

**KORELASI HITUNG SEL CD4 DENGAN KADAR BILIRUBIN TOTAL
PADA PENDERITA HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) REAKTIF
di RSUD Prof. Dr. SOEKANDAR MOJOSARI**

KARYA TULIS ILMIAH



ULIL AMRI

**KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
BADAN PENGEMBANGAN DAN PEMBERDAYAAN SUMBER DAYA
MANUSIA KESEHATAN
POLITEKNIK KESEHATAN KEMENKES SURABAYA
PROGRAM STUDI D-III ANALIS KESEHATAN
2019**

**KORELASI HITUNG SEL CD4 DENGAN KADAR BILIRUBIN TOTAL
PADA PENDERITA HIV (Human Immunodeficiency Virus) REAKTIF
di RSUD Prof. Dr. SOEKANDAR MOJOSARI**

**Karya Tulis Ilmiah ini diajukan
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh profesi
AHLI MADYA ANALIS KESEHATAN**



**ULIL AMRI
NIM. P27834016004**

**KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
BADAN PENGEMBANGAN DAN PEMBERDAYAAN SUMBER DAYA
MANUSIA KESEHATAN
POLITEKNIK KESEHATAN KEMENKES SURABAYA
PROGRAM STUDI D-III ANALIS KESEHATAN
2019**

LEMBAR PERSETUJUAN

**KORELASI HITUNG SEL CD4 DENGAN KADAR BILIRUBIN TOTAL
PADA PENDERITA HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) REAKTIF
di RSUD Prof. Dr. SOEKANDAR MOJOSARI**

Oleh:

ULIL AMRI
NIM. P27834016004

**Karya Tulis Ilmiah ini telah diperiksa dan disetujui isi serta susunannya
sehingga dapat diajukan pada Sidang Proposal Karya Tulis Ilmiah yang
diselenggarakan oleh Program Studi Diploma 3
Jurusan Analis Kesehatan Politeknik Kesehatan
Kemenkes Surabaya**

Surabaya, Mei 2019

Menyetujui,

Pembimbing I



Suhariyadi, S.Pd, M.Kes
NIP. 19680829 198903 1 003

Pembimbing II



Evy Diah Woelansari S.Si, M.Kes
NIP. 19750121 200003 2 001

Mengetahui,

**Ketua Jurusan Analis Kesehatan
Politeknik Kesehatan Kemenkes Surabaya**



Drs. Edy Haryanto, M.Kes
NIP. 19640316 198302 1 001

LEMBAR PENGESAHAN

KORELASI HITUNG SEL CD4 DENGAN KADAR BILIRUBIN TOTAL
PADA PENDERITA HIV (Human Immunodeficiency Virus) REAKTIF
di RSUD Prof. Dr. SOEKANDAR MOJOSARI

Oleh:
ULIL AMRI
NIM. P27834016004

Karya Tulis Ilmiah ini telah dipertahankan di hadapan
Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Jenjang Pendidikan Tinggi Diploma 3
Jurusan Analis Kesehatan Politeknik Kesehatan Kemenkes Surabaya

Surabaya, Juni 2019

Tim Penguji

Tanda Tangan

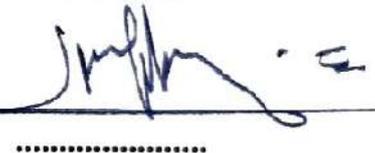
Penguji I : Suhariyadi, S.Pd, M.Kes
NIP. 19680829 198903 1 003



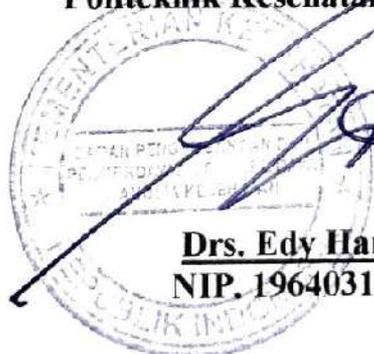
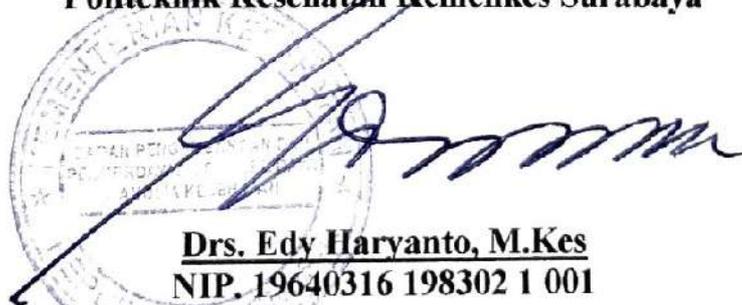
Penguji II : Evy Diah Woelansari S.Si, M.Kes
NIP. 19750121 20000 2 001



Penguji III: Nur Cholis, SKM, M.Kes
NIP. 19540615 197807 1 001



Mengetahui,
Ketua Jurusan Analis Kesehatan
Politeknik Kesehatan Kemenkes Surabaya



Drs. Edy Haryanto, M.Kes
NIP. 19640316 198302 1 001

MOTTO

Menghargai setiap proses demi proses karena setiap perjuangan mempunyai prosesnya masing masing dan selalu ada harapan bagi mereka yang sering berdo'a serta selalu ada jalan bagi mereka yang sering berusaha.”

PERSEMBAHAN

Kupersembahkan Karya Tulis Ilmiah ini untuk keluarga tercinta terkhusus Kedua orang tua yaitu Bapak dan Ibu, serta Kakak saudara, Kakak ipar yang tak henti-hentinya membantu memberikan do'a, hiburan, dukungan dalam pengerjaan Karya Tulis ini. Serta Sahabat dan teman-teman tersayang yang selalu memberi semangat dalam perjuangan menuntut ilmu ini dalam keadaan suka dan duka.

ABSTRACT

Background HIV is a retrovirus that attack the body 's immune system and may be emitted the AIDS (Acquired Immunodeficiency syndrome) which is the final stadium of HIV infection. The Virus is attacking limfosit T CD4 which causes HIV virus. The amount of CD4 cells has been one of prominent indikator to determine the rate of HIV/ AIDS suffers. The amount of CD4 can continue to decline the immune's system as the development of HIV disease. while the long-term ARV healing can lead to interference the function of heart which is intrupting the resi and bilirubin content, with the result that the bilirubin levels in serum increases. **Aim** This research aims to concern on knowing the correlation of counting of CD4 with total bilirubin levels on HIV reactive suffers in RSUD Prof Soekandar Mojosari. **Method** This study conducted by Cross-Sectional study with kuantitative analysis. The amount of CD4 with *flowcytometri* method and Bilirubin Total with *Jendrassik Grof* method . The Data is from 30 samples taken from HIV/AIDS that conduct general control at Prof. Soekandar Mojosari during April until May 2019 and have consuming ARV at minimal 1 years. The Data is analysed by using *Spearman* korelation statistics test. **Results** of Cd4 cells mean is 449 cell/mm^3 and total bilirubin mean is $0,40 \text{ mg/dL}$ and $p (0,347) > \alpha$ **Conclusion** proving that there is no correlation between counting CD 4 cells with the total billirubin levels on the reactive HIV suffers.

Keyword: HIV/AIDS, CD4, Total Billirubin

ABSTRAK

Latar Belakang HIV merupakan retrovirus yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia dan dapat menyebabkan AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) yaitu stadium akhir dari infeksi HIV. Virus ini menyerang limfosit T CD4 yang menjadi tempat melekatnya virus HIV. Jumlah sel CD4 menjadi salah satu indikator penting untuk menilai tingkat kekebalan tubuh penderita HIV/AIDS. Jumlah sel CD4 dapat terus menurun seiring berkembangnya penyakit HIV sementara pengobatan ARV jangka panjang dapat menyebabkan gangguan fungsi hati yaitu gangguan fungsi ekskresi dan konjugasi bilirubin, sehingga kadar bilirubin total dalam serum meningkat. **Tujuan** untuk mengetahui korelasi antara hitung sel CD4 dengan kadar bilirubin total pada penderita HIV di RSUD Prof. Dr. Soekandar Mojosari. **Metode** penelitian ini menggunakan metode analisa kuantitatif dengan studi *Cross-Sectional*. Metode pemeriksaan CD4 menggunakan metode *flowcytometri* dan metode pemeriksaan bilirubin total menggunakan metode *Jendrassik-Grof*. Sampel penelitian sebanyak 30 sampel yang diambil dari penderita HIV/AIDS yang melakukan kontrol rutin di Rumah Sakit Prof. Dr. Soekandar Mojosari mulai bulan Maret sampai dengan Mei 2019 dan telah mengkonsumsi ARV minimal 1 tahun. Data dianalisis menggunakan uji statistik korelasi *Spearman*. **Hasil** didapatkan jumlah sel CD4 dengan rata-rata 449 sel/mm³ dan Kadar Bilirubin Total dengan rata-rata 0,40 mg/dL dan diperoleh nilai $p (0,347) > \alpha$ **Kesimpulan** tidak ada hubungan antara hitung sel CD4 dengan kadar bilirubin total pada penderita HIV reaktif.

Kata kunci : HIV/AIDS, CD4, Bilirubin Total

KATA PENGANTAR

Puji syukur Alhamdulillah kami panjatkan keadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyusun dan menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini dengan judul “Korelasi Hitung Sel CD4 Dengan Kadar Bilirubin Total Pada Penderita HIV (Human Immunodeficiency Virus) reaktif di RSUD Prof. Dr. Soekandar Mojosari ”.

Karya Tulis Ilmiah ini diajukan sebagai salah satu syarat dalam menempuh ujian akhir program DIII Analis Kesehatan Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Surabaya. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, pengarahan, serta dukungan dari berbagai pihak sehingga dapat selesai tepat pada waktunya. Oleh karena itu dengan segala kerendahan hati pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

1. Bapak Drg. Bambang Hadi Sugito, M.Kes selaku Direktur Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Surabaya.
2. Bapak Drs. Edy Haryanto, M.Kes selaku ketua jurusan Analis Kesehatan Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Surabaya.
3. Ibu Suliati, S.Pd, S.Si, M.Kes selaku ketua program studi Diploma III Analis Kesehatan Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Surabaya
4. Bapak Suhariyadi, S.Pd, M.Kes selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan waktu, kesempatan, dukungan, semangat, petunjuk, pengarahan, bimbingan serta motivasi dalam menyusun dan menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.

