HIV terutama selama infeksi primer. Diare pada HIV dapat juga merupakan efek samping pemberian antibiotik yang digunakan untuk terapi diare yang diakibatkan oleh bakteri misalnya antibiotik golongan *macrolide* seperti clarithromycin atau azithromycin.

Pada 15-46% penderita infeksi HIV dengan diare, tidak didapati mikroorganisme penyebabnya. Pada keadaan seperti ini, diare mungkin disebabkan oleh HIV itu sendiri, suatu kondisi yang dinamakan HIV enteropati. Pada beberapa kasus dapat terjadi kerusakan fungsi barrier epitel. Dalam hal ini diduga terdapat kondisi terbuka *tight junction* antara sel-sel epitel yang disebabkan produksi sitokin yang distimulasi HIV, yang menyebabkan diare dengan mekanisme *leak flux*. Mekanisme yang

lain diduga melibatkan malabsorpsi asam empedu, disregulasi sistem imun saluran pencernaan, produksi limfokin lokal serta denervasi anatomis. Selain itu diare yang tidak ditemukan mikroorganisme menyebabkan mungkin disebabkan oleh reaksi obat, intoleransi laktosa, insufisiensi enzim pencernaan, maupun efek sekunder dari pentamidin dan didanosin (DDL) yang boleh jadi menyebabkan malabsorpsi dan steatorrhea (Dieterich, 1999).

Pada stadium akhir infeksi HIV, diare diduga merupakan refleksi perubahan cara penyerapan nutrient oleh usus, dan mungkin merupakan komponen yang penting dari sindroma wasting pada HIV. Reaksi terhadap antigen HIV juga dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas sehingga usus tidak mampu menyerap nutrien, dan ini terlihat dari karakteristik diare yang cair (Michael A, 2000).

Pada diare kronis yang diakibatkan oleh adanya infeksi oportunistik, infeksi protozoa intestinal merupakan infeksi oportunistik yang paling sering dijumpai pada penderita AIDS. Pada suatu studi prospektif yang dilakukan di Thailand yang meneliti etiologi dari diare kronik pada pasien AIDS, dari 45 pasien yang dirawat di RSPI Bamrasnaradura dan diperiksa fesesnya dan juga biopsy. Penyebab definitif ditemukan pada 29 pasien (64,4%), di mana di antara ke 29 pasien ini 7 orang mengandung lebih dari 1 patogen (15,5%). Patogen usus yang paling umum dijumpai adalah protozoa terutama *Cryptosporidium parvum* (20.0%), sedangkan yang lebih jarang dijumpai adalah *Mycobacterium tuberculosis* (17.8%), *Salmonella spp.* (15.5%),

Cytomegalovirus (11.1%), *Mycobacterium avium* intracellulare (6.6%), *Strongyloides stercoralis* (4.4%), *Giardia lamblia* (4.4%), *Cryptococcus neoformans* (2.2%), *Histoplasma capsulatum* (2.2%), *Campylobacter jejunalis* (2.2%), dan *Cyclospora cayetanensis* (2.2%). Dengan demikian, protozoa merupakan parasit intestinal yang merupakan penyebab dengan persentase tertinggi infeksi intestinal pada penderita infeksi HIV di negara-negara maju.

Di antara protozoa tersebut yang paling sering dijumpai adalah *Cryptosporidia* yang menyebabkan kriptosporidiosis, serta *Microsporidia* yang masing-masing kurang lebih merupakan 20% dari semua kasus infeksi oleh protozoa, sedangkan *Giardia lamblia* terdapat pada kurang lebih 4,9% kasus, *Entamoeba histolytica* kurang lebih 2,6% dan *Isoospora belli* kurang lebih pada 1,5% kasus (Sathaporn, 1996).

Pada beberapa penelitian, diketahui terdapat kaitan antara jumlah sel T CD4+ dengan infeksi protozoa intestinal, di mana dalam hal ini diare kronis merupakan gejala klinis yang umum dari infeksi protozoa tersebut. Data-data menunjukkan eratnya kaitan jumlah CD4+ yang rendah dengan diare kronis yang disebabkan oleh protozoa intestinal (Sadraei, 2005). Secara umum, sebagian besar infeksi oportunistik tidak tampak sampai jumlah sel T CD4 turun di bawah 200 sel/mm³ (Wilcox, 1996). Saat ini terdapat konsensus umum bahwa mekanisme yang bertanggungjawab melawan infeksi protozoa tersebut melibatkan peranan IFN- γ . Studi eksperimental terhadap infeksi pada tikus menunjukkan bahwa imunitas host tergantung pada jumlah sel T CD4

yang meningkat dalam limfosit intraepitel usus yang menghasilkan IFN- γ tersebut, di samping peranan IL-12 yang mempunyai kemampuan menginduksi produksi IFN- γ (Urban, 1996).

Secara umum, dalam penelitiannya Sadraei (2005) dalam penelitiannya menemukan bahwa pada penderita infeksi HIV dengan jumlah sel T CD4+ > 500 sel/ μ L, antara 200 – 500 sel/ μ L dan pada pasien AIDS dengan jumlah CD4+ <200 sel/ μ L, rerata diare berturut-turut adalah 14.7, 29.8 dan 56.1%. dari hasil ini jelas bahwa diare berkaitan dengan penderita AIDS secara signifikan dibandingkan dengan kedua kelompok penderita yang lain ($P < 0.0005$).

3.2. Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah sebagai berikut:

“Ada hubungan antara jumlah sel T CD4 dengan kejadian diare kronis pada penderita AIDS di RSUD dr. Soetomo Surabaya”

BAB 4
METODE PENELITIAN

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Rancang Bangun Penelitian

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan rancang bangun *case control* dengan proses *matching* (penyepadanan) untuk mengetahui adanya hubungan antara jumlah sel T CD4+ dengan diare kronis pada penderita AIDS. Rancang bangun ini digunakan mengingat AIDS merupakan penyakit menular yang memiliki masa laten yang panjang sehingga perubahan jumlah sel T CD4+ juga memerlukan waktu yang relatif panjang. Sebagai kelompok kasus adalah penderita AIDS yang mengalami diare kronis yang mana akan dihitung jumlah sel T CD4, kemudian jumlah sel T CD4 tersebut dibandingkan dengan penderita AIDS yang tidak menderita diare kronis, yang ditentukan dengan proses *matching*.

4.2. Populasi, sampel, dan besar sampel

Populasi penelitian adalah penderita AIDS stadium III dan IV yang berusia minimal 20 dan maksimal 40 tahun yang berobat di UPIPI RSUD dr. Soetomo.

4.2.1. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah :

- a. Penderita AIDS stadium III dan IV berusia minimal 20 tahun maksimal 40 yang di rawat inap di RSUD dr. Soetomo dengan keluhan diare lebih dari 2 minggu sebelum masuk Rumah Sakit serta belum diterapi ARV.
- b. Penderita AIDS dengan diare lebih dari 2 minggu yang dirawat jalan di RSUD dr. Soetomo dan belum diterapi ARV.

4.2.2. *Kriteria Eksklusi*

- a. Penderita AIDS stadium III dan IV dengan diare kronis dengan penyakit non –infeksi oportunistik lain yang berat.
- b. Penderita AIDS stadium III dan IV yang menderita diare lebih dari 1 bulan di mana maksimal 1 bulan sebelum diare tersebut telah atau pernah diberikan ARV.
- c. Penderita AIDS stadium III dan IV dengan diare kronis ditambah dengan 1 atau lebih infeksi oportunistik ekstraintestinal lain.

4.2.3. *Estimasi besar sampel*

Sebagai kelompok kasus dalam penelitian ini adalah penderita AIDS yang berobat di UPIPI RSUD dr. Soetomo dan atau penderita yang menjalani rawat inap di UPIPI RSUD dr. Soetomo Surabaya dengan keluhan diare kronis mulai bulan April 2008 hingga bulan Juli 2008. Sedangkan kelompok kontrol diambil dengan perbandingan 1:1 dengan terlebih dahulu memadankan

(*matching*) beberapa variabel yang sama dengan kelompok kasus, yaitu variabel kelompok usia, jenis kelamin, faktor risiko sumber penularan virus HIV, serta apakah penderita telah diterapi dengan ARV atau belum.

Adapun besar sampel yang akan diambil tergantung pada beberapa faktor, yang terdiri dari :

a. *Odds Ratio*

Dalam hal ini merupakan ukuran risiko diare kronis pada penderita AIDS dengan jumlah sel T CD4+ rendah (<200 sel/mm³). Besar Odds Ratio (OR) ini dapat diketahui dari pustaka.

b. $\alpha = 0,05$

Dari tabel dapat ditentukan bahwa $Z_{\alpha/2} : 1,96$

c. $\beta = 0,1$

Dari tabel dapat ditentukan bahwa $Z_{\beta} : 1,28$

d. Rumus yang digunakan

$$n = \frac{[Z_{\alpha/2} + Z_{\beta} \sqrt{P(1-P)}]^2}{(P-1/2)^2}$$

di mana

$$P = \frac{OR}{1 + OR}$$

Pada penelitian yang dilakukan oleh Suresh (2006) dari 470 penderita HIV dan AIDS yang diteliti, terdapat hubungan antara jumlah sel CD4+ <200 sel/mm³ dengan kejadian diare (OR =

7,49 CI 95%; 2, 18-25,78). Dari hasil penelitian tersebut maka pada penelitian ini dapat ditentukan estimasi besar sampel sebagai berikut :

$$n_1 = n_2 = \frac{[1,96 + 1,28 \sqrt{0,88 \times 0,12}]^2}{(0,88 - 0,5)^2}$$

$$n = 13,54 \sim 14$$

Berdasarkan perhitungan di atas maka penderita AIDS yang akan diteliti adalah sebesar 28 orang dengan 14 orang penderita sebagai kelompok kasus dan 14 orang penderita sebagai kelompok kontrol, dan dibulatkan menjadi 30 sampel dengan 15 orang kelompok kasus dan 15 orang kelompok kontrol.

4.2.4. Teknik Pengambilan sampel

Sampel yang akan diteliti sebagai kelompok kasus diambil dengan teknik pengambilan sampel secara *simple random sampling*, sehingga dengan demikian setiap penderita AIDS yang datang dan atau dirawat dengan diare kronis mempunyai peluang yang sama untuk menjadi sampel, sedangkan kelompok kontrol diambil dengan memadankan (*matching*) variabel kelompok usia, jenis kelamin, faktor risiko sumber penularan virus HIV, serta apakah penderita telah diterapi dengan ARV atau belum.