5. Ibu Evy Diah Woelansari S.Si, M.Kes selaku dosen pembimbing II yang telah banyak memberikan waktu, kesempatan, dukungan, semangat, petunjuk, pengarahan, bimbingan serta motivasi dalam menyusun dan menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
6. Bapak Nur Cholis, SKM, M.Kes selaku dosen penguji III yang telah memberi masukan saran dan kritik dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
7. Ibu Sudjarmini, S.Tr.Kes selaku Koordinator Laboratorium Rumah Sakit Umum Daerah Prof. Dr. Soekandar Mojosari.
8. Bapak Ibu Dosen Politeknik Kesehatan Surabaya Jurusan Analis Kesehatan Surabaya yang telah memberi semangat, pengarahan, petunjuk, dan bimbingan selama kami mengikuti pendidikan.
9. Seluruh rekan seperjuangan dan responden yang telah turut dan bersedia membantu dan meluangkan waktu dalam menyusun dan menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
10. Kepada SUSIMO squad (Nikko, Dayin, Delima, Dian, Puspa, Annisa, Retno, Virgit, Tut, Wwidya, Fenti), Dolan Squad (Hana, hanum), Sahabat Wahyu, Lina, dan Sahabat (Risma, Citra, Andina) yang selalu memberi dukungan, hiburan, dan semangat.
11. Kepada Yuyun rekan yang selalu bersama telah mengalami suka dan duka dalam pembuatan Karya Tulis Ilmiah maupun dalam menempuh bersama selama masa pendidikan ini.
12. Terkhusus lagi kepada keluarga yaitu Bapak Achmad Nuroji, Ibu Ainun Jariyah, Kakak Fikriyah hanum, Kakak Ujang Setiawan dan Adik Belva yang

telah memberi dukungan, hiburan, semangat dan dorongan baik materiil maupun moril serta doa selama mengikuti pendidikan dan menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.

Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat serta menambah wawasan dan pengetahuan bagi rekan-rekan sejawat pada khususnya dan bagi masyarakat pada umumnya.

Surabaya, Mei 2019

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
MOTTO DAN PERSEMBAHAN.....	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
DAFTAR ISTILAH	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Batasan Masalah.....	4
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.4.1 Tujuan Umum	4
1.4.2 Tujuan Khusus	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
1.5.1 Manfaat Teoritis	4
1. Bagi Pembaca	4
2. Bagi Akademis	5
1.5.2 Manfaat Praktis	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan tentang HIV - AIDS	6
2.1.1 Pengertian HIV -AIDS	6
2.1.2 Morfologi dan siklus Hidup HIV	7
2.1.3 Patogenesis dan Infeksi HIV	9
2.1.4 Manifestasi Klinis Infeksi HIV	10
2.1.5 Diagnosis HIV.....	13
2.1.5.1 Tes Serologi	13
2.1.5.2 Tes Virologs.....	14
2.1.6 Penularan HIV - AIDS	15
2.1.7 Pengobatan HIV-AIDS	16
2.1.7.1 Pemberian Antiretroviral (ARV)	16
2.1.7.2 Efek Samping Pengobatan ARV dengan Hati	16
2.2 Tinjauan Tentang Sel CD4.....	17
2.2.1 Sel CD4	17
2.3 Hubungan Gangguan Fungsi Hati Pada Penderita HIV	20
2.4 Tinjauan Tentang Hati	21
2.4.1 Pengertian Hati.....	21
2.4.2 Fungsi Hati	22

2.4.3 Gangguan Faal Hati	23
2.4.4 Fungsi Hati Yang Terkait Dengan Bilirubin	23
2.5 Tinjauan Tentang Bilirubin	24
2.5.1 Pengertian Bilirubin	24
2.5.2 Peningkatan Produksi Bilirubin	25
2.5.3 Jenis Bilirubin	26
2.5.4 Metabolisme Bilirubin	26
BAB 3. METODE PENELITIAN	
3.1 Desain penelitian	29
3.2 Populasi dan Sampel Penelitian	29
3.2.1 Populasi Penelitian	29
3.2.2 Sampel Penelitian	29
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian	30
3.3.1 Waktu Penelitian	30
3.3.2 Tempat Penelitian	30
3.4 Variabel Penelitian	30
3.4.1 Variabel Bebas	30
3.4.2 Variabel Terikat	30
3.4.3 Definisi Operasional Variabel	30
1. Hitung Sel CD4	30
2. Kadar Bilirubin total	30
3.5 Alat dan Bahan Penelitian	31
3.5.1 Alat dan instrumen penelitian	31
3.5.2 Bahan sampel penelitian	31
3.6 Prosedur Penelitian	31
3.6.1 Prosedur Pengambilan darah Vena	31
3.6.2 Persiapan Bahan Uji	32
3.6.3 Pemeriksaan CD4	32
1. Prosedur Kerja	32
3.6.4 Pemeriksaan Bilirubin Total	33
1. Prosedur Kerja	33
3.7 Teknik Analisa data	34
3.8 Kerangka Alur Penelitian	35
BAB 4. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
4.1 Gambaran Lokasi penelitian	36
4.2 Karakteristik Responden	36
4.2.1 Usia Responden	36
4.2.2 Jenis Kelamin	37
4.2.3 Lama Pengobatan ARV	37
4.3 Hasil Penelitian	37
4.4 Analisa Data	40
4.2.1 Uji Kenormalitasan Data	41
4.2.1 Uji Korelasi <i>Rank Spearman</i>	41
4.5 Pembahasan	42

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan	49
5.1 Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Klasifikasi Imunodefisiensi	17
Tabel 2.2	Faktor yang mempengaruhi Bilirubin	25
Tabel 4.1	Distribusi sampel berdasarkan umur	37
Tabel 4.2	Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin	38
Tabel 4.3	Distribusi sampel berdasarkan lama pengobatan ARV	38
Tabel 4.4	Hasil pemeriksaan kadar CD4 dan bilirubin total	39
Tabel 4.5	Pengelompokan jumlah sel CD4 dengan kadar bilirubin	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur HIV.....	7
Gambar 2.2 Grafik hubungan jumlah Hiv dan jumlah CD4	18
Gambar 2.3 Letak dan bagian organ hati	21
Gambar 2.4 Metabolisme bilirubin.....	26
Gambar 3.1 Skema alur penelitian	34
Gambar 4.1 Presentase responden dengan jumlah CD4.....	39
Gambar 4.2 Presentase responden dengan kadar bilirubin total.....	39

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Permohonan Izin Penelitian dari Instansi.....	53
Lampiran 2 Surat Rekomendasi Penelitian dari Balkesbangpol	54
Lampiran 3 Surat Pengantar Penelitian ke Laboratorium	55
Lampiran 4 Pengantar Informed Consent	56
Lampiran 5 Persetujuan Menjadi Responden	57
Lampiran 6 Data Hasil Penelitian	58
Lampiran 7 Dokumentasi Penelitian	59
Lampiran 8 Uji Normalitas Data.....	62
Lampiran 9 Uji Korelasi <i>Rank Spearman</i>	63
Lampiran10 Kartu Bimbingan Karya Tulis Ilmiah.....	64
Lampiran11 Berita Acara Revisi.....	65

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) adalah salah satu virus dari famili retrovirus yang menyerang / menginfeksi sel darah putih yang menyebabkan turunnya kekebalan tubuh manusia. AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) adalah sekumpulan gejala penyakit yang timbul karena defisiensi imun yang berat akibat infeksi HIV, maka orang tersebut sangat mudah terkena berbagai penyakit infeksi (Infeksi oportunistik) yang sering berakibat fatal. AIDS merupakan manifestasi stadium akhir dari infeksi HIV (Depkes, 2016).

HIV memiliki enzim *reverse transcriptase* yang berguna untuk mengkonversi RNA menjadi DNA di dalam inti sel, sehingga virus dapat bereplikasi. HIV menyerang sel-sel yang sangat penting dalam sistem imun manusia dan menyebabkan sistem imun tersebut tidak mampu melawan infeksi virus dan bakteri, yang seharusnya tidak menimbulkan penyakit pada manusia dengan sistem imun yang sehat (Handoko, 2012).

Menurut Laporan Kementerian Kesehatan RI tentang perkembangan HIV/AIDS di Indonesia pada Triwulan IV (dari bulan Oktober sampai dengan Desember tahun 2017), Di Indonesia sejak Januari hingga Desember 2017 HIV sebanyak 48.300 kasus sedangkan AIDS sebanyak 9.280 kasus. Secara kumulatif, provinsi Jawa Timur menempati urutan pertama dari 34 provinsi sebagai wilayah yang melaporkan kasus HIV positif terbanyak di Indonesia, yaitu sebanyak 8.204 dengan HIV positif. Dan AIDS menempati urutan keempat dengan 741 kasus.

Virus HIV menyerang organ-organ sistem kekebalan tubuh manusia seperti T helper atau CD4, makrofag dan sel dendrite. Sehingga jumlah CD4 menurun hingga kurang dari 200 cell/mm³. Infeksi akut HIV akan berlanjut menjadi infeksi laten klinis, selanjutnya timbul gejala infeksi HIV awal dan akhirnya menjadi AIDS yang diidentifikasi dengan pemeriksaan CD4 serta adanya infeksi tertentu atau infeksi oportunistik (Suparni, 2013).

CD4 (*Cluster of Differentiation 4*) merupakan penanda atau reseptor pada permukaan sel limfosit T yang menjadi tempat melekatnya virus HIV. CD4 merupakan bagian yang sangat penting bagi sistem kekebalan tubuh manusia. Jumlah CD4 merupakan petunjuk progresivitas suatu penyakit pada infeksi HIV dan sebagai penentu kapan seseorang dimulainya terapi ARV. Semakin rendah jumlah CD4 semakin besar kerusakan yang diakibatkan oleh virus HIV. Sistem imun yang utuh, jumlah limfosit CD4 berkisar dari 600 sampai 1200 cell/mm³ darah (Suparni, 2013).