4.3. Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini terdiri atas variabel bebas dan variabel tergantung

4.3.1. Klasifikasi variabel

- a. Variabel bebas : Jumlah sel T CD4+ penderita.
- b. Variabel terikat : kejadian diare kronis

4.3.2. Definisi Operasional variabel

No	Variabel Penelitian	Definisi operasional	Skala data
1.	Diare kronis	Defekasi dengan feses yang tidak berbentuk (<i>unformed stools</i>) atau cair dengan frekwensi lebih dari 3 kali dalam 24 jam yang berlangsung 2 minggu atau lebih. Hasil pengukurannya adalah frekuensi defekasi dan konsistensi faeces : <ol style="list-style-type: none"> 1. Diare kronis 2. bukan diare kronis 	Nominal
2.	Jumlah sel T CD4+	Banyaknya sel limfosit T dengan reseptor CD4+ penderita yang ada dalam satu milimeter kubik yang dihitung menggunakan flow cytometri dengan	Nominal

		satuan sel/mm ³ yang diukur pada saat penelitian. cara pengukurannya adalah dengan pemeriksaan darah penderita	
--	--	---	--

4.4. Bahan Penelitian dan Cara Kerja

4.4.1. Subyek Penelitian

Sebagai subyek penelitian adalah penderita AIDS yang berobat dan atau dirawat inap di UPIPI RSUD dr. Soetomo.

4.4.2. Bahan Penelitian

Serum darah penderita diambil untuk diperiksa jumlah sel limfosit T CD4+. Pemeriksaan dilakukan dengan cara menghitung jumlah sel limfosit T CD4 per mililiter serum darah.

Tinja penderita diambil untuk diperiksa ada tidaknya ookista dari protozoa intestinal dengan menggunakan teknik *floating* dan pengecatan modifikasi tahan asam.

Indeks Massa Tubuh (IMT) dihitung dengan mengukur tinggi badan dan berat badan penderita

4.4.3. Cara pengumpulan data

Data jumlah sel T CD4+ penderita didapat dengan memeriksa darah penderita AIDS. Etiologi parasitologis diare penderita didapat dengan memeriksa feses penderita dengan diare kronis. Data tentang identitas penderita, faktor risiko penularan, keluhan

yang diderita dan lamanya, jenis terapi yang telah terima, serta status antropometrik penderita didapatkan dari rekam medis.

4.4.4. Cara kerja

A. Pemeriksaan jumlah sel T CD4

Jumlah CD4 dihitung menggunakan flow cytometri. Bila tidak tersedia maka dengan cara manual (antibodi monoklonal). Penghitungan jumlah CD4 dilakukan pada evaluasi pertama dan 2-6 minggu kemudian atau setiap 2-4 bulan dengan rata-rata 3 bulan.

Jika hasil tes melaporkan $CD4\% = 34\%$, ini berarti 34 persen dari limfosit adalah sel CD4. Persentasi ini lebih stabil dibandingkan jumlah sel CD4. Angka normal berkisar antara 30-60 persen. Persentase CD4 di bawah 14 persen menunjukkan kerusakan yang parah pada sistem kekebalan tubuh.

B. Pemeriksaan faeces pada penderita diare kronis

Pengecatan cepat untuk trophozoit fekal

Bahan dan reagen :

- a. mikroskop
- b. slide
- c. cat
- d. NaCl 0,85%
- e. Methanol

Cara :

1. Hapusan tipis feses pada slide disiapkan dalam larutan NaCl
2. Setelah hapusan tersebut kering, difiksasi dengan diberi methanol selama 3 menit
3. metanol dibilas
4. Hapusan ditetesi dengan 1 ml stain B yang diencerkan dan diikuti dengan 1 ml stain A yang tidak diencerkan, dan dibiarkan selama 1 menit
5. Slide dibilas dengan air dan dikeringkan
6. Kemudian slide dilihat dengan mikroskop dengan pembesaran 100x

*Pengecatan Eosin untuk pemeriksaan kista dan trophozoit**Bahan dan reagen :*

- a. mikroskop
- b. slide
- c. coverslip
- d. larutan eosin 1%

Cara :

1. Sedikit feses diemulsifikasi dalam 1% larutan eosin pada slide yang bersih, dan disebarakan pada slide dengan ukuran kurang lebih 2 cm x 1 cm.
2. cover slide diletakkan di atas slide dan diletakkan pada meja mikroskop
3. Preparat dilihat di bawah mikroskop dengan pembesaran obyektif 10 – 40 x. Pengecatan eosin akan memperlihatkan latar belakang merah muda

Pemeriksaan spesimen faeces khusus untuk Cryptosporidium parvum

Dengan menggunakan teknik floating dan pengecatan modifikasi tahan asam

Flotasi gula dari sheather

Sukrosa	500 gr
Air	320 mL
Fenol	6,5 gr

Persiapan spesimen faeces (Garcia, 1993)

1. Spesimen faeces yang telah diawetkan dengan formalin 10% (sampai 1 gram faeces dalam 15 mL formalin 10%) diambil dengan pipet sebanyak 1 mL ke dalam tabung tes 16x125 mm

(dianjurkan menggunakan tabung sentrifus 15 mL berbentuk konus dengan bagian atas dapat disekrup untuk mencegah penguapan)

2. Sepuluh mL formalin 10% ditambahkan dan disentrifus selama 2 menit pada 300x G (dapat dengan sentrifus meja)
3. Cairan supernatannya dituangkan.
4. Satu tetes sedimen diletakkan di atas kaca obyek dan dilebarkan sampai terbentuk suatu lapisan tipis, di usahakan sediaan tidak terlalu tebal. Bila spesimen terliha mukoid dapat ditambahkan 10% KOH pada sedimen dan diaduk sampai homogen. Juga dapat ditambahkan satu tetes KOH 10% ditambahkan ke sedimen di dalam tabung, harus dicuci seperti yang diterangkan pada langkah 2. Tanpa menuangkan cairan supernatan dan dengan menggunakan pipet Pasteur, secara hati-hati sebagian dari sedimen dipindahkan dan kaca obyek disiapkan.
5. Gelas obyek diletakkan pada balok panas 70⁰ C selama 10 menit,
6. dilanjutkan dengan pemulasan

Prosedur floating

1. Sebanyak 1-2 mL suspensi faeces dimasukkan dalam tabung sentrifus 12 mL berbentuk konus. Saring dengan 2 lapis kain kasa untuk membuang lendir dan material yang besar.

2. larutan gula sheather ditambahkan sampai tabung $\frac{3}{4}$ penuh, lalu diaduk kuat-kuat dengan aplikator berbentuk bulat
3. tabung diisi sampai penuh dengan larutan gula sheather
4. kaca penutup diletakkan di atas tabung. Pastikan bahwa cairan bersentuhan dengan kaca penutup, lalu disentrifus pada 1000 x g selama 5 sampai 10 menit
5. Kaca penutup diletakkan pada kaca obyek dan periksalah dengan mikroskop fase kontras. Ookista akan melekat pada kaca penutup. Dapat juga terlihat dengan mikroskop lapangan cahaya, tetapi tidak terlalu jelas.

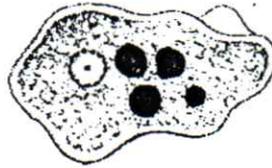
Untuk menghindari pemaparan yang tidak perlu dari bahan faeces yang mungkin mengandung virus HIV dan infeksi patogen lainnya, dianjurkan suatu modifikasi teknik flotasi. Larutan dipertahankan flotasi 1-2 cm di bawah puncak tabung, sentrifus tanpa kaca penutup, lalu ookista dipindahkan dari permukaan ke gelas obyek dengan sonde, kaca penutup diletakkan, dan diperiksa dengan mikroskop fase kontras. Prosedur yang dimodifikasi ini juga cukup sensitif (bahkan dengan mikroskop lapangan cahaya) dan sampel multiple dapat diperiksa dari permukaan film flotasi yang sama.

Metode Modifikasi Pulasan Tahan asam (Garcia, 1983)

1. Kaca obyek diletakkan pada rak pemulasan dan banjiri kaca obyek dengan karbol-fuchsin
2. Dengan hati-hati kaca obyek dipanaskan dengan bunsen (tidak boleh sampai mendidih). Kaca obyek dialihkan dari pemanas bila mulai terlihat uap, lalu dibiarkan terpulas selama 5 menit. Apabila kaca obyek kering, pemulas ditambahkan lagi tanpa pemanasan tambahan
3. Kaca obyek dicuci dengan air keran atau air suling, lalu didekolorisasi dengan larutan asam sulfur 5% selama 30 detik (pulasan yang tebal membutuhkan waktu yang lebih lama), kemudian dicuci dengan air keran atau air suling, dan ditiriskan.
4. Kaca obyek dibanjiri dengan biru metilen "counterstain" selama 1 menit, lalu dicuci dengan air keran atau air suling, ditiriskan dan dibiarkan kering di udara terbuka.

Dengan pulasan tahan asam, organisme cenderung berwarna merah muda sampai merah, tergantung pada penetrasi zat warna, tebalnya sediaan, dan mungkin usia spesimen (lamanya waktu dalam fiksatif).

Latar belakang biasanya berwarna uniform yaitu biru/hijau/dll tergantung counterstain yang digunakan.