Pasien yang terinfeksi HIV dianjurkan untuk melakukan pengobatan dengan terapi antiretroviral (ARV), pemberian terapi ARV bisa membantu meningkatkan jumlah CD4 dan digunakan untuk mengurangi resiko penularan HIV, menghambat perburukan infeksi oportunistik, meningkatkan kualitas hidup penderita HIV, dan menurunkan jumlah virus dalam darah sampai tidak terdeteksi (Depkes, 2014). Kebanyakan obat-obatan, pengobatan ARV juga dapat menimbulkan efek samping seperti sakit kepala, sampai kerusakan pada organ dalam tubuh seperti kerusakan hati. Selain efek samping obat, infeksi oportunistik juga dapat mempengaruhi organ hati. Adanya virus, bakteri dan jamur yang

masuk kedalam tubuh akan menginfeksi melalui aliran darah yang terbawa sampai ke hati sehingga dapat mengakibatkan peradangan hati karena fungsi hati terganggu (Nafi'ah, et al., 2017).

Kerusakan fungsi hati dapat mengakibatkan gangguan pengeluaran bilirubin. Apabila terdapat gangguan fungsi ekskresi bilirubin, maka kadar bilirubin serum total meningkat. Gangguan konjugasi bilirubin diakibatkan karena kekurangan atau tidak adanya enzim glukoronil transferase, misalnya karena obat-obatan. Peningkatan bilirubin terjadi karena kesulitan dalam pengangkutan bilirubin akibatnya bilirubin tidak sempurna dikeluarkan melalui duktus hepaikus karena terjadi retenasi, dengan demikian pemeriksaan bilirubin dapat digunakan sebagai tolak ukur adanya gangguan pada organ hati (Seswoyo, 2016).

Hingga saat ini masih belum ada penelitian yang menjabarkan mengenai korelasi antara hitung sel CD4 dengan kadar bilirubin total pada pasien HIV reaktif di RSUD Prof. Dr. Soekandar Kota Mojokari,. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai korelasi antara hitung sel CD4 dengan kadar bilirubin Total pada penderita HIV.

1.2 Rumusan Masalah

Dari uraian tersebut maka permasalahan yang diangkat adalah :

“Adakah korelasi antara hitung sel CD4 dengan kadar bilirubin Total pada penderita HIV reaktif di RSUD Prof. Dr. Soekandar Kota Mojokari?”

1.3 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Penderita HIV/AIDS yang telah mengkonsumsi obat ARV minimal 1 tahun
2. Parameter dalam penelitian ini hanya terbatas pada jumlah CD4, jumlah bilirubin total

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui korelasi antara hitung sel CD4 dengan kadar bilirubin total pada pasien HIV reaktif di RSUD Prof. Dr. Soekandar Kota Mojosari.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Menghitung sel CD4 pada penderita HIV reaktif
2. Mengukur kadar Bilirubin total pada penderita HIV reaktif
3. Menganalisis hubungan antara hitung sel CD4 dengan kadar bilirubin total pada penderita HIV reaktif

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat teoritis

1. Bagi Pembaca

Menambah pengetahuan dan memberikan informasi mengenai hubungan sel CD4 dengan kadar bilirubin total pada penderita HIV reaktif.

2. Bagi Akademis

Memberikan referensi dan acuan untuk penelitian selanjutnya

1.5.2 Manfaat Praktis

Dapat digunakan sebagai diagnosa atau pemeriksaan tambahan/ pelengkap dalam menilai fungsi hati pada pasien HIV yang sudah mengkonsumsi obat ARV minimal selama satu tahun.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

1.1 Tinjauan Tentang HIV - AIDS

2.1.1 Pengertian HIV - AIDS

HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) adalah retrovirus yang termasuk golongan virus RNA yaitu virus yang menggunakan RNA sebagai molekul pembawa informasi genetik, yang pertama kali ditemukan pada tahun 1983 oleh Luc Montaigner di Perancis. Sebagai retrovirus, HIV memiliki sifat khas karena memiliki enzim *reverse transcriptase* yang memungkinkan virus mengubah informasi genetiknya yang berada dalam RNA kedalam bentuk DNA yang kemudian diintegrasikan kedalam informasi genetik sel limfosit yang diserang (Suparni, 2013). HIV bersifat limfotropik khas dan mempunyai kemampuan untuk merusak sel darah putih spesifik yang disebut limfosit T- Helper atau limfosit pembawa faktor T4 (CD4) (Handoko, 2012).

Virus HIV memanfaatkan mekanisme sel limfosit untuk mengkopi dirinya menjadi virus HIV baru. HIV menyerang sistem imun manusia yang menyerang limfosit T helper yang memiliki reseptor CD4 dipermukaannya. Limfosit T helper berfungsi menghasilkan zat kimia yang berperan sebagai perangsang pertumbuhan dan pembentukan sel- sel lain dalam sistem imun dan pembentukan antibodi sehingga yang terganggu bukan hanya fungsi limfosit T tetapi juga limfosit B, monosit, makrofag dan sebagainya (Depkes, 2006).

HIV dahulu disebut virus limfotropik sel T manusia tipe III(HTLV-III) atau virus limfadenopati (LAV), adalah suatu retrovirus manusia sitopatik dari

famili lentivirus. HIV-1 dan HIV-2 adalah lentivirus sitopatik, dengan HIV -1 menjadi penyebab utama AIDS di seluruh dunia (Price, 2006).

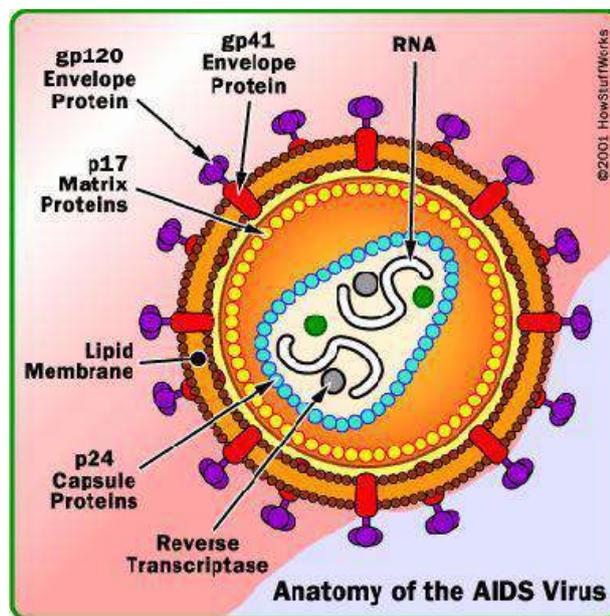
AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan adanya kelainan yang kompleks dari sistem imun seluler tubuh dan menyebabkan pasien menjadi sangat mudah terinfeksi mikroorganisme oportunistik (Handoko, 2012). AIDS dapat didefinisikan sebagai suatu sindrom atau kumpulan gejala penyakit dengan karakteristik defisiensi imun yang berat, dan merupakan manifestasi stadium akhir infeksi HIV. Antibodi HIV positif tidak identik dengan AIDS, karena AIDS harus menunjukkan adanya satu atau lebih gejala penyakit akibat defisiensi sistem imun seluler (Katiandagho, 2015).

AIDS merupakan penyakit menular dalam jangka waktu lama yang berhubungan dengan sistem kekebalan tubuh dan disebabkan oleh infeksi HIV. Hingga kini HIV belum dapat disembuhkan, namun gangguan ini dapat dikontrol dengan terapi obat antiretroviral. Pengembangan dan penggunaan luas ART sebagai pengobatan pilihan di HIV, ARV telah mengubah persepsi penderita HIV-AIDS dari penyakit yang tidak bisa disembuhkan menjadi penyakit yang bisa di kontrol dan telah meningkat secara signifikan kondisi kesehatan penderita HIV positif dapat menunda kematiannya (Kafiar, 2016).

2.1.2 Morfologi dan Siklus Hidup HIV

Virus HIV berbentuk bulat dan terdiri atas bagian inti (core) dan selubung (envelope), memiliki inti berbentuk kerucut yang dikelilingi selubung lipid yang terdiri atas suatu glikoprotein. Glikoprotein mempunyai peran penting pada terjadinya infeksi karena mempunyai afinitas yang tinggi terhadap reseptor

spesifik CD4 sel hospes. Protein inti virus merupakan genom RNA dan enzim yang dapat mengubah RNA menjadi DNA pada waktu bereplikasi, yaitu enzim reverse transcriptase. Membran virus akan melebur dan bergabung dengan membran plasma sel sasaran, dan inti nukleokapsid masuk ke dalam sitoplasma bila terjadi infeksi dan Virus HIV lebih suka menginfeksi sel T-Helper yang selanjutnya akan menimbulkan supresi pada sistem imun (Handoko,2012).



Gambar 2.1 Struktur HIV (Junnisa, 2015).

Ketika virus HIV masuk ke dalam tubuh, glicoprotein atau gp120 terluar pada virus akan melekatkan diri pada reseptor CD4+ atau cluster of defferentiation 4, protein pada limfosit T –helper,monosit, makrofag, sel dendrite dan microglia otak. Glikoprotein terdiri dari dua sub unit gp120 dan gp41, Sub unit gp120 mempunyai afinitas tinggi terhadap reseptor CD4+ dan bertanggungjawab untuk ikatan awal virus pada sel. Perlekatan ini menginduksi perubahan konformasi yang memicu perlekatan kedua pada koreseptor dan sub

unit glikoprotein41 atau gp41 yang mendorong masuknya sekuens gp41 ke dalam membran target yang memfasilitasi fusi virus. Selanjutnya virus yang tidak berselubung akan mempersiapkan untuk mengadakan replikasi. Virus HIV bekerja mundur ,pada transkripsi normal terjadi dari DNA ke RNA tetapi pada virus HIV mentranskripsikan dari RNA ke DNA sehingga disebut retrovirus (Suparni, 2013).

2.1.3 Patogenesis Infeksi HIV

Perjalanan infeksi HIV, jumlah CD4+ dan jumlah virus akan melalui 3 fase,yaitu Fase infeksi akut, Fase infeksi Laten, dan Fase infeksi kronis. Pada Infeksi akut awal ditandai oleh infeksi sel T CD4+ memori yang mengekspresikan *Chemokine* reseptor 5 dalam jaringan limfoid mukosa sehingga mengalami kematian banyak sel yang terinfeksi, setelah sel terinfeksi akan terjadi replikasi yang menghasilkan virus baru dan destruksi jaringan secara terus menerus. Sehingga akan memicu munculnya sindrom infeksi akut dengan gejalademam, limfadenopati, gatal- gatal selama 3-6 minggu setelah terinfeksi. Pada fase ini terjadi penurunan jumlah sel T CD4 karena mulai respon imun.