Gambar 3. Trophozoit E. histolytica



Gambar 4. Oocista Cryptosporidium parvum

C. Pengukuran Indeks Massa Tubuh

Pengukuran indeks massa tubuh dilakukan dengan mengukur tinggi badan dan dan penderita, kemudian menentukan indeksnya dengan menggunakan rumus :

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat badan (Kg)}}{\text{Tinggi badan (m)}^2}$$

4.5. Lokasi dan Waktu Penelitian

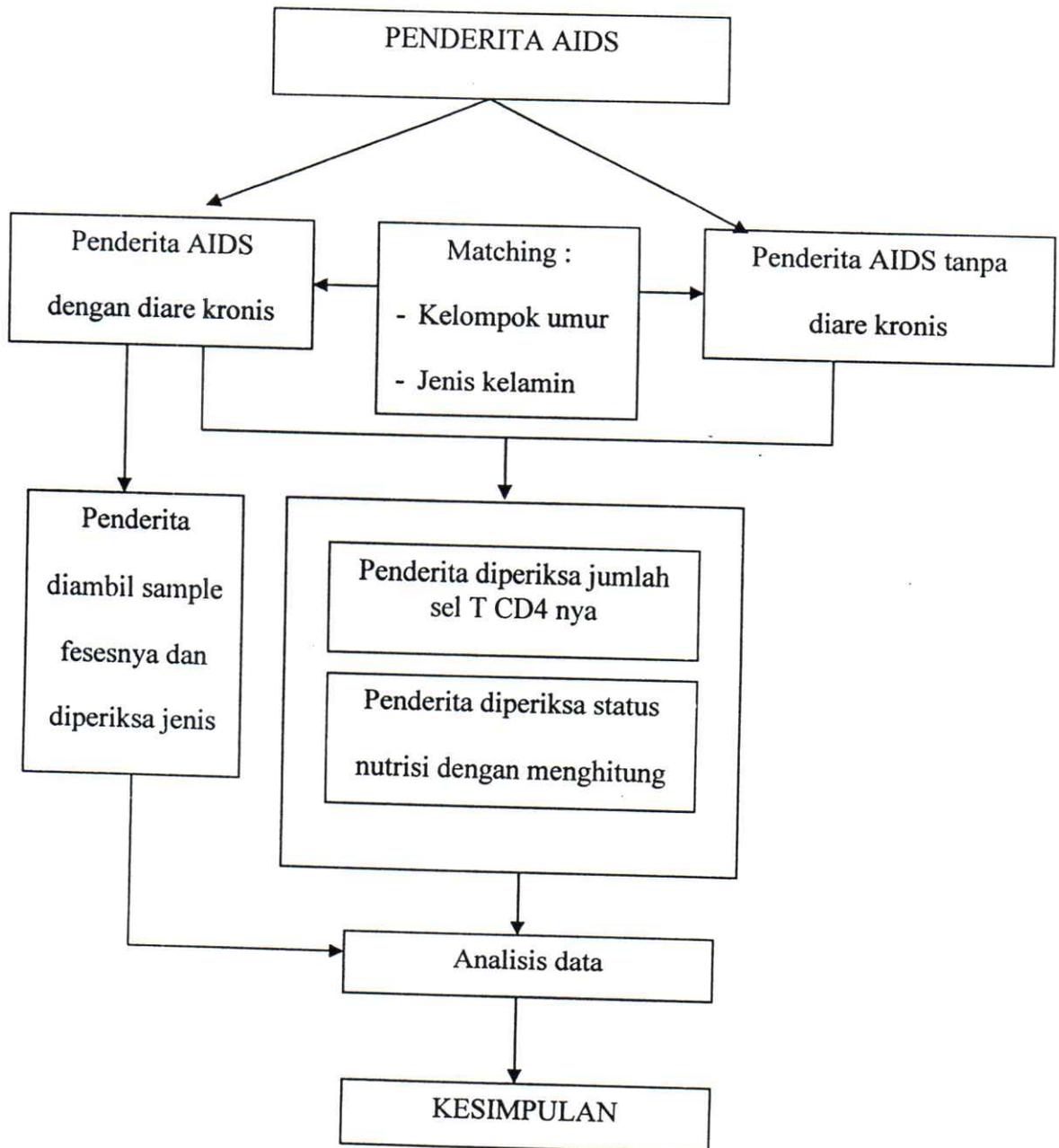
Untuk pengambilan sampel faeces dan sampel darah serta perhitungan jumlah sel T CD4+ dilakukan di UPIPI RSUD dr.

Soetomo Surabaya, sedangkan pemeriksaan spesimen faeces dilakukan di laboratorium parasitologi FK Unair Surabaya. Waktu pelaksanaan mulai bulan April 2008 hingga Juli 2008.

4.6. Analisis Data

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan rancang bangun *case control*, dan analisis data hubungan antara jumlah sel T CD4+ dengan kejadian diare kronis dilakukan dengan menghitung Odds Ratio (OR)-nya, sedangkan analisis statistik dilakukan menggunakan regresi logistik.

4.7. Alur kerja



BAB 5

HASIL PENELITIAN

BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1. Gambaran kasus diare kronis pada penderita AIDS

Dalam tiga bulan selama berlangsungnya penelitian ini yaitu pada bulan Mei hingga Juli 2008 jumlah penderita AIDS stadium III dan IV yang menjalani rawat inap di UPIPI RSU dr. Soetomo Surabaya adalah sebanyak 130 penderita.

Dari jumlah penderita yang dirawat di UPIPI RSU dr. Soetomo selama tiga bulan tersebut, jumlah penderita AIDS dengan keluhan diare kronis adalah sebanyak 23 orang penderita (17,69 %). Adapun infeksi oportunistik lain yang paling sering dijumpai adalah sebagaimana ditunjukkan pada tabel 5.1. berikut ini :

Tabel 5.1. Jumlah Penderita rawat inap AIDS stadium III – IV di UPIPI RSU dr. Soetomo periode Mei – Juli 2008

Jenis Infeksi Oportunistik	Bulan			Jumlah	%
	Mei	Juni	Juli		
Diare kronis	7	10	6	23	17,7
Tb paru	7	7	4	18	13,8
Candidiasis oris	8	8	2	18	13,8
PCP	6	4	2	12	9,2
Sepsis	8	4	-	12	9,2
Meningoenchepalitis	-	3	2	5	3,8
Hepatitis C	1	-	-	1	0,8
Penyulit lain	8	8	25	41	31,7
TOTAL	45	44	41	130	100

Dari tabel tersebut dapat diketahui bahwa dalam tiga bulan penelitian ini proporsi infeksi oportunistik yang paling tinggi di UPIPI RSU dr. Soetomo adalah diare kronis yaitu sebanyak 23 penderita (17,7 %), disusul TB paru dan candidiasis oris masing-masing sebanyak 18 orang (13,9%), dan *Pneumocistic Carinii Pneumonia* (PCP) sebanyak 12 orang (9,2%). Dengan demikian rasio penderita AIDS stadium III dan IV dengan diare kronis dibanding penderita AIDS pada stadium yang sama tetapi tanpa diare kronis dalam tiga bulan penelitian ini adalah sebesar 21,49% sebagaimana terlihat dalam tabel 5.2.

Tabel 5.2. Perbandingan prevalensi Penderita AIDS stadium III dan IV dengan dan tanpa diare kronis periode Mei-Juli 2008

Penderita AIDS	Mei	Juni	Juli	Total	%
Penderita AIDS dengan diare kronis	7	10	6	23	17,7
Penderita AIDS tanpa diare	38	34	35	107	82,3
	45	44	41	130	100

Lebih lanjut, dari pemeriksaan parasitologis yang dilakukan pada 15 orang kelompok kasus atau kelompok penderita AIDS dengan diare kronis dari total 30 orang sampel penelitian ini, terdapat 11 penderita (73,3 %) yang di dalam tinjanya mengandung ookista parasit intestinal sebagaimana ditunjukkan dalam tabel 5.3. berikut.

Tabel 5.3. Hasil pemeriksaan ookista parasit intestinal pada tinja penderita AIDS dengan diare kronis

Penderita	Jumlah	%
Kelompok kasus dengan infestasi parasit	11	73,3
Kelompok kasus tanpa infestasi parasit	4	26,7
Jumlah	15	100

Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan parasitologis terhadap tinja kelompok kontrol sehingga tidak dibandingkan ada tidaknya ookista parasit pada kelompok kasus dan kelompok kontrol.

Dari 11 penderita yang di dalam tinjanya didapatkan ookista parasit, 8 orang (63,6%) di antaranya ditemukan tidak saja ookista *Cryptosporidium parvum* tetapi juga trophozoit *Entamoeba histolytica*. Di samping itu terdapat 1 orang penderita (9 %) yang pada tinjanya ditemukan baik trophozoit *Entamoeba histolytica* dan *Giardia lamblia*. Dua penderita lain pada tinjanya hanya ditemukan ookista *Cryptosporidium parvum* saja. Dengan demikian dari 11 penderita yang ditemukan parasit intestinalnya, 10 orang penderita di antaranya (90,1%) didapatkan ookista *Cryptosporidium parvum* dalam tinjanya.

Tabel 5.4. Parasit yang ditemukan pada penderita AIDS dengan diare kronis

Jenis parasit yang ditemukan							
<i>E. histolytica</i>		<i>Giardia lamblia</i>		<i>Cryptosporidia</i>		> 1 parasit	
8	72,7%	1	6,67%	10	90,1%	9	81,8%

Dengan demikian dalam penelitian ini sebagian besar penderita AIDS dengan diare kronis ditemukan parasit intestinal pada tinjanya.

5.2. Perbandingan rerata CD4+ penderita

Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa rerata jumlah sel T CD4+ seluruh sampel yang meliputi kelompok penderita AIDS dengan diare

kronis atau kelompok kasus dan kelompok penderita AIDS pada stadium yang sama atau kelompok kontrol adalah $59,02 \text{ sel/mm}^3$. Secara umum perbandingan rerata jumlah sel T CD4 penderita AIDS stadium III dan IV dengan diare kronis (kelompok kasus) dan penderita AIDS dalam stadium yang sama namun tanpa keluhan diare kronis (kelompok kontrol) dapat dilihat dalam tabel 5.5. berikut ini.

Tabel 5.5. Rerata jumlah sel T CD4+ pada kelompok kasus dan kelompok kontrol

Penderita AIDS	Rerata CD4+ (sel/mm³)
Kelompok kasus	$24,9 \pm 21,23$
Kelompok kontrol	$93,20 \pm 87,64$

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa rerata jumlah sel T CD4+ penderita AIDS stadium III dan IV dengan diare kronis lebih rendah (25 sel/mm^3) daripada rerata jumlah sel T CD4+ pada penderita yang tidak mengalami diare kronis (93 sel/mm^3). Dengan demikian selisih rata-rata jumlah sel T CD4+ pada penderita AIDS dengan diare dan tanpa diare adalah kurang lebih 69 sel/mm^3 .

Sebagaimana disebutkan sebelumnya pada kelompok kasus tinja penderita diperiksa untuk mengetahui adanya infestasi parasit intestinal yang mungkin ditemukan, dan hasilnya adalah dari 15 penderita kelompok kasus ini terdapat 11 penderita yang mengandung ookista dari parasit intestinal dalam tinjanya atau sebesar 73,3 %, sisanya tidak ditemukan parasit intestinal. Bila dibandingkan jumlah sel T CD4+ antara penderita yang ditemukan parasit intestinalis dan penderita yang tidak ditemukan parasit intestinalis pada

fesesnya maka hasilnya adalah sebagaimana ditunjukkan pada tabel 5.6. berikut.

Tabel 5.6 Rerata jumlah CD4+ pada kelompok kasus

Infestasi parasit	Jumlah Penderita	Rerata CD4+ (sel/mm³)
Dengan infestasi parasit	11	28,3 ± 23,07
Tanpa infestasi parasit	4	18,2 ± 17,2

Dari tabel di atas terlihat bahwa rerata jumlah sel T CD4 kelompok kasus dengan infestasi parasit intestinal sedikit lebih besar dari rerata jumlah sel T CD4 penderita yang tidak ditemukan ookista parasit intestinal dalam fesesnya, namun secara kuantitatif tidak menunjukkan selisih yang cukup besar.

Dari kelompok kontrol dalam penelitian ini dihitung rerata jumlah sel T CD4+ nya berdasarkan jenis infeksi oportunistiknya ataupun adanya penyulit yang lain. Rerata jumlah sel T CD4+ nya berdasarkan jenis infeksi oportunistik atau penyulit lain adalah sebagaimana ditunjukkan dalam tabel 5.7. berikut:

Tabel 5.7. Rerata CD4+ pada kelompok kontrol berdasarkan infeksi oportunistik

Infeksi oportunistik pada kelompok kontrol	Jumlah penderita	Rerata CD4+ (sel/mm³)
Candidiasis oris	6	62,3
Tb paru	5	85,2
Lain-lain	4	483

5.3. Status gizi penderita AIDS dengan dan tanpa diare kronis

Salah satu akibat yang dapat ditimbulkan oleh diare kronis adalah penurunan status gizi. Ukuran status gizi yang digunakan dalam penelitian ini adalah Indeks Massa Tubuh (IMT) berdasarkan kriteria Departemen Kesehatan RI. Berdasarkan kriteria tersebut maka Indeks Massa Tubuh penderita diklasifikasikan sebagai berikut :

- a. kekurangan berat badan berat (IMT <17,0)
- b. kekurangan berat badan ringan (IMT 17-18,5)
- c. normal (IMT >18,5-25,0)
- d. kelebihan berat badan ringan (IMT >25-27)
- e. kelebihan berat badan berat (IMT >27)

Pada tabel 5.8. berikut dapat dilihat perbandingan Indeks Massa Tubuh pada kelompok kasus dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Tabel 5.8. Perbandingan IMT kelompok kasus dengan kelompok kontrol

Indeks Massa Tubuh	Kelompok kasus		Kelompok kontrol	
	Σ	%	Σ	%
< 17	12	80	5	33,3
17 – 18,5	1	6,7	5	33,3
18,5 – 25	2	13,3	5	33,3
25 – 27	-	0	-	0
> 27	-	0	-	0
Jumlah	15	100	15	100

Adapun rerata Indeks Massa Tubuh seluruh sampel 16,94, atau dengan kata lain rata-rata sampel menderita kekurangan berat badan yang berat berdasarkan kriteria Indeks Massa Tubuh Departemen kesehatan RI.

Bila diperinci lebih lanjut sebagaimana terlihat dalam tabel di atas terlihat bahwa sebagian besar kelompok kasus (80%) mengalami kekurangan berat badan yang berat, sedangkan pada kelompok kontrol hanya 33,3% di antaranya yang mengalami kekurangan berat badan yang berat.

Bila ditinjau lebih lanjut Indeks Massa Tubuh rata-rata penderita sebagaimana ditunjukkan pada tabel 5.9. terlihat bahwa Indeks Massa Tubuh rata-rata kelompok kasus lebih rendah (15,47) dibandingkan dengan Indeks Massa tubuh kelompok kontrol (18,39). Dengan kata lain bahwa penderita AIDS dengan diare kronis pada umumnya mempunyai Indeks Massa Tubuh rendah atau mengalami kekurangan berat badan yang berat, sedangkan penderita AIDS tanpa keluhan diare pada umumnya mengalami kekurangan berat badan yang ringan. Secara statistik dengan uji T berpasangan perbedaan rerata Indeks Massa Tubuh kelompok kasus dan kelompok kontrol ini cukup bermakna ($p= 0,027$).

Tabel 5.9. Rerata IMT kelompok kasus dan kelompok kontrol

Penderita AIDS	Rerata IMT
Kelompok kasus	15,4
Kelompok kontrol	18,4

Adapun bila ditinjau dari hubungan dengan kejadian diare kronis pada penderita AIDS ini maka secara umum hubungan antara Indeks Massa Tubuh dengan ada tidaknya kejadian diare kronis pada penderita AIDS stadium III dan IV secara statistik dengan menggunakan uji regresi logistik cukup bermakna ($p= 0,019$).

5.4. Hubungan jumlah sel T CD4+ dengan diare kronis pada penderita AIDS

Sebagaimana ditunjukkan pada tabel 5.5, terdapat perbedaan rerata jumlah sel T CD4+ penderita AIDS stadium III dan IV dengan diare kronis (kelompok kasus) dan tanpa diare kronis (kelompok kontrol). Dengan melihat rerata tersebut dapat dilihat bahwa kelompok kontrol memiliki rerata jumlah sel T CD4+ lebih tinggi dari kelompok kasus, dengan selisih rata-rata 66,27 sel atau dibulatkan 66 sel/mm³.

Dengan adanya perbedaan rerata tersebut maka ada tidaknya hubungan antara jumlah sel T CD4+ dengan kejadian diare kronis pada penderita AIDS stadium III dan IV dalam penelitian ini selanjutnya dianalisis dengan menghitung Odds ratio (OR) ataupun menggunakan uji statistik yaitu uji regresi logistik.

Secara statistik dengan menggunakan uji regresi logistik didapatkan bahwa hubungan antara jumlah sel T CD4+ dengan kejadian diare kronis pada penderita AIDS stadium III dan IV ini cukup bermakna ($p= 0,049$, $OR=1,025; 1,00 - 1,051$).

Cara lain dalam menghitung nilai OR dapat dilakukan dengan terlebih dulu menjadikan variabel jumlah sel T CD4+ sebagai data kategorikal, dengan cara menentukan *cut off point* dari jumlah sel T CD4+ seluruh sampel yang diteliti. Untuk itu rerata (*mean*) jumlah sel T CD4+ seluruh sampel baik kelompok kasus maupun kelompok kontrol ditentukan sebagai *cut off point* nya. Dari hasil penelitian didapatkan bahwa rerata jumlah sel T CD4+ seluruh sampel adalah 59,02 sel/mm³. Selanjutnya variabel jumlah sel T CD4+ dibagi

dalam 2 kategori, yaitu rerata jumlah sel T CD4+ kurang dari 59 sel/mm³ dan rerata jumlah sel T CD4+ lebih dari 59 sel/mm³.

Sebagaimana perhitungan Odds Ratio untuk kelompok berpasangan, maka hasil yang didapatkan akan dihitung berdasarkan tabel 2 X 2 seperti berikut:

A	B
C	D

$$OR = B/C$$

Di mana :

- A : penderita dengan dan tanpa diare kronis yang mempunyai jumlah sel T CD4+ <59 sel/mm³
- B : penderita dengan diare kronis dan jumlah sel T CD4+ <59 sel/mm³ ditambah penderita tanpa diare kronis dengan sel T CD4+ >59 sel/mm³
- C : penderita dengan diare kronis dan jumlah sel T CD4+ >59 sel/mm³ ditambah penderita tanpa diare kronis dengan sel T CD4+ <59 sel/mm³
- D : penderita dengan dan tanpa diare kronis yang mempunyai jumlah sel T CD4+ >59 sel/mm³

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan 15 pasang kelompok kasus dan kontrolnya, setelah masing-masing pasangan disepadankan kelompok umur, jenis kelamin, faktor risiko penularan HIV, serta sama-sama belum mendapat terapi ARV. Selanjutnya dari kelima belas pasangan tersebut, ada 5

pasangan di mana baik kelompok kasus maupun kontrolnya mempunyai jumlah sel T CD4+ di bawah 59 sel/mm³, 8 pasangan di mana kelompok kasusnya mempunyai jumlah sel T CD4+ di bawah 59 sel/mm³ tetapi kelompok kontrolnya mempunyai jumlah sel T CD4+ di atas 59 sel/mm³, dan sepasang kelompok kasus kontrol yang mempunyai jumlah sel T CD4+ di atas 59 sel/mm³. Dengan demikian maka dari penelitian ini diperoleh hasil sebagai berikut :

Tabel 5.10. Perhitungan Odds ratio untuk kelompok kasus kontrol berpasangan

	Kelompok kontrol dengan CD4+ < 59 sel/mm ³	Kelompok kontrol dengan CD4+ > 59 sel/mm ³	Jumlah
Kelompok kasus dengan CD4+ < 59 sel/mm ³	5	8	13
Kelompok kasus dengan CD4+ > 59 sel/mm ³	1	1	2
Jumlah	6	9	15

$$OR = \frac{8}{1} = 8$$

Besar Odds Ratio tersebut menunjukkan hubungan antara jumlah sel T CD4+ dengan kejadian diare kronis di mana dari besar OR tersebut dapat diinterpretasikan bahwa risiko penderita AIDS dengan jumlah CD4+ kurang dari 59 sel/mm³ untuk mengalami diare kronis adalah 8 kali lebih besar dibanding penderita pada stadium yang sama dengan jumlah sel T CD4+ lebih dari 59 sel/mm³.

BAB 6

PEMBAHASAN

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1. Gambaran kasus diare kronis pada penderita AIDS

Dari penelitian yang telah dilakukan terlihat bahwa pada saat ini jumlah Orang dengan HIV dan AIDS (ODHA) semakin meningkat, sehingga jelaslah bahwa peningkatan tersebut tidak saja berlaku secara global tetapi juga termasuk di Indonesia, khususnya di Surabaya. Data dari Komisi Pemberantasan AIDS (KPA) tahun 2008 menunjukkan bahwa pada periode Januari hingga Maret 2008 saja kasus AIDS secara nasional dilaporkan sebanyak 11.868 kasus dari 32 propinsi di Indonesia, sangat meningkat bila dibandingkan dengan angka yang tercatat pada periode yang sama pada tahun sebelumnya yaitu sebesar 8.988 kasus (Komisi Penanggulangan AIDS, 2008). Adapun di RSUD dr. Soetomo Surabaya, di mana sebagai rumah sakit rujukan tentunya adanya peningkatan jumlah penderita infeksi HIV dan AIDS yang berkunjung ke poli HIV di Unit Perawatan Intermediet Penyakit Infeksi (UPIPI) merepresentasikan peningkatan prevalensi penyakit ini di Jawa Timur khususnya di Surabaya. Peneliti mencatat dalam tiga bulan penelitian ini dilaksanakan yaitu mulai bulan Mei hingga Juli 2008 jumlah kunjungan penderita infeksi HIV dan AIDS di poli rawat jalan UPIPI adalah sebanyak 430 kunjungan atau kurang lebih 143 kunjungan per bulannya.