Pada fase infeksi laten sebagian besar virus terakumulasi di kelenjar limfe dan terjadi replikasi sehingga jarang ditemukan di plasma dan jumlahnya menurun. Meskipun demikian, destruksi sel T dalam jaringan limfoid terus berlangsung sehingga jumlah sel T semakin lama semakin menurun hingga 500-200 sel/mm³ dan pada jaringan limfoid jumlah sel T 90% dari jumlah sel T diseluruh tubuh.Fase ini berlangsung sekitar 8-10 tahun atau 3-13 tahun setelah infeksi HIV. Pada fase ini tidak menunjukkan gejala atau simptom untuk

beberapa tahun yang akan datang tetapi ada beberapa penderita terdapat sarkoma kaposi, herpes simpleks, sinusitis bakterial dan pneumonia tidak terlalu lama.

Selama fase infeksi kronik, didalam kelenjar limfe terjadi replikasi virus yang terus menerus dan mempercepat destruksi sel T CD4 sehingga jumlah sel T dalam darah tepi menurun hingga dibawah $200/\text{mm}^3$. Selanjutnya penyakit semakin progresif dan mencapai fase letal yang disebut AIDS. Penderita semakin rentan terhadap berbagai penyakit infeksi oportunistik atau infeksi sekunder, keganasan dan degenerasi susunan saraf pusat.

Selain ketiga fase tersebut, Setelah terjadi infeksi HIV ada masa "*window periode*" dimana pemeriksaan serologis antibodi HIV menunjukkan hasil negatif, sementara virus sebenarnya telah ada dalam jumlah yang banyak. "*Window periode*" ini sangat penting dan perlu diperhatikan karena pada masa ini pasien sudah potensial menularkan HIV kepada orang lain. Periode ini berlangsung selama 3-12 minggu. Tubuh manusia akan merespon terhadap infeksi HIV dan memproduksi antibodi antara 6-12 minggu setelah infeksi primer (Depkes, 2006).

2.1.4 Manifestasi Klinis Infeksi HIV

Manifestasi klinis infeksi HIV merupakan gejala atau tanda pada tubuh hospes akibat infeksi. Menurut Menurut WHO dan CDC (2002), manifestasi klinis HIV/AIDS pada penderita dewasa berdasarkan stadium klinis yang disertai skala fungsional dan kalisifikasi klinis, yaitu:

1. Stadium klinis I: pada skala I memperlihatkan kondisi asimtomatis (tidak ada penurunan berat badan), dimana klien tetap melakukan aktivitas secara normal maupun disertai adanya *limfadenopati*

presistent generalisata. Tahap ini muncul 6 minggu pertama setelah paparan IV.

2. Stadium klinis II: pada skala II memperlihatkan kondisi asimtomatis (Penurunan berat badan 5-10%) tetapi klien tetap melakukan aktivitas normal, manifestasi *mukokotaneius minor (dermatitis seborrhoic, prurigo*, infeksi jamur pada kuku, *ulserasi mukosa oral berulang, cheilitis angularis)*, herpes *zoster* dalam 5 tahun terakhir, dan ISPA berulang.
3. Stadium III: pada skala III memperlihatkan adanya kelemahan, Terjadi penurunan berat badan > 10%, berbaring di tempat tidur <50% sehari, diare kronis dengan penyebab tidak jelas >1 bulan, demam dengan penyebab yang tidak jelas (*intermitent* atau tetap) >1 bulan, *kandidiasis oral, oral hairy leukoplakia, TB pulmoner* dalam satu tahun terakhir, dan infeksi *bacterial* berat (misal: *pneumonia, piomiositis*).
4. Stadium klinis IV: pada skala IV memperlihatkan kondisi yang sangat lemah, selalu berada ditempat tidur > 50% setiap hari, sistem kekebalan tubuh berkurang sehingga mulai timbul infeksi oportunistik yang serius antara lain, *wasting syndrome* (sesuai yang ditetapkan CDC), *pneumocystis carinii pneumonia (PCP), encephalitis toksoplasmosis*, diare karena *cryptosporidiosis* >1 bulan, *cryptococcosis ekstrapulmoner*, infeksi *virus sitomegalo*, infeksi herpes simpleks >1 bulan, berbagai infeksi jamur berat (*histoplasma*,

coccidioidomycosis), *kandidiasis esophagus*, *trachea* atau *bronkus*, *mikobakteriosis atypical*, *salmonellosis non tifoid* disertai *eptikemia*, *TB ekstrapulmoner*, *limfoma maligna*, *sarcoma Kaposi's ensefalopati* HIV (Muslimin, 2016).

Gejala klinis HIV/AIDS terdiri dari 2 gejala yaitu gejala mayor dan gejala minor.

Gejala mayor:

1. Menurunnya berat badan >10% dalam waktu satu bulan
2. Mengalami diare > dari satu bulan
3. Mengalami demam berkepanjangan
4. Gangguan neurologis dan mengalami penurunan kesadaran

Gejala minor :

1. Mengalami batuk > dari satu bulan
2. Mengalami dermatitis
3. Mengalami herpes zooster
4. Mengalami *candidias orofaringeal*
5. Mengalami herpes simpleks (Padhila, 2018).

Menurut Katiandagho (2015), Manifestasi klinis utama dari penderita AIDS pada umumnya ada dua hal antara lain tumor dan infeksi oportunistik :

1. Manifestasi tumor diantaranya :
 - 1) Sarkoma kaposi ; kanker pada semua bagian kulit dan organ tubuh.
Frekuensi kejadiannya 36-50% biasanya terjadi pada kelompok

homoseksual, dan jarang terjadi pada heteroseksualserta jarang menjadi sebab kematian primer.

1) Limfoma ganas ; terjadi setelah sirkoma kaposi dan menyerang syaraf, dan bertahan kurang lebih 1 tahun.

2. Manifestasi oportunistik diantaranya

1) Manifestasi pada Paru

2) Manifestasi pada Gastrointestinal

Tidak ada nafsu makan, diare kronis, berat badan turun lebih 10% per bulan .

3. Manifestasi neurologis

Sekitar 10% kasus AIDS menunjukkan manifestasi Neurologis, yang biasanya timbul pada fase akhir penyakit. Kelainan syaraf yang umum adalah ensefalitis, meningitis, demensia,mielopati dan neuropari perifer.

2.1.5 Diagnosis HIV

Diagnosis HIV ditegakkan dengan pemeriksaan laboratorium. Tes diagnostik HIV merupakan bagian dari proses klinis untuk menentukan diagnosis.

Tes Jenis pemeriksaan laboratorium HIV dapat berupa:

1.1.5.1 Tes Serologi

Tes serologi terdiri atas tes cepat, tes EIA dan tes Western Blot.

1. Tes cepat

Tes cepat dengan reagen yang sudah dievaluasi oleh institusi yang ditunjuk Kementerian Kesehatan, dapat mendeteksi baik antibodi

terhadap HIV-1 maupun HIV-2. Tes cepat dapat dijalankan pada jumlah sampel yang lebih sedikit dan waktu tunggu untuk mengetahui hasil kurang dari 20 menit bergantung pada jenis tesnya dan dilakukan oleh tenaga medis yang terlatih.

2. Tes *Enzyme Immunoassay (EIA)*

Tes ini mendeteksi antibodi untuk HIV-1 dan HIV-2. Reaksi antigen-antibodi dapat dideteksi dengan perubahan warna.

3. Tes Western Blot

Tes ini merupakan tes antibodi untuk konfirmasi pada kasus yang sulit

1.1.5.2 Tes virologis *Polymerase Chain Reaction (PCR)*

Tes virologis direkomendasikan untuk mendiagnosis anak berumur kurang dari 18 bulan. Tes virologis yang dianjurkan: HIV DNA kualitatif dari darah lengkap atau *Dried Blood Spot (DBS)*, dan HIV RNA kuantitatif dengan menggunakan plasma darah. Bayi yang diketahui terpajan HIV sejak lahir dianjurkan untuk diperiksa dengan tes virologis paling awal pada umur 6 minggu. Pada kasus bayi dengan pemeriksaan virologis pertama hasilnya positif, maka terapi ARV harus segera dimulai; pada saat yang sama dilakukan pengambilan sampel darah kedua untuk pemeriksaan tes virologis kedua.

Tes virologis terdiri atas:

1. HIV DNA kualitatif (EID)

Tes ini digunakan untuk diagnosis pada bayi.

Tes ini mendeteksi keberadaan virus dan tidak bergantung pada keberadaan antibodi HIV

2. HIV RNA kuantitatif

Tes ini untuk memeriksa jumlah virus di dalam darah, dan dapat digunakan untuk pemantauan terapi ARV pada dewasa dan diagnosis pada bayi jika HIV DNA tidak tersedia (Kemenkes, 2014).

2.1.6 Penularan HIV - AIDS

Seseorang dengan HIV positif asimtomatis dapat menularkan virus, adanya penyakit lain seperti *sipilis dan gonorrhoe* dapat meningkatkan resiko penularan virus HIV sekitar seratus kalilebih besar, karena adanya peradangan akan membantu pemindahan virus HIV menembus *barier mukosa* (Suparni, 2013). Terdapat tiga cara penularan HIV/AIDS yaitu yang pertama melalui hubungan seksual baik secara vaginal, oral, maupun anal dengan seorang penderita HIV. Cara penularan ini yang paling sering terjadi, angka kejadian 80-90% dari total kejadian di dunia. Resiko pada seks anal lebih besar dibandingkan seks pervaginaan (Katiandhago, 2015).

Kedua yaitu melalu kontak langsung dengan darah atau produk darah/ jarum suntik. Transfusi darah atau produk darah yang tercemar HIV memiliki resiko yang sangat tinggi yaitu mencapai 90 %. Ditemukan sekitar 3-5% dari total kejadian di dunia. Resiko kejadian mencapai 0,5-1 % dan terdapat 5-10% dari total kejadian di dunia pada pemakaian jarum yang tidak steril atau pemakaian bersama jarum suntik pada pengguna narkoba suntik. Penularan lewat kecelakaan , seperti tertusuk jarum pada petugas kesehatan, resikonya kurang dari 0,5% dan angka kejadian kurang dari 0,1% dari total kejadian di dunia (Padhila, 2018).