Di antara jumlah penderita tersebut terdapat penderita AIDS stadium III dan IV dengan beberapa infeksi oportunistik atau penyulit yang memerlukan perawatan lebih lanjut di ruang rawat inap, dan dalam tiga bulan

selama berlangsungnya penelitian ini yaitu pada bulan Mei hingga Juli 2008 jumlah penderita AIDS stadium III dan IV yang menjalani rawat inap di UPIPI RSU dr. Soetomo Surabaya tersebut adalah sebanyak 130 penderita.

Dari jumlah penderita yang dirawat di UPIPI RSU dr. Soetomo selama tiga bulan tersebut, jumlah penderita AIDS dengan keluhan diare kronis merupakan proporsi terbanyak, di mana dari 130 orang penderita AIDS yang menjalani rawat inap tersebut sebanyak 23 orang penderita (17,69 %) di antaranya adalah penderita AIDS dengan diare kronis. Setelah itu proporsi infeksi oportunistik yang paling sering dijumpai di UPIPI RSU dr. Soetomo adalah TB paru dan candidiasis oris masing-masing sebanyak 18 orang (13,85%), dan *Pneumocystic carinii pneumonia* (PCP) sebanyak 12 orang (9,2%). Dengan demikian bila dihitung maka proporsi penderita AIDS stadium III dan IV dengan diare kronis terhadap penderita AIDS pada stadium yang sama tetapi tanpa keluhan diare kronis dalam tiga bulan penelitian ini adalah sebesar 21,49%.

Berdasarkan penelitian Nasronudin (2005) infeksi sekunder yang sering terjadi di UPIPI RSU dr. Soetomo adalah tuberkulosis paru, PCP, diare infeksius, hepatitis B dan C, toksoplasmosis, infeksi jamur, meningitis, ensefalitis, dermatitis HIV, dan sinusitis bakterial. Adapun secara umum proporsi infeksi oportunistik pada penderita AIDS di Indonesia berdasarkan data Komisi Penanggulangan AIDS (KPA) tahun 2008 yang terbanyak dilaporkan hingga Maret 2008 adalah TB paru, yang kedua diare kronis, dan yang ketiga adalah kandidiasis oro-faringeal (Komisi Penanggulangan AIDS, 2008). Dengan demikian secara umum tiga jenis infeksi oportunistik yang

terbanyak dijumpai berdasarkan hasil penelitian ini bila dibandingkan dengan data nasional kurang lebih sama yaitu diare kronis, TB paru, dan candidiasis oris, sehingga dapat disimpulkan bahwa secara umum diare kronis memang merupakan masalah yang cukup signifikan pada penderita AIDS.

Adapun diare kronis sendiri sebagaimana telah dibahas pada bab-bab sebelumnya selain dapat diakibatkan oleh efek samping pengobatan maupun dampak primer infeksi HIV pada mukosa intestinal juga dapat merupakan manifestasi dari infeksi oportunistik yang diakibatkan oleh bakteri, virus, jamur, maupun parasit intestinal termasuk protozoa. Berkaitan dengan hal tersebut maka pada penelitian ini peneliti mencoba untuk memeriksa secara parasitologis adanya infestasi protozoa intestinal yang mungkin merupakan etiologi dari diare kronis pada penderita.

Berdasarkan pemeriksaan parasitologis yang dilakukan pada 15 orang kelompok kasus dari total 30 orang sampel penelitian ini, terdapat 11 penderita (73,3 %) yang di dalam tinjanya mengandung parasit intestinal. Dari 11 penderita tersebut, 8 orang (63,6%) di antaranya pada sediaan tinja mereka ditemukan tidak saja ookista *Cryptosporidium parvum* tetapi juga trophozoit *Entamoeba histolytica*. Di samping itu terdapat 1 orang penderita (9 %) yang pada tinjanya ditemukan baik trophozoit *Entamoeba histolytica* maupun *Giardia lamblia*. Dua penderita lain pada tinjanya hanya ditemukan ookista *Cryptosporidium parvum* saja. Dengan demikian dari 11 penderita yang ditemukan parasit intestinalnya, 10 orang penderita di antaranya (90,1%) didapatkan ookista *Cryptosporidium parvum* dalam tinjanya, baik sendiri maupun dengan ookista *Entamoeba histolytica*. Peneliti tidak melakukan

pemeriksaan parasitologis pada kelompok kontrol sehingga tidak dapat dibandingkan keberadaan ookista parasit pada kelompok kasus dan kelompok kontrol. Dengan demikian memang pada penelitian ini belum dapat disimpulkan adanya peranan yang bermakna adanya infestasi parasit intestinal terhadap kejadian diare kronis pada penderita yang bersangkutan. Selain itu peranan agen biologis yang lain belum dapat dijelaskan mengingat pada penelitian ini juga tidak diperiksa ada tidaknya infeksi bakteri pada penderita tersebut.

Namun demikian dari hasil ini setidaknya dapat dilihat bahwa pada penderita AIDS dengan diare kronis infestasi parasit intestinal cukup tinggi. Hal ini sesuai dengan penelitian Farthing (2006) dan Sathaporn (1996) yang menemukan bahwa diare yang diakibatkan oleh karena adanya infestasi protozoa intestinal merupakan manifestasi dari infeksi oportunistik yang paling sering terjadi pada penderita AIDS, di mana beberapa protozoa intestinal seperti *Cryptosporidium parvum* dan *Isospora belli* dikaitkan dengan peningkatan morbiditas di kalangan pasien *immunocompromised*. Demikian juga Junarek (1995) mengatakan bahwa kriptosporidiosis berat dan persisten berasosiasi dengan jumlah CD4 <180 sel/mm³. Sebagai catatan bahwa dari ketiga parasit yang ditemukan yaitu *Cryptosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica*, dan *G.ardia lamblia* ternyata proporsi terbanyak adalah infestasi *Cryptosporidium parvum*.

Sejauh ini dari penelitian ini belum dapat disimpulkan apakah penyebab terbanyak diare kronis pada penderita ini disebabkan oleh infestasi parasit tersebut, mengingat karena keterbatasan dana sehingga tidak dilakukan

pemeriksaan parasitologis yang sama terhadap kelompok kontrol, namun demikian berangkat dari data yang ada tersebut diharapkan pada penelitian-penelitian yang akan datang tinggi rendahnya kontribusi parasit intestinal terhadap kejadian diare kronis khususnya di RSUD dr. Soetomo dapat diteliti lebih jauh.

5.2. Perbandingan rerata jumlah sel T CD4+ penderita

Penelitian ini secara umum menunjukkan adanya perbedaan rerata jumlah sel T CD4+ pada kelompok kasus dan kelompok kontrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata jumlah sel T CD4+ penderita AIDS stadium III dan IV dengan diare kronis (kelompok kasus) lebih rendah (25 sel/mm³) daripada rerata jumlah sel T CD4+ pada penderita yang tidak mengalami diare kronis (kelompok kontrol) (93 sel/mm³). Dengan demikian terdapat perbedaan rerata jumlah sel T CD4+ pada kelompok kasus dan kelompok kontrol sebesar kurang lebih 69 sel/mm³.

Lebih jauh pada penelitian ini juga ingin diketahui apakah rerata jumlah sel T CD4+ antara penderita AIDS dengan diare kronis berbeda dikaitkan dengan ada tidaknya infestasi parasit intestinal. Dari hasil pemeriksaan parasitologis terhadap 15 orang kelompok kasus didapatkan 11 penderita yang dalam tinjanya ditemukan ookista parasit intestinal. Bila dibandingkan jumlah sel T CD4+ antara penderita yang terinfestasi parasit intestinal dan penderita yang tidak terinfestasi tersebut maka hasilnya adalah ada sedikit perbedaan rerata jumlah sel T CD4+ antara penderita yang terinfestasi parasit dengan penderita yang tidak terinfestasi, di mana rerata

jumlah sel T CD4+ pada penderita yang terinfeksi lebih besar ($28,3 \text{ sel/mm}^3$) dibanding rerata jumlah sel T CD4+ penderita yang tidak terinfeksi parasit ($18,2 \text{ sel/mm}^3$). Secara teoretis penderita AIDS yang mengalami infeksi oportunistik termasuk infeksi parasit intestinal akan mempunyai jumlah sel T CD4+ yang lebih rendah dengan penderita yang tidak mengalami infeksi oportunistik, sehingga dengan demikian adanya perbedaan rerata jumlah sel T CD4+ antara kelompok kontrol dengan dan tanpa adanya infeksi parasit intestinal tidak mencerminkan adanya pengaruh dari jumlah sel T CD4+.

Di lain pihak menurut Sadraei (2005) dalam penelitiannya dikatakan bahwa pada penderita AIDS dengan diare dan jumlah $\text{CD4}^+ < 200 \text{ sel}/\mu\text{L}$, infeksi *Cryptosporidium* ditemukan sebesar 56.5% dan merupakan persentase tertinggi dan signifikan secara statistik dibandingkan dengan parasit lain. Pada penelitian yang lain, Dietrich (1999) menemukan bahwa infeksi *Cryptosporidium parvum* dan *Mikrosporidia* dapat menyebabkan diare hingga 20% pada penderita dengan $\text{CD4} < 50 \text{ sel/mm}^3$. Sehingga selaras dengan hal tersebut, dari penelitian ini didapatkan bahwa rerata jumlah sel T CD4+ penderita AIDS dengan diare kronis yang terinfeksi parasit lebih rendah dari 50 sel/mm^3 . Hal ini dapat di naklumi mengingat bahwa secara umum rerata jumlah sel T CD4+ kelompok kasus adalah 25 sel/mm^3 , tanpa memandang apakah penderita tersebut terinfeksi parasit atau tidak. Namun demikian bila dikaji lebih lanjut rerata jumlah sel T CD4+ pada penderita yang terinfeksi parasit lebih tinggi dibanding rerata jumlah sel T CD4+ penderita yang tidak terinfeksi.

Namun dari penelitian ini didapatkan bahwa rerata jumlah sel T CD4+ antara penderita yang terinfeksi dengan penderita yang tidak terinfeksi parasit secara kuantitatif tidak menunjukkan selisih yang cukup besar, sehingga dari penelitian ini belum dapat disimpulkan hubungan antara jumlah sel T CD4+ dengan adanya infeksi parasit. Diharapkan untuk selanjutnya dapat dilakukan penelitian yang lebih mendalam dan melibatkan jumlah sampel yang lebih besar untuk mengkonfirmasi hubungan tersebut.

Dalam penelitian ini pada kelompok kontrol juga dihitung rerata jumlah sel T CD4+ nya berdasarkan jenis infeksi oportunistiknya ataupun adanya penyulit yang lain. Hasilnya menunjukkan bahwa penderita AIDS dengan kandidiasis oris mempunyai rerata jumlah sel T CD4+ yang relatif paling rendah, disusul dengan TB paru. Namun dalam penelitian ini rerata jumlah CD4+ pada penderita AIDS dengan keluhan diare kronis (kelompok kasus) masih yang paling rendah dibandingkan dengan kedua infeksi oportunistik tersebut.

5.3. Status gizi penderita AIDS dengan dan tanpa diare kronis

Salah satu akibat yang dapat ditimbulkan oleh diare kronis adalah penurunan status gizi. Ukuran status gizi yang digunakan dalam penelitian ini adalah Indeks Massa Tubuh (IMT) berdasarkan kriteria Departemen Kesehatan RI. Berdasarkan kriteria tersebut maka Indeks Massa Tubuh penderita diklasifikasikan sebagai berikut :

- a. kekurangan berat badan berat (IMT <17,0)
- b. kekurangan berat badan ringan (IMT 17-18,5)

- c. normal (IMT >18,5-25,0)
- d. kelebihan berat badan ringan (IMT >25-27)
- e. kelebihan berat badan berat (IMT >27)

Berdasarkan kriteria tersebut pada penelitian ini didapatkan bahwa secara umum sebagian besar kelompok kasus (80%) mengalami kekurangan berat badan yang berat, dan kondisi yang sama terjadi pada hanya 33,3% dari kelompok kontrol. Dan bila ditelaah lebih lanjut, Indeks Massa Tubuh rata-rata penderita AIDS dengan diare kronis lebih rendah (15,47) dibandingkan dengan Indeks Massa tubuh penderita AIDS tanpa diare kronis (18,39), sehingga bisa dikatakan bahwa dari penelitian ini didapatkan perbedaan rerata Indeks Massa Tubuh antara penderita AIDS dengan diare kronis dan tanpa diare kronis.

Secara umum hubungan antara Indeks Massa Tubuh dengan ada tidaknya kejadian diare kronis pada penderita AIDS stadium III dan IV secara statistik cukup bermakna ($p= 0,019$). Hal ini selaras dengan penelitian Schwenk (1993) bahwa faktor risiko klinis yang paling penting pada malnutrisi pada penderita AIDS yang direpresentasikan dengan penurunan berat badan adalah anoreksia dan diare.

Kaitan antara status gizi dengan diare kronis pada penderita AIDS ini dapat dipahami secara bidireksional, yaitu bahwa diare kronis sebagai penyebab adanya penurunan status gizi, dan juga sebaliknya bahwa adanya penurunan status gizi dapat menyebabkan penurunan status imun penderita yang memudahkan terjadinya diare kronis pada penderita yang bersangkutan. Karena itulah dalam rangka memahami peranan sel T CD4+ sebagai faktor

yang dapat memodifikasi status imun penderita maka status gizi sedikit banyak dapat menggambarkan hal yang sama. Dalam hal ini terlihat pada tabel 5.8 di mana semakin rendah Indeks Massa Tubuh penderita rerata sel T CD4+ penderita tersebut semakin rendah pula. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa salah satu hal yang secara tidak langsung mendukung adanya kaitan antara jumlah sel T CD4+ dengan kejadian diare kronis pada penderita AIDS adalah kaitan antara status gizi penderita yang cukup bermakna terhadap kejadian diare kronis tersebut.

5.4. Hubungan jumlah sel T CD4+ dengan diare kronis pada penderita AIDS

Sebagaimana ditunjukkan pada tabel 5.5, terdapat perbedaan rerata jumlah sel T CD4+ penderita AIDS stadium III dan IV dengan diare kronis (kelompok kasus) dan tanpa diare kronis (kelompok kontrol). Dengan melihat rerata tersebut dapat dilihat bahwa penderita AIDS yang tidak mengalami diare kronis memiliki rerata jumlah sel T CD4+ lebih tinggi dari penderita dengan diare kronis, dengan selisih rata-rata 66 sel/mm³.

Bila dianalisis lebih lanjut apakah perbedaan rerata tersebut menunjukkan hubungan antara jumlah sel T CD4+ dengan kejadian diare kronis pada penderita AIDS stadium III dan IV dalam penelitian ini, maka dapat dihitung Odds ratio (OR) ataupun menggunakan uji statistik yaitu uji regresi logistik.

Pada bab sebelumnya telah dijelaskan cara untuk menentukan Odds ratio untuk penelitian ini, yaitu Odds ratio pada penelitian *case control*

matching di mana untuk menentukan nilai OR tersebut, terlebih dulu variabel jumlah sel T CD4+ di buat sebagai data kategorikal, dengan cara menentukan *cut off point* dari jumlah sel T CD4+ seluruh sampel yang diteliti. Di sini rerata (*mean*) jumlah sel T CD4+ seluruh sampel baik kelompok kasus maupun kelompok kontrol ditentukan sebagai *cut off point* nya. Dari hasil penelitian didapatkan bahwa rerata jumlah sel T CD4+ seluruh sampel adalah 59,02 sel/mm³, sehingga variabel bebasnya yaitu jumlah sel T CD4+ dibagi dalam 2 kategori, yaitu rerata jumlah sel T CD4+ kurang dari 59 sel/mm³ dan rerata jumlah sel T CD4+ lebih dari 59 sel/mm³.

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa kelompok kasus yang mempunyai jumlah sel T CD4+ kurang dari 59 sel/mm³ sebanyak 14 orang, sedangkan kelompok kontrol dengan jumlah sel T CD4+ kurang dari 59 sel/mm³ sebanyak 8 orang.

Dari hasil perhitungan didapatkan bahwa nilai $OR = 8/1 = 8$, yang artinya bahwa besar Odds Ratio tersebut menunjukkan hubungan antara jumlah sel T CD4+ dengan kejadian diare kronis di mana dari besar OR tersebut dapat diinterpretasikan bahwa risiko penderita AIDS dengan jumlah CD4+ kurang dari 59 sel/mm³ untuk mengalami diare kronis adalah 8 kali lebih besar dibanding penderita pada stadium yang sama dengan jumlah sel T CD4+ lebih dari 59 sel/mm³.

Demikian pula secara statistik dengan menggunakan uji regresi logistik didapatkan bahwa hubungan antara jumlah sel T CD4+ dengan kejadian diare kronis pada penderita AIDS stadium III dan IV ini cukup bermakna ($p= 0,049$). Sehingga dengan demikian penelitian ini menunjukkan

bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah sel T CD4+ dengan kejadian diare kronis pada penderita AIDS yang dirawat di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

Hasil penelitian ini selaras dengan penelitian Dietrich (1999) bahwa secara umum jumlah CD4 yang rendah yang kurang dari 200 sel/mm³, serta penurunan berat badan yang signifikan merupakan faktor-faktor yang harus diperhatikan berkaitan dengan diare kronik. Demikian juga Wisner (2001) menyatakan bahwa penderita AIDS dengan jumlah sel T CD4+ di bawah 200/mm³ seringkali didapati diare cair dan voluminous dengan sindrom *was.ing* sekunder.

Namun demikian patut juga dipertimbangkan bahwa dalam memahami kejadian diare kronis pada penderita AIDS, selain bahwa hal tersebut tidak saja dipengaruhi oleh ada tidaknya agen biologis penyebab yang dapat menginfeksi seorang penderita AIDS dengan status imun yang rendah yang salah satunya direpresentasikan dengan jumlah sel T CD4+ penderita tersebut di mana hal tersebut mendasari penelitian ini, diare kronis pada penderita AIDS dapat juga disebabkan oleh hal-hal lain yang telah dibahas dalam bab-bab sebelumnya, misalnya apakah diare tersebut merupakan efek samping terapi yang diberikan, efek dari infeksi primer HIV, atau ada tidaknya dukungan psikososial yang adekuat. Sehingga dengan demikian maka jumlah sel T CD4+ yang rendah merupakan salah satu faktor risiko saja dari beberapa faktor risiko yang memudahkan seorang penderita AIDS mengalami diare kronis.

BAB 7

PENUTUP

BAB 7

PENUTUP

7.1. Kesimpulan

1. Proporsi penderita AIDS dengan diare kronis di RSUD dr. Soetomo cukup besar, di mana berdasarkan penelitian ini adalah sebesar 17,69 %. Lebih lanjut infeksi oportunistik yang paling sering muncul di RSUD dr. Soetomo Surabaya adalah diare kronis, disusul TB paru dan candidiasis oris masing-masing sebanyak 18 orang penderita (15,78 %) serta PCP sebanyak 10 penderita (8,7%).
2. Sebagian besar atau 11 penderita (73,3%) di antara 15 penderita dengan diare kronis ditemukan parasit intestinal dalam fesesnya, di mana 8 orang (63,6%) di antaranya ditemukan tidak saja ookista *Cryptosporidium parvum* tetapi juga trophozoit *Entamoeba histolytica*. Di samping itu terdapat 1 orang penderita (9 %) yang pada tinjanya ditemukan baik trophozoit *Entamoeba histolytica* dan *Giardia lamblia*. Dua penderita lain pada tinjanya hanya ditemukan ookista *Cryptosporidium parvum* saja. Dengan demikian dari 11 penderita yang ditemukan parasit intestinalnya, 10 orang penderita di antaranya (90,1%) didapatkan ookista *Cryptosporidium parvum* dalam tinjanya.
3. Terdapat perbedaan rerata jumlah sel T CD4+ pada penderita AIDS dengan dan tanpa diare kronis, di mana rerata jumlah CD4+ penderita AIDS stadium III dan IV dengan diare kronis lebih rendah dibanding penderita AIDS stadium yang sama tanpa keluhan diare kronis.

4. Rerata jumlah sel T CD4+ pada penderita AIDS dengan diare kronis baik yang terinfeksi oleh parasit intestinal maupun tidak terinfeksi parasit tidak menunjukkan perbedaan yang besar.
5. Terdapat perbedaan rerata Indeks Massa Tubuh (IMT) penderita AIDS dengan diare kronis dengan penderita tanpa diare kronis pada stadium yang sama yang cukup bermakna.
6. Terdapat hubungan antara jumlah sel T CD4+ dengan kejadian diare kronis pada penderita AIDS stadium III dan IV yang secara statistik cukup bermakna.