Ketiga yaitu terjadinya penularan dari ibu kepada bayinya selama masa perinatal. Baik secara hamil, saat melahirkan, atau setelah melahirkan. Resiko kejadian sekitar 25-40% dan angka kejadian 0,1% dari total kejadian di dunia (Padhila, 2018).

2.1.7 Pengobatan HIV- AIDS

2.1.7.1 Pemberian Antiretroviral (ARV)

Pemberian terapi ARV bisa membantu meningkatkan jumlah CD4 dan digunakan untuk mengurangi resiko penularan HIV, menghambat perburukan infeksi oportunistik, meningkatkan kualitas hidup penderita HIV, dan menurunkan jumlah virus dalam darah sampai tidak terdeteksi (Depkes, 2014).

ARV terdiri dari tiga golongan utama yaitu pertama, penghambat masuknya virus bekerja dengan cara berikatan dengan subunit GP41 selubung glikoprotein sehingga fusi virus ke target sel dihambat. Kedua, penghambat *reverse transcriptase Inhibitor* (RTI), yang terdiri dari tiga bagian yaitu *analog nukleosida* (NRTI), *analog nukleotida* (NtRTI), dan non nukleosida (NNRTI). Ketiga, *protease inhibitor* akan berikatan secara reversible dengan enzim protease yang dapat mengkatalisa pembentukan protein yang dibutuhkan untuk proses akhir dari pematangan virus. Akibatnya virus yang terbentuk tidak masuk dan tidak mampu menginfeksi sel lain (Depkes RI, 2006).

2.1.7.2 Efek Samping Pengobatan ARV dengan Hati

Efek samping pengobatan ARV menurut golongannya yaitu pertama, NRTI dihubungkan dengan degenerasi lemak hepar dan asidosis laktat yang

berhubungan dengan keracunan mitokondrial seluler. Kedua, NNRTI dapat menimbulkan kasus hepar parah yang jarang, golongan nevirapine yang termasuk NNRTI paling banyak menyebabkan hepatitis klinis. Ketiga, PI mempunyai efek samping yang spesifik yaitu tahanan insulin, diabetes mellitus, hyperlipidemia, hepatitis, kerusakan tulang dan pendarahan pada hemophilia (Nafi'ah, et al., 2017).

2.2 Tinjauan Tentang Sel CD4

2.2.1 Sel CD4

CD4 (*Cluster of Differentiation 4*) merupakan reseptor pada permukaan sel limfosit T yang menjadi tempat melekatnya virus HIV dan merupakan bagian yang sangat penting bagi sistem kekebalan tubuh manusia. Jumlah CD4 merupakan petunjuk progresivitas suatu penyakit pada infeksi HIV dan sebagai penentu kapan seseorang dimulai ARV. Jika setelah terinfeksi virus HIV dan belum mendapat terapi ARV, maka jumlah CD4 akan semakin menurun sehingga kekebalan seseorang juga semakin menurun karena jumlah CD4 merupakan sistem kekebalan tubuh seseorang. Semakin rendah jumlah CD4 semakin besar kerusakan yang diakibatkan oleh virus HIV (Suparni, 2013).

Pada sistem imun yang utuh, jumlah limfosit CD4+ berkisar dari 600 sampai 1200/ μl atau mm^3 darah (Price, 2006). Sel CD4 terkena oleh infeksi, sel yang paling banyak terkena adalah limfosit T Helper, deplesi sel T helper pada akhirnya menciptakan defisiensi imun berat yang khas yang terkait dengan infeksi HIV. Produksi antibodi terhadap banyak antigen menjadi terganggu karena tidak adanya bantuan sel T dalam mengirimkan sinyal ke sel B, imunitas yang

diperantarai oleh sel juga terganggu oleh kurangnya sel T helper dan sitokin yang disekresikannya dalam mengarahkan respon imun (Olson, 2016).

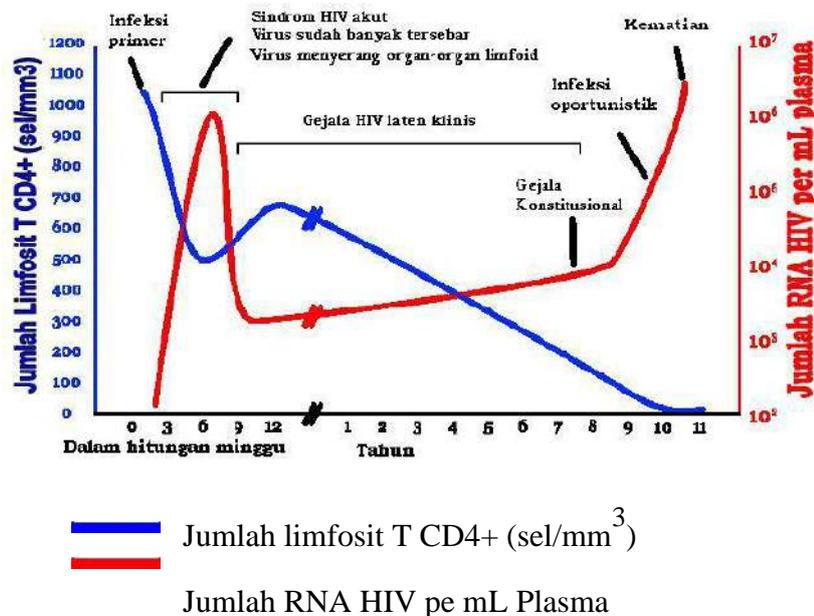
Tabel 2.1 Klasifikasi Imunodefisiensi (Depkes, 2014).
Klasifikasi WHO tentang imunodefisiensi HIV menggunakan CD4

Imunodefisiensi	Jumlah CD4 menurut umur			
	< 11 bulan (%)	12-35 bulan (%)	36-59 bulan (%)	> 5 tahun – dewasa (sel/mm ³)
Tidak ada	> 35	> 30	> 25	> 500
Ringan	30 – 35	25 – 30	20 – 25	350–499
Sedang	25 – 30	20–25	15–20	200–349
Berat	<25	<20	<15	<200 atau <15%

Virus Hiv memakai sel CD4 untuk replikasi, reseptor CD4 dipakai oleh HIV untuk mengikat pada sel target seperti kunci dan anak kunci. Untuk bisa masuk ke sel target, gp120 HIV perlu berikatan dengan reseptor CD4. Reseptor CD4 ini terdapat pada permukaan limfosit T, monosit makrofag, Langerhan's sel dendrite, astrosit, microglia dan untuk masuk ke sel HIV memerlukan chemokine receptor yaitu CXCR4 dan CCR5. Ketika virus HIV mengikat diri pada sel CD4 Hiv membuat sel tersebut menjadi "Pabrik HIV" virus HIV miliaran dibuat dan akhirnya sel CD4 dibunuh karena virus yang baru terbentuk akan menyerang CD4 (sel darah putih) lainnya, Sehingga dalam proses ini virus HIV merusak dan dapat mematikan sel sel CD4 (Katiandhago, 2015).

Limfosit T CD4 memegang peranan penting dalam sistem imunitas tubuh, diantaranya adalah membantu limfosit B membentuk antibodi, memicu makrofag meningkatkan aktivitas antimikrobal, merekrut netrofil, eosinofil dan basofil ke

sumber infeksi dan inflamasi, serta memperantai produksi sitokin dan kemokin untuk mengatur sistem respon imun. Limfosit T CD4 terjadi terutama pada infeksi akut, kemudian jumlahnya berangsur-angsur menurun sejalan dengan perjalanan infeksi HIV yang cenderung berlangsung progresif (Cahyady, 2014).



Gambar 2.2 Grafik hubungan antara jumlah HIV dan jumlah CD4+ pada rata-rata infeksi HIV yang tidak ditangani (Junnisa, 2015).

CD4 adalah parameter terbaik untuk mengukur imunodefisiensi. Jika digunakan bersamaan dengan penilaian klinis, CD4 dapat menjadi petunjuk dini progresivitas penyakit karena jumlah CD4 menurun lebih dahulu dibandingkan kondisi klinis. Pemantauan CD4 dapat digunakan untuk memulai pemberian ARV atau penggantian obat. Jumlah CD4 dapat berfluktuasi menurut individu dan penyakit yang dideritanya. Bila mungkin harus ada 2 kali hasil pemeriksaan CD4 di bawah ambang batas sebelum ARV dimulai (Depkes, 2014).

2.3 Hubungan Gangguan Fungsi Hati Pada Penderita HIV

HIV berkembang membutuhkan waktu yang lama, dari saat mulai terinfeksi sampai dengan tahap AIDS (10-15 tahun) tergantung pada kemampuan sistem kekebalan tubuh dalam menghambat laju replikasi. Pada awalnya sistem kekebalan tubuh bekerja dengan normal dan sangat baik, namun karena mutasi HIV yang terus-menerus menyebabkan sistem kekebalan tubuh menurun (Nafi'ah, et al., 2017). Replikasi virus HIV baik secara langsung maupun tidak langsung menyebabkan dampak gangguan organ hati, ginjal dan tulang (Neuhaus J, 2010).

Tanpa adanya pengobatan, virus HIV secara bertahap dapat menghancurkan sistem kekebalan tubuh dan dapat menyebabkan AIDS. Seseorang yang terinfeksi HIV dianjurkan untuk melakukan pengobatan dengan terapi antiretroviral (ARV), terapi ARV untuk mengurangi resiko penularan HIV, menghambat perburukan infeksi oportunistik, meningkatkan kualitas hidup penderita HIV, dan menurunkan jumlah virus dalam darah sampai tidak terdeteksi (Depkes, 2014).

Terapi ARV efektif dalam menurunkan infeksi HIV, tetapi diperlukan tingkat kepatuhan yang tinggi untuk mendapatkan keberhasilan terapi dan mencegah resistensi yang terjadi (Mahardining, 2010). Menurut Laporan UNAIDS dalam Yuliandra, et al., (2017), Presentase penggunaan obat antiretroviral di kalangan penderita HIV/AIDS meningkat dari tahun ke tahun.

Pengobatan ARV ini memiliki tingkat keberhasilan yang menjanjikan. Disamping itu kebanyakan obat-obatan, obat antiretrovirus juga dapat

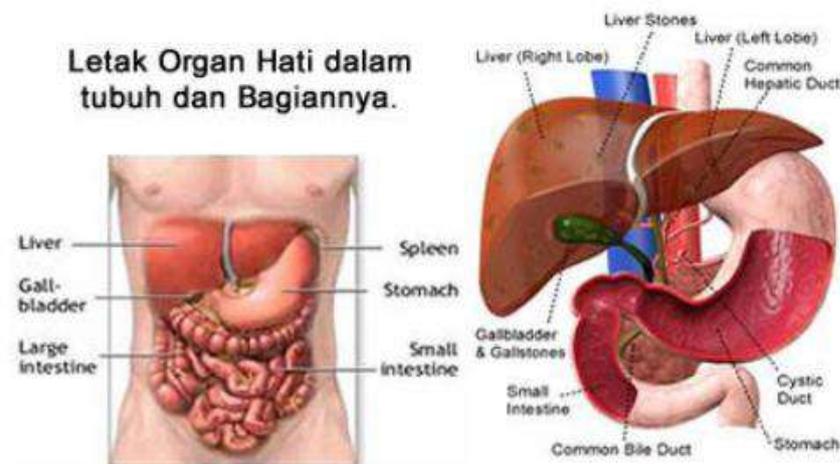
menimbulkan efek samping seperti sakit kepala, sampai kerusakan pada organ dalam tubuh seperti kerusakan hati (Nafi'ah, et al., 2017).

2.4 Tinjauan Tentang Hati

2.4.1 Pengertian Hati

Hepar atau hati adalah kelenjar terbesar ditubuh. Letaknya sebagian besar di regio hipokondria, epigastrika dan sebagian kecil di hipokondrika sinistra. Bentuknya menyerupai pahat yang menghadap ke kiri. Beratnya pada pria dewasa antara 1,41,6 kg (1/36 berat badan), sedangkan pada wanita dewasa antara 1,21,4 kg. Ukuran hepar normal pada dewasa : panjang kanan-kiri =15 cm, tinggi bagian yang paling kanan (ukuran *superior-inferior*)=15-17 cm, tebal (ukuran *anteroposterior*) setinggi ren dekstra : 12-15 cm. Warna permukaan hati adalah coklat kemerahan. Konsistensinya padat kenyal. Hepar mempunyai 5 permukaan, yaitu fasies superior, fasies dekstra, fasies anterior, fasies posterior, dan fasies inferior (Sulaiman,et al., 2012).

Hati terdiri dari dua jenis sel utama : hepatosit yang aktif secara metabolis dan berasal dari epitel, dan sel kupfer yang bersifat fagositik dan merupakan bagian dari sistem retikuloendotel. Terdapat tiga kategorik utama aktivitashati : sintesis, proses ekskretorik, dan fungsi penyimpanan. Pemeriksaan sistem empedu meliputi pengukuran konsentrasi bilirubin dan metabolitnya dalam serum dan urine, evaluasi aktivitas sekretorik sel hati, dan pengukuran produk yang mencerminkan kelainan aktivitas duktus (Sacher,et al., 2004).



Gambar 2.3 Letak dan bagian organ hati (Seswoyo, 2016).

2.4.2 Fungsi Hati

Pertama Hati berfungsi sebagai tempat pembentukan dan ekskresi empedu yaitu metabolisme garam dan metabolisme pigmen empedu. Garam empedu berfungsi sebagai absorpsi lemak, pencernaan, dan vitamin yang telah larut dalam lemak di dalam usus. Bilirubin dan pigmen empedu merupakan hasil akhir metabolisme dari penghancuran sel darah merah tua. Bilirubin dikonjugasi di dalam hati dan diekskresikan dalam empedu. Selain itu Hati juga berfungsi sebagai metabolisme karbohidrat pada proses glikogenesis, glikogenolisis, glukoneogenesis). Karbohidrat disimpan di dalam hati sebagai glikogen. Peran hati sangat penting dalam menyediakan energi dan mempertahankan kadar glukosa darah normal. Hati juga berfungsi sebagai metabolisme vitamin yang disimpan dihati khususnya vitamin A, D, E, K dan juga berfungsi sebagai metabolisme protein yang meliputi sintesis protein, pembentukan urea dan penyimpanan protein yang berupa asam amino. Hati juga berfungsi sebagai

detoksikasi tubuh, terjadi pada proses reduksi, oksidasi, metilasi, esterifikasi dan konjugasi terhadap berbagai bahan seperti zat racun, obat over dosis, juga sebagai metabolisme lemak dan metabolisme steroid (Nafi'ah, et al., 2017).

2.4.3 Gangguan Faal Hati

Hati mempunyai multifungsi yang berkaitan dengan metabolisme karbohidrat, protein, lemak dan vitamin. Maka gangguan faal hati dapat disebabkan oleh kelainan :

1. Prehepatik misalnya pada anemia hemolitik, pada kelainan ini faal hati pada umumnya normal kecuali bilirubin.
2. Intrahepatik atau hepatoseluler misalnya pada hepatitis, sirosis dan karsinoma hepatis. Tes faal hati pada keadaan ini umumnya ditandai dengan peninggian enzim SGOT, SGPT, ALP, GGT, protein abnormal, bilirubin dapat bervariasi.
3. Post hepatic atau obstruksi karena batu empedu dan tumor. Dalam keadaan ini bilirubin dan alkali fosfatase meninggi, SGOT dan SGPT dapat meninggi (Zunaidi, 2011).

2.4.4 Fungsi Hati Yang Terkait Dengan Bilirubin

Menurut Panil Z (2008), Gangguan faal hati dapat disebabkan oleh Anemia hemolitik, pada keadaan ini umumnya normal kecuali bilirubin. Tumor dan batu empedu pada keadaan ini bilirubin dan alkali fosfatase meninggi, SGOT dan SGPT dapat meninggi selain itu pada hepatitis, karsinoma dan sirosis SGOT,SGPT meninggi, protein abnormal, dan bilirubin dapat bervariasi (Seswoyo, 2016).

2.5 Tinjauan Tentang Bilirubin

2.5.1 Pengertian Bilirubin

Bilirubin merupakan produk utama dari penguraian sel darah merah tua. Bilirubin merupakan suatu senyawa tetrapireol yang dapat larut dalam air maupun lemak yang berasal dari pemecahan enzimatis gugus heme dari berbagai heme protein seluruh tubuh. Sebagian besar bilirubin terbentuk dari proses katabolik hemoglobin, dalam proses penghancuran eritrosit oleh RES di limpa, dan sumsum tulang. Selain itu sebagian kecil bilirubin berasal dari sumber lain yaitu non heme porfirin, prekursor pirol dan lisis eritrosit muda (Gupita, 2016).

Meskipun berasal dari hemoglobin, bilirubin tidak mengandung zat besi. Bilirubin yang baru terbentuk larut dalam lemak. Di dalam plasma darah bilirubin berikatan dengan albumin. Karena terbentuk secara normal dari penghancuran sel darah merah maka proses metabolisme dan sekresi bilirubin dapat berlangsung secara terus menerus (Sulaiman et al., 2012).

Menurut Kosasih, E.N. (2008), Hati yang semakin rusak mengakibatkan bilirubin total meningkat, sebagian dari bilirubin total akan termetabolisme yang disebut bilirubin langsung atau bilirubin direct . Bilirubin langsung dan bilirubin total yang tinggi menunjukkan adanya gangguan pada hati atau pada saluran cairan empedu dalam hati. Bilirubin mengandung bahan pewarna, yang memberi pada kotoran, bila tingkatnya sangat tinggi kulit dan mata dapat menjadi kuning yang mengakibatkan gejala ikterus (Nafi'ah, et al., 2017).

2.5.2 Peningkatan Produksi Bilirubin

Peningkatan produksi bilirubin sering disebabkan ikterus hemolitik yaitu penghancuran sel darah merah yang berlebihan. Pada keadaan ini peningkatan terjadi pada kadar bilirubin tidak terkonjugasi dalam plasma. Sebagai usaha tubuh untuk mengurangi kadar bilirubin tidak terkonjugasi ini, penyerapan kedalam sel hati dan juga ekskresi bilirubin oleh sel hati meningkat (Sulaiman et al., 2015).

Peningkatan kadar bilirubin total dan direk terjadi akibat ikterik obstruktif karena batu atau neoplasma empedu, sirosis hati, hepatitis, mononukleus infeksiosa, metastasis hati, maupun penyakit wilson. Selain terjadi karena penyakit dapat juga terjadi karena penggunaan obat-obatan, sedangkan pada penurunan dan peningkatan kadar bilirubin total dan bilirubin direct dapat di sebabkan karena anemia defisiensi besi (Seswoyo, 2016).

Tabel 2.2 Faktor yang mempengaruhi kenaikan dan penurunan Bilirubin (Nafi'ah, et al., 2017).

	Bilirubin total dan direk	Bilirubin indirek
Faktor peningkatan	1. Ikterik obstruktif	1. Pengaruh obat
	2. Hepatitis	2. Anemia sel sabit
	3. Sirosis hati	3. Reaksi transfuse
	4. Mononucleosis infeksiosa	4. Malaria
	5. Metastasis (kanker) hati	5. Hepatitis
	6. Penyakit Wilson	
	7. Pengaruh obat	
Faktor penurunan	1. Anemia defisiensi besi	1. Kafein yang berlebihan
	2. Pengaruh obat	

Gangguan pengeluaran bilirubin dapat terjadi akibat kerusakan sel hati atau adanya sumbatan saluran empedu di dalam hati maupun diluar hati. Sumbatan saluran empedu dalam hati (kolestasis intrahepatik) dapat terjadi pada kelainan genetik, pemberian obat-obatan yang mempengaruhi sekresi melalui membran sel hati, atau adanya penyakit hati.

Gangguan konjugasi bilirubin terjadi apabila terdapat kekurangan atau tidak adanya enzim glukuronil transferase, misalnya karena pengaruh obat-obatan. Apabila enzim glukuronil transferase sama sekali tidak ada maka konsentrasi bilirubin tidak terkonjugasi dalam darah akan sangat tinggi. Apabila hanya kekurangan enzim glukuronil transferase maka hiperbilirubinemia yang terjadi lebih ringan, dan juga tidak tampak gejala kernikterus (Sulaiman et al., 2015).