7.2. Saran

1. Pemeriksaan jumlah sel T CD4+ pada dasarnya merupakan pemeriksaan yang rutin untuk mengevaluasi perjalanan penyakit penderita infeksi HIV dan AIDS, sehingga seyogyanya dilakukan secara rutin di RSUD dr. Soetomo Surabaya pada semua penderita baru yang positif terinfeksi HIV terutama dengan manifestasi klinis sedang hingga berat.
2. Mengingat bahwa sebagian besar sampel penderita AIDS dengan diare kronis didapati infeksi parasit intestinal, terlepas apakah parasit tersebut merupakan etiologi dari diare kronis tersebut atau bukan, maka diharapkan pada penelitian-penelitian selanjutnya dapat diteliti seberapa jauh kontribusi parasit intestinal tersebut dalam menyebabkan diare kronis pada penderita AIDS.

3. Berkaitan dengan hasil penelitian ini, yaitu bahwa terdapat kecenderungan penderita AIDS dengan jumlah CD4+ yang rendah untuk berkembang menjadi diare kronis, maka perlu dipertimbangkan penatalaksanaan yang adekuat sebagai prevensi atau profilaksis bagi penderita yang bersangkutan sehingga tidak mengalami diare kronis, yang mencakup tidak saja kemoprofilaksis seperti antibiotika tetapi juga asupan diet yang sesuai maupun dukungan psikososial yang adekuat dari keluarga, lingkungan, dan pihak-pihak yang selama ini menaruh perhatian terhadap masalah infeksi HIV dan AIDS.

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

- Anthony MA, Brand LJ, Klein RS, Bernstein LH., 1988, Infectious diarrhea in patients with AIDS, *Dig Dis Sci* 33:1141-46
- Chlebowski KT, Grosvenor MB, Bernhard NH, Morales LS, Bulcavage LM. 1989, Nutritional status, gastrointestinal dysfunction, and survival in patients with AIDS. *Am J Gastroenterol.*; 84:1288-90
- Dieterich DT, Poles MA, Cappell MS, et al., 1999, Gastrointestinal manifestations of HIV disease, including the peritoneum and mesentery. In: Merigan TC, Bartlett JG, Bolognesi D. (eds) *Textbook of AIDS medicine* 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Fartling, Michael JG, 2006, Treatment options for the eradication of intestinal protozoa, *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 436-445
- Fartling MJG, 1993, *Giardiasis as a disease*. In *Giardia: From Molecules to Disease and Beyond*. 15-37 (eds JA Reynoldson et al.) London: CAB International
- Field CJ, Johnson IR, Schley PD, 1995, , Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol* 71: 16-32
- Flanigan, T.P. and Soave, R. ,1993, "Cryptosporidiosis." *Prog Clin Parasitol* ; 1-20
- Garzia, Lynne S., Bruckner, David, 1993, *Diagnostik parasitologi kedokteran*, EGC, Jakarta
- Goldfinger SE, 2004, *Constipation, Diarrhea, and Disturbances of Anorectal Function*, In : Braunwald, E, Isselbacher, K.J, Petersdorf, R.G, Wilson, J.D, Martin, J.B, Fauci AS (Eds) : *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th Ed. McGraw-Hill Book Company, New York
- Goldman, Lee, Ausiello D, 2004, *Cecil's textbook of medicine*, 22th edition, Saunders, Philadelphia
- Graham NM, Munoz A, Bacella H, et al., 1993, Clinical factors associated with weight loss related to infection with human immunodeficiency virus type I in the multicenter AIDS cohort study, *Am J Epidemiol* 137:439-446

- Grunfeld C, Pang M, Shimizu, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR, 1992, Resting Energy expenditure, caloric intake, and short term weight change in HIV infection and AIDS, *Am J Clin Nutr* 55:455-460
- Ilnyckyj A, 2001, *Clinical Evaluation and Management of Acute Infectious Diarrhea in Adult, Gastroenterology Clinics*, Volume 30, No.3, WB Saunders Company
- Jahari, Abas basuni, 1988, Antropometri sebagai indikator status gizi, *Gizi Indonesia* 13:2
- Janoff, E. N., P. S. Mead, J. R. Mead, P. Echeverria, L. Bodhidatta, M. Bhaibulaya, C. R. Sterling, and D. N. Taylor., 1990, Endemic Cryptosporidium and Giardia lamblia infections in a Thai orphanage. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 43:248–256
- Juranek DD, 1991, *Cryptosporidiosis*. In: Strickland GT, editor. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. Originally adapted from the life cycle that appears in Current WL, Garcia LS. Cryptosporidiosis. *Clin Microbiol Rev* ;4:325-58
- Kapembwa MS, Fleming SC, Griffin GE, et al, 1990, Fat absorption and exocrine pancreatic function in HIV infection, *QJ Med* 273:49-56
- Kearney David, 1996 *Chronic Diarrhea. Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology*, Prentice-Hall International, Inc, 14-17
- Keusch, G.T., Hamer, D., Joe, A., Kelley, M., Griffiths, J., and Ward, H. , 1995, Cryptosporidia--who is at risk? *Schweiz Med Wochenschr*
- Komisi Pemberantasan AIDS, 2008, Laporan situasi HIV & AIDS di Indonesia tahun 2008
- Laughon BE, Druckman DA, Vernon A, Quinn TC, Polk BF, Modlin JF, 1988, Prevalence of enteric pathogens in homosexual men with and without acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology*.; 94:984-93
- Li E, Stanley SL, 1996, Amebiasis. *Gastroenterol Clin North Am* 25: 471–492
- Mayer HB, Wanke CA. Diagnostic strategies in HIV infected patients with diarrhea. *AIDS*, 1994;8:1639-1648

- McCallan DC, Noble C, Baldwin C et al, 1993, Patterns of weight loss in stage IV HIV infection, *Proceeding of International Conference on AIDS*, abstract PO-b36-2373
- Michael A. Antony, Lawrence J. Brandt1 , Robert S. Klein Leslie H. Bernstein, 1988, Infectious diarrhea in patients with AIDS, *Journal Digestive Diseases and Sciences Issue Volume 33*.
- Moss AR, Bacchetti P, Osmond D, et al, 1988, Seropositivity for HIV and the development of AIDS-related condition: three year follow up of the San Fransisco General Hospital cohort, *BMJ* 296:745-750
- Nasronudin, 2007, HIV dan AIDS, Pendekatan Biologi Molekuler, klinis, dan social, Airlangga University Press, Surabaya
- Nelson JA, Wiley CA, Reynold kohler, et al, 1988, Human immunodeficiency virus detected in bowel epithelium from patients with gastrointestinal symptoms, *Lancet* 53:259-262
- Orenstein JM, Chiang J, Steinberg W, Smith PD, Rotterdam H, Kotler DP., 1990, Intestinal microsporidiosis as a cause of diarrhea in human immunodeficiency virus-infected patients: a report of 20 cases. *Hum Pathol.*; 21:475-81
- Orenstein JM, 1992, Localization of infection by the microsporidian *Enterocytozoon bienewisi* in the gastrointestinal tract of AIDS patients with diarrhoea. *AIDS* 6: 195-197
- Rogers VD, Kagnoff MF, 1988, Abnormalities of the intestinal immune system in AIDS, *Gastroenterol Clin North AM* 17(3):487-494
- Sardis MA, Volberding PA. (eds) The medical management of AIDS. 5th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1997:185 Savino W, 2002, The thymus gland is a target in malnutrition. *Eur J Clin Nutr* 56: S46-S49
- Sathaporn Manatsathit, 1996, Causes of chronic diarrhea in patients with AIDS in Thailand: A prospective clinical and microbiological study *Journal of Gastroenterology Issue Volume 31, Number 4*
- Sharkey SJ, Sharkey KA, Sutherland LR, 1992, GI/HIV Study Group: Nutritional status and food intake in human immunodeficiency virus infection. *J Acquire Immun Defic Syndr* 5:1091-1098
- Scevola D, Barbarini G, Bottari G, Zambelli A, Franchini A, Oberto L, Marinelli M, 1991, *Prevalence, etiology and management of*

AIDS malnutrition International Conference on AIDS. Int Conf AIDS. 1991 Jun 16-21; 7: 224

- Srinivasan, N. S., Taylor, C. E. & Gordon, A.J.E. ,1968, *Interactions of Nutrition and Infection*, WHO monograph series no. 57 1968 World Health Organization Geneva, Switzerland.
- Stauffer W, Ravdin JL, 2003, *Entamoeba histolytica: an update. Curr Opin Infect Dis* 16: 479-485
- Supriasa, Nyoman, Bakri B., Ibnu Fajar, 2001, *Penilaian Status Gizi*, EGC, Jakarta
- Suresh, Attili, V.S., Gulati, AK, Singh, VP, et al, 2006, Diarrhea, CD4 counts and enteric infections in a hospital - based cohort of HIV-infected patients around Varanasi, India, *BMC Infect dis* 6:39
- Taghli-Kilani, R., L. Sekla, and K. T. Hayglass. 1990, The role of humoral immunity in *Cryptosporidium* spp. infection. Studies with B cell-depleted mice. *J. Immunol.* 145:1571-1576
- Theodos, C. M. , 1998, Innate and cell-mediated immune responses to *Cryptosporidium parvum*. *Adv. Parasitol.* 40:87-119
- Urban, J. F. J., R. Fayer, S. J. Chen, W. C. Gause, M. K. Gately, and F. D. Finkelman. 1996, IL-12 protects immunocompetent and immunodeficient neonatal mice against infection with *Cryptosporidium parvum*. *J. Immunol.* 156:263-268
- Wagner-Wiening, C., and Kimmig, P., 1995, Detection of viable *Cryptosporidium parvum* oocysts by PCR, *Appl Environ Microbiol*, Dec; 61 (12): 4514-6
- Waywa, D , Kongkriengdaj, S , Chaidatch, S., 2001, Protozoan Enteric Infection in AIDS Related Diarrhea in Thailand, *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, Vol.32 (Suppl 2), : 151 - 5
- Wilcox CM, Schwartz DA, Cotsonis G, et al., 1996, Chronic unexplained diarrhea in human immunodeficiency virus: determination of the best diagnostic approach. *Gastroenterology*;110:30-7
- Wilcox CM, Rabeneck L, Friedman S., 1996, Malnutrition and cachexia, chronic diarrhea, and hepatobiliary disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Gastroenterology*;111:1724

WHO expert consultation, 2004, Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies, *The Lancet*,; 157-163

LAMPIRAN

Case Processing Summary

Weighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	30	100,0
	Missing Cases	0	,0
	Total	30	100,0
Deselected Cases		0	,0
	Total	30	100,0

If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Independent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
0	0
tidak diare	1

Block 0: Beginning Block

Classification Table^{a,b}

Observed		Predicted			
		DIARE		Percentage Correct	
		diare	tidak diare		
0	DIARE	diare	0	15	,0
		tidak diare	0	15	100,0
Overall Percentage					50,0

Constant is included in the model.