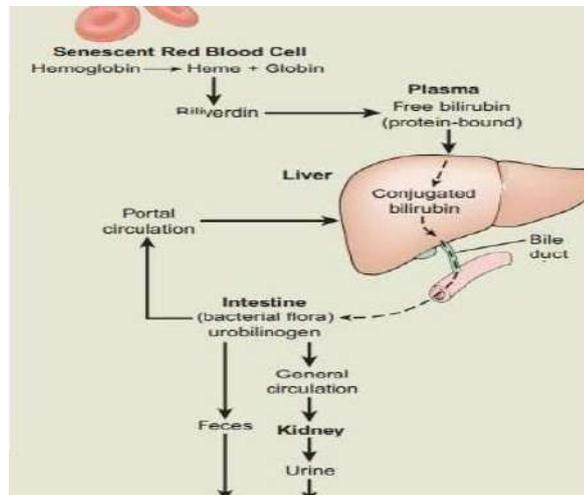
2.5.3 Jenis Bilirubin

Bilirubin terbagi menjadi 2 jenis yaitu bilirubin Indirek yang merupakan bilirubin yang belum mengalami konjugasi oleh hati dengan asam glukoronat dan bilirubin direk yang telah mengalami konjugasi dengan asam glukoronat di dalam hati. Pengukuran bilirubin di laboratorium untuk membedakan bilirubin direk dan indirek maka dilakukan juga pemeriksaan bilirubin total yang merupakan pengukuran total bilirubin direk dan indirek (Mardiani, 2010).

2.5.4 Metabolisme Bilirubin

Eritrosit yang telah tua dan berakhir masa hidupnya akan dirusak dalam sistem retikuloendotel, yaitu berjumlah 1 persen dari hemoglobin total perhari. Globulin dipisahkan dari cincin porfirin yang dibuka. Besi dilepaskan dan menjadi terikat ke transferin, besi tidak diekskresikan tetapi memasuki tempat

penyimpanan besi sintesa hemoglobin selanjutnya sementara sebagian besar hemoglobin menjadi bilirubin (Zunaidi, 2011).



Gambar 2.4 Metabolisme bilirubin (Seswoyo, 2016).

Hemoglobin yang berasal dari penghancuran eritrosit oleh makrofag di dalam limpa, hati, dan alat retikuloendotel lain akan mengalami proses pemecahan menjadi heme dan globin. Melalui proses oksidasi, komponen globin mengalami degradasi menjadi asam amino yang akan digunakan untuk pembentukan protein lain. Sedangkan unsur heme akan teroksidasi oleh heme oksigenase, menjadi biliverdin dengan melepas zat besi dan karbonmonoksida. Biliverdin reduktase kemudian akan mereduksi biliverdin menjadi bilirubin tidak terkonjugasi (Sulaiman, et al., 2015).

Bilirubin berasal dari turunan cincin porifin yang terbuka dan menjadi rantai lurus, dalam sistem RES, turunan tersebut dikenal sebagai biliverdin yang kemudian dikeluarkan ke sirkulasi, dalam plasma bilirubin diikat albumin yang dikenal sebagai bilirubin indirek (Kosasih, E.N. 2008). Bilirubin indirek masuk ke dalam sel setelah sampai di hati, sedangkan yang lain berada di sirkulasi tubuh

melewati jantung. Bilirubin yang masuk ke sel hati dalam keadaan bebas akan berikatan dengan asam glukuronida, hal ini disebut dengan bilirubin terkonjugasi atau yang dikenal sebagai bilirubin direk (Sutedjo, 2009).

Bilirubin di dalam usus oleh flora usus diubah menjadi urobilirubin yang berwarna. Urobilinogen sebagian besar keluar bersama tinja, tetapi sebagian kecil diserap kembali oleh darah vena porta dikembalikan ke hati. Urobilinogen mengalami daur ulang dan keluar melalui empedu. Sebagian kecil masuk dalam sirkulasi sistemik, kemudian urobilinogen masuk ke ginjal dan diekskresi bersama urin (Gupita, 2016).

BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Desain penelitian ini menggunakan metode analisa kuantitatif dengan pendekatan *Cross sectional*, yaitu untuk mengetahui hubungan variabel sel CD4 dengan variabel Bilirubin Total. Pendekatan *Cross sectional* yaitu jenis penelitian yang menekankan pada waktu pengukuran atau observasi data dalam satu kali pada waktu yang dilakukan untuk melihat hubungan antar variabel satu dengan variabel lainnya (Rinawati, 2014).

3.2 Populasi dan Sampel Penelitian

3.2.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien HIV yang melakukan kontrol rutin sebanyak 300 orang di Rumah Sakit Umum Daerah Prof. Dr. Soekandar, Mojosari.

3.2.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini diambil dari populasi sebanyak 30 sampel yang dilakukan dengan cara selektif sampling dengan kriteria sebagai berikut :

1. Pasien HIV/AIDS yang melakukan kontrol rutin di Rumah Sakit Umum Daerah Prof. Dr. Soekandar Mojosari mulai bulan April sampai dengan Mei 2019
2. Pasien HIV/AIDS yang telah mengkonsumsi obat ARV selama minimal satu tahun

3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

3.3.1 Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Desember sampai dengan Mei 2019.

3.3.2 Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Rumah Sakit Umum Daerah Prof. Dr. Soekandar, Mojosari.

3.4 Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas (Independen)

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah Hitung sel CD4 pasien HIV/AIDS di RSUD Prof. Dr. Soekandar, Mojosari.

2. Variabel Terikat (Dependen)

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah Kadar Bilirubin total pasien HIV/AIDS di RSUD Prof. Dr. Soekandar, Mojosari.

3.5 Definisi Operasional Variabel

1. Hitung Sel CD4

Hitung sel CD4 adalah jumlah sel darah putih limfosit CD4 tiap 1 μL darah, dinyatakan dalam satuan Sel / μL dan dianalisa dengan metode *flowcytometri* yang merupakan data nominal dengan nilai normal 500-1.500 μL .

2. Kadar Bilirubin total

Kadar bilirubin total adalah jumlah total kadar bilirubin yang ada di dalam serum yang diukur dengan photometer, dinyatakan dalam satuan

mg/dl dan dianalisa dengan metode Jendrassik-Grof yang nilai normlanya pada orang dewasa 0-1 mg/dl.

1.5 Alat dan Bahan Penelitian

3.5.1 Alat dan instrumen penelitian

Alat Pelindung Diri / APD, *Pima Analyser*, *Mindray BS 120*, mikropipet, yellowtip, cartridge, tabung reaksi, rak tabung reaksi, mikropipet, blue tip dan yellowtip, tisu, dan parafilm, kapas kering, kapas alkohol, spuit dan vacutainer needle.

3.5.2 Bahan sampel penelitian

Darah vena dengan antikoagulan EDTA untuk pemeriksaan CD4, Serum untuk pemeriksaan Bilirubin Total.

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Prosedur pengambilan spesimen

Pasien diharapkan dalam keadaan duduk tenang, memasang tourniquet 7,5- 10 cm diatas bagian yang akan ditusuk, mengepalkan tangan hingga vena agak menonjol, mensterilkan area vena dengan alkohol 70% dan membiarkan hingga kering, Kulit diatas vena ditegangkan dengan jari tangan kiri supaya vena tidak dapat bergerak, menusuk vena dengan jarum dan spuit dan spuit dalam tangan kanan sampai ujung jarum masuk kedalam lumen vena, melepaskan tourniquet dan menarik penghisap spuit perlahan lahan sampai 5 ml, meletakkan kapas diatas jarum kemudian spuit dan jarum dicabut, tempat tusukan ditekan selama beberapa menit dengan kapas, melepas jarum dari spuit dan darah dibagi

kedalam dua tabung dengan antikoagulan K₃ EDTA dan tanpa antikoagulan, darah dialirkan jangan disemprotkan ke dalam tabung (Albab, 2011).

1.6.2 Persiapan Bahan Uji

Darah yang telah diambil dalam spuit, dimasukkan dalam tabung dengan antikoagulan EDTA dan dilakukan penghomogenan.

1.6.3 Pemeriksaan CD4

Pemeriksaan CD4 menggunakan metode Flowcytometri dengan tujuan untuk mengetahui jumlah sel CD4, prinsipnya antibody monoclonal berlabel zat warna fluorokrom yang berikatan dengan antigen spesifik pada permukaan leukosit. Komplek Ag-MoAb pada permukaan sel dapat diidentifikasi secara spesifik karena sel yang sudah diwarnai tersebut akan memancarkan flourosensi bila melewati berkas sinar laser yang dipancarkan oleh alat yang kemudian dicatat dan dihitung secara terpisah-pisah sesuai dengan karakteristik antigen permukaan yang terdapat masing masing sel.

1. Prosedur kerja

Pertama dengan menyalakan alat pima analyser, menekan tombol power on dibelakang alat, kemudian menekan ok pada keyboard dengan tampilan layar "*Run test press ok*", Sebelum running sampel terlebih dahulu melakukan running Pima bead standard (*Low bead dan normal bead*), setiap pagi atau setiap ada pasien atau setelah alat berpindah tempat dengan memasukkan cartridge low atau normal pada alat dan menunggu kurang lebih 10 menit untuk setiap bead standart dan mencatat hasil yang keluar (*low bead atau normal*), selanjutnya mengambil sampel 25 μ L

dengan mikro pipet, memasukkan ke sampel kolektor (cartridge) dan menghindari adanya gelembung udara, menutup cartridge dengan benar-benar rapat, memasukkan cartridge (*Pima bead sampel*) sampai terdengar bunyi klik dan Pima analyser secara otomatis menarik cartridge ke dalam mesin, memasukkan nama operator dan nama sampel, menunggu hasil kurang lebih 20 menit, setelah proses selesai mengeluarkan cartridge dan print hasil dengan menekan tombol ok (Suparni, 2013).