The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
0 Constant	,000	,365	,000	1	1,000	1,000

Variables not in the Equation

	Score	df	Sig.	
0 Variables	IMT2	7,104	1	,008
Overall Statistics		7,104	1	,008

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

	Chi-square	df	Sig.
1 Step	8,012	1	,005
Block	8,012	1	,005
Model	8,012	1	,005

	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
	33,576	,234	,313

Classification Table^a

Observed		Predicted		Percentage Correct
		DIARE		
		diare	tidak diare	
DIARE	diare	11	4	73,3
	tidak diare	5	10	66,7
Overall Percentage				70,0

The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
IMT2	,419	,178	5,529	1	,019	1,521
Constant	-7,036	2,986	5,552	1	,018	,001

Variable(s) entered on step 1: IMT2.

Case Processing Summary

Weighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	30	100.0
	Missing Cases	0	.0
	Total	30	100.0
Deselected Cases		0	.0
		30	100.0

a. Weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Independent Variable Encoding

Label Value	Internal Value
0	0
diare	1

Step 0: Beginning Block

Iteration History^{a,b,c}

Iteration	-2 Log Likelihood	Coefficients
		Constant
0 1	41.589	.000

a. Constant is included in the model.

b. Initial -2 Log Likelihood: 41.589

c. Estimation terminated at iteration number 1 because parameter estimates changed by less than .001.

Classification Table^{a,b}

Observed		Predicted		
		DIARE		Percentage Correct
		diare	tidak diare	
DIARE	diare	0	15	.0
	tidak diare	0	15	100.0
Overall Percentage				50.0

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is .500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Constant	.000	.365	.000	1	1.000	1.000

Variables not in the Equation

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSEITAS AIRLANGGA

		Score	df	Sig.
0	Variables in the Equation			
	CD4	7.046	1	.008
	Overall Statistics	7.046	1	.008

Step 1: Method = Enter

Iteration History^{a,b,c,d}

Iteration	-2 Log likelihood	Coefficients	
		Constant	CD4
1	33.677	-.813	.014
2	32.677	-1.028	.020
3	32.533	-1.129	.024
4	32.529	-1.151	.025
5	32.529	-1.151	.025

Method: Enter

Constant is included in the model.

Initial -2 Log Likelihood: 41.560

Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than .001.

Omnibus Tests of Model Coefficients

	Chi-square	df	Sig.
1 Step	9.060	1	.003
Block	9.060	1	.003
Model	9.060	1	.003

Model Summary

	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
	32.529	.261	.348

Hosmer and Lemeshow Test

	Chi-square	df	Sig.
	7.419	8	.492

Contingency Table for Hosmer and Lemeshow Test

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSEITAS AIRLANGGA

	DIARE = diare		DIARE = tidak diare		Total
	Observed	Expected	Observed	Expected	
1	3	2.978	1	1.022	4
2	3	2.164	0	.836	3
3	1	2.081	2	.919	3
4	1	1.961	2	1.039	3
5	2	1.798	1	1.202	3
6	3	1.633	0	1.367	3
7	1	1.429	2	1.571	3
8	1	.788	2	2.212	3
9	0	.146	3	2.854	3
10	0	.020	2	1.980	2

Classification Table^a

Observed DIARE		Predicted		
		DIARE		Percentage Correct
diare	tidak diare	diare	tidak diare	
	diare	13	2	86.7
	tidak diare	7	8	53.3
Overall Percentage				70.0

Cut value is .500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
CD4	.025	.013	3.877	1	.049	1.025
Constant	-1.151	.602	3.660	1	.056	.316

Variables in the Equation

	95.0% C.I. for EXP(B)	
	Lower	Upper
CD4	1.000	1.051
Constant		

Variable(s) entered on step 1: CD4.

Correlation Matrix

	Constant	CD4
Constant	1.000	-.711
CD4	-.711	1.000

Step number: 1

No	KEGIATAN	APRIL				MEI				JUNI				JULI			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1.	Seminar dan perbaikan proposal																
2.	Izin dan persiapan penelitian																
3.	Pengambilan sampel																
4.	Analisis data																
5.	Pembahasan																
6.	Seminar hasil penelitian																

LEMBAR PERSETUJUAN (INFORMED CONSENT)

I. Pendahuluan

Saya atas nama dr. M. Atoillah Isfandiari., sedang melakukan suatu penelitian di RSUD dr. Soetomo untuk mengetahui hubungan jumlah sel T CD4+ dengan diare kronis pada penderita AIDS. Secara teori jumlah sel T CD4+ yang rendah mengakibatkan seseorang rentan terhadap infeksi protozoa intestinal yang menyebabkan diare kronis ini, dan bila hal ini terjadi pada penderita AIDS maka akan semakin mempersulit pengobatan.

Untuk menentukan apakah seseorang terinfeksi protozoa intestinal ini salah satunya adalah dengan memeriksa feses atau tinja penderita tersebut, sedangkan untuk mengukur kadar sel T CD4 juga dilakukan dengan pemeriksaan darah. Saya akan meneliti kejadian diare kronis pada 14 orang penderita AIDS stadium III dan IV dan dibandingkan dengan 14 orang penderita AIDS pada stadium yang sama tanpa diare di RSUD dr. Soetomo ini. Selanjutnya Indeks Massa Tubuh kedua kelompok penderita AIDS ini akan diukur dengan mengukur tinggi badan dan berat badannya, serta pemeriksaan feses pada penderita AIDS dengan diare kronis.

II. Tujuan Penelitian

Saya berencana akan memeriksa darah dan tinja penderita AIDS dengan diare kronis serta mengukur berat dan tinggi badannya di Rumah sakit ini. Hal ini bertujuan untuk mengetahui apa sajakah faktor yang berperan dalam kejadian diare kronis, agar selanjutnya dapat membantu kita untuk melakukan pencegahan.

III. Prosedur

Jika bapak/Ibu/saudara setuju ikut ambil bagian, kami akan menanyakan beberapa hal tentang Bapak/Ibu/saudara sendiri, serta bagaimana pola kegiatan

seksual yang biasa atau sering dilakukan sebelum mengalami diare kronis. Hal ini akan berlangsung selama sekitar 5 hingga 10 menit.

Saya juga ingin mengukur berat badan dan tinggi badan Bapak/ibu/saudara dalam rangka menentukan status gizi bapak/ibu/saudara berdasarkan Indeks massa tubuh Bapak/ibu/saudara.

Saya dan beberapa petugas kesehatan akan mengambil 2 -3 mililiter darah dari pembuluh balik/vena dari *fossa cubiti* atau lengan bapak/ibu/saudara. Petugas tersebut pertama-tama akan membersihkan kulit untuk mensterilkannya dan menggunakan suatu jarum steril untuk mendapatkan darah bapak/ibu/saudara. Kami tidak akan menguji darah Bapak/ibu/saudara untuk memeriksa keberadaan penyakit lain. Hal ini akan berlangsung selama sekitar 10 menit.

Semua hasil pemeriksaan akan tetap terjaga kerahasiaannya dan keamanannya sesuai hukum. Bila Bapak/ibu/saudara setuju untuk ikut ambil bagian dalam penelitian ini, tapi tidak ingin darah diambil, maka Bapak/ibu/saudara boleh menolaknya.

IV. Keuntungan

Kami akan memeriksa untuk melihat adanya infeksi protozoa intestinal dan kaitannya dengan status gizi dan jumlah CD4+ Bapak/ibu/saudara. Segala pemeriksaan yang juga bermanfaat bagi bapak/ibu/saudara ini tidak akan dipungut biaya atau gratis.

V. Risiko dan Ketidaknyamanan

Kami selalu memperhatikan kesehatan responden. Oleh karenanya kami ingin membuat Bapak/ibu/saudara menyadari setiap dampak buruk yang mungkin terjadi, dengan pemeriksaan tusukan jarum anda merasakan seperti ada cubitan yang mungkin terasa sakit selama beberapa detik. Jarang sekali ada luka memar yang muncul pada titik dimana darah tersebut diambil. Titik bekas tusukan tersebut biasanya akan hilang dengan sendirinya tanpa ada perawatan. Jumlah darah yang akan kami ambil sangatlah sedikit dan tidak akan berbahaya.

Jika Bapak/ibu/saudara memiliki pertanyaan tentang penelitian ini, anda bebas bertanya kepada saya sekarang atau di lain waktu. Jika di lain waktu mempunyai pertanyaan tentang penelitian ini, anda dapat menghubungi saya, atas nama dr. M. Atoillah Isfandiari, dengan alamat Jalan Balongsaritama selatan IXE/9 Surabaya dengan nomor telepon 031-71053662. Anda juga dapat menghubungi Departemen Hak Asasi Manusia jika anda merasa telah mendapatkan kerugian dari penelitian ini atau jika anda memiliki pertanyaan tentang hak-hak anda sebagai partisipan dari penelitian ini.

Terima kasih banyak atas waktu yang anda berikan, apakah anda berminat untuk bergabung dalam penelitian ini?

Pernyataan partisipan (tanda tangan atau cap jempol dibutuhkan disini) :

Kekurangan-kekurangan di atas telah dijelaskan kepada saya dan saya setuju untuk bergabung.

Tanda tangan peserta : _____ Tanggal : ____ / ____ / ____

Bagi responden yang tidak bisa menuliskan nama mereka :

Pernyataan kesediaan :

Saya menyatakan bahwa partisipan tersebut telah membaca formulir persetujuan yang berhubungan dengan penelitian ini dan bahwa setiap pertanyaan telah dijawab. Partisipan setuju untuk ikut ambil bagian dalam penelitian ini.

Saksi

Tanda tangan saksi : _____ Tanggal : ____ / ____ / ____

dr. M. Atoillah Isfandiari.

Program Pasca Sarjana Ilmu Kedokteran Tropis, Universitas Airlangga, Surabaya