1.6.4 Pemeriksaan Bilirubin Total

Pemeriksaan Bilirubin total menggunakan metode Jendrassik grof dengan Prinsip Bilirubin bereaksi dengan DSA (*diazotized sulphanilic acid*) dan membentuk senyawa azo yang berwarna merah. Daya serap warna dari senyawa ini dapat langsung dilakukan terhadap sampel bilirubin pada panjang gelombang 578 nm. Bilirubin glukuronida yang larut dalam air dapat langsung bereaksi dengan DSA, namun bilirubin yang terdapat di albumin yaitu bilirubin terkonjugasi hanya dapat bereaksi jika ada akselerator. Prinsip analisis pengukuran menggunakan Mindray BS 120 adalah dengan sistem fotometrik. Sistem fotometrik ini ditempatkan di unit analisis yang berfungsi untuk mengukur absorbansi reaksi campuran dalam kuvet reaksi. Sistem fotometrik ini terdiri dari berbagai panjang gelombang untuk pemeriksaan bilirubin menggunakan panjang gelombang 578 nm. Total bilirubin → bilirubin direk + bilirubin indirek.

1. Prosedur Kerja :

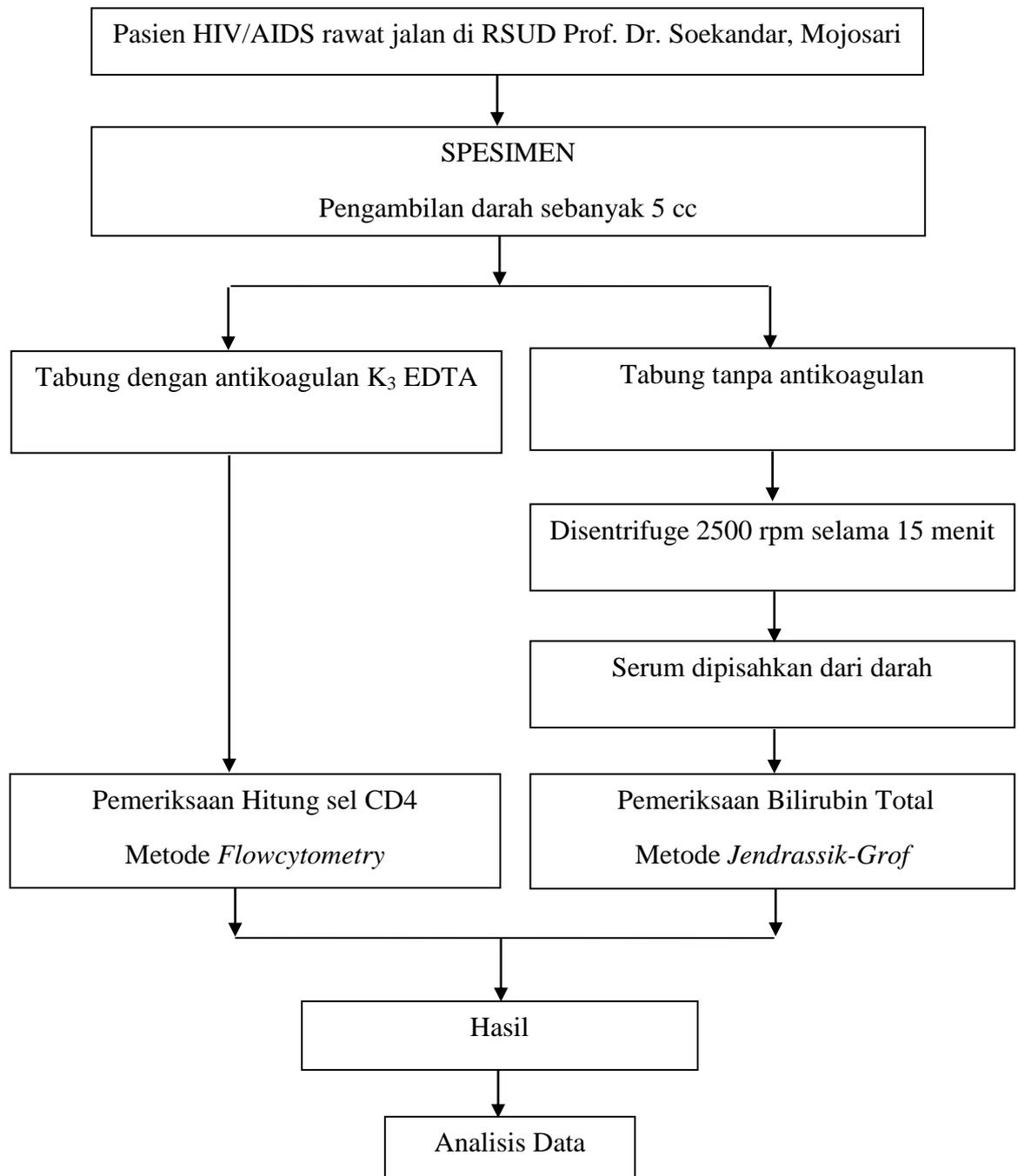
Menekan tombol power on alat Mindray BS-120 (disamping kiri pada bagian depan dan belakang), menghidupkan komputer dan sebelum

menjalankan alat periksa ketersediaan aquades. Setelah masuk ke *windows*, double klik ikon BS 120 dan masukkan user password setelah itu klik ok, kemudian muncul perintah keluarkan cuvette segmen kemudian klik ok, selanjutnya muncul pertanyaan replace cuvette segmen 1, klik replace, kemudian memasukkan cuvette segmen 2 klik next, dan seterusnya hingga cuvette segmen 8 kemudian klik scan, lalu klik finish. Memeriksa detergent pada posisi 35 disk reagen, tunggu alat sampai standby. Kemudian, untuk menjalankan sampel klik sampel request, memilih disk sampel, memasukkan posisi sampel pada kolom position, memilih test bilirubin total hingga background berwarna biru, Volume sampel yang dihisap antara 2- 45 μL dengan presisi 0,1 μL , sedangkan volume reagen yang dihisap antara 10-450 μL dengan presisi 1 μL , setelah itu klik OK dan seterusnya, setelah selesai memasukkan sampel, klik *start* kemudian klik OK untuk memulai pemeriksaan dan untuk melihat hasil sampel klik result (Zunaidi, 2011).

3.7 Teknik Analisa Data

Data yang didapatkan diolah dengan menggunakan software untuk menganalisis data adalah SPSS. Uji statistik yang digunakan dalam analisis data adalah Uji korelasi *pearson* jika data berdistribusi normal, dilakukan *uji Rank Spearman* jika data tidak berdistribusi normal. Untuk mengetahui kenormalitasan data dilakukan uji *One –Sample Kolmogrov Smirnov*.

3.8 Kerangka Alur Penelitian



Gambar 3.1 Skema Alur penelitian

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Gambaran Lokasi Penelitian

RSUD Prof. Dr. Soekandar berlokasi di Jl. Hayam Wuruk nomor 25 Mojosari. RSUD ini memiliki Laboratorium patologi anatomi dan laboratorium patologi klinik, untuk pemeriksaan CD4 dan Bilirubin Total di lakukan pemeriksaan di laboratorium patologi klinik dengan alat automatic. Ruang laboratorium lokasinya berseberangan dengan poli VCT yaitu tepat di depan ruang laboratorium. Poli VCT (*Voluntary Conseling and Testing*) merupakan poli yang memberikan pelayanan mengenai HIV, dan pasien melakukan kontrol rutin atau pengambilan obat ARV di poli VCT. Untuk pengambilan obat ARV dibuka pada hari selasa dan kamis dengan kunjungan rata – rata sekitar 20 sampai 30 pasien HIV terjadwal.

4.2 Karakteristik responden

4.2.1 Usia responden

Tabel 4.1 Distribusi sampel berdasarkan umur

Umur	N	%
24 – 45 tahun	23	77%
46 – 65 tahun	7	23%
Jumlah	30	100%

Berdasarkan Tabel 4.1 menunjukkan bahwa usia pada penderita HIV 24 – 45 tahun sebanyak 23 sampel (77%), dan pada usia 46 – 65 tahun sebanyak 7 sampel (23%).

4.2.2 Jenis Kelamin

Tabel 4.2 Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	N	%
Laki – Laki	7	23%
Perempuan	23	77%
Jumlah	30	100%

Berdasarkan Tabel 4.2 dapat diketahui bahwa jenis kelamin laki – laki sebanyak 7 sampel (23%), dan pada jenis kelamin perempuan sebanyak 23 sampel (77%).

4.2.3 Lama Pengobatan ARV

Tabel 4.3 Distribusi sampel berdasarkan lama pengobatan ARV

Lama Pengobatan ARV	N	%
1 -5 tahun	24	80%
6 – 10 tahun	6	20%
Jumlah	30	100%

Berdasarkan Tabel 4.3 menunjukkan bahwa lama pengobatan ARV selama 1 – 5 tahun sebanyak 24 sampel (80%), dan pada lama pengobatan ARV selama 6 – 10 tahun sebanyak 6 sampel (20%).

4.3 Hasil Penelitian

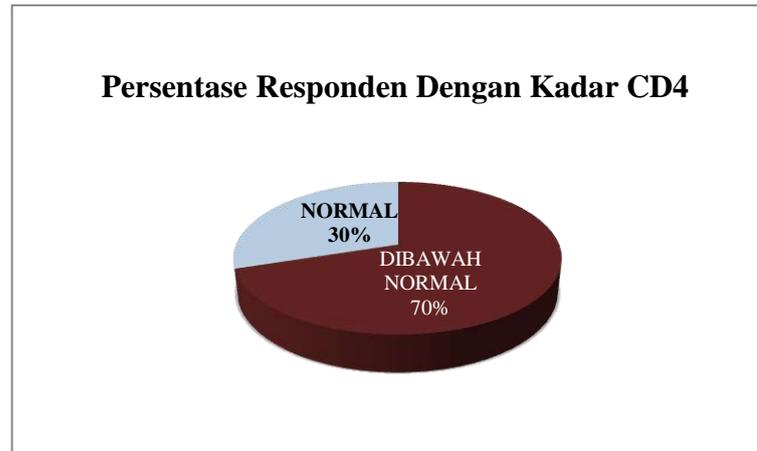
Berdasarkan hasil penelitian pada bulan April sampai bulan Mei 2019 terhadap 30 pasien HIV reaktif yang melakukan kontrol rutin di RSUD Prof. Dr. Soekandar Mojokari dan telah mengkonsumsi obat ARV minimal 1 tahun, didapatkan hasil pemeriksaan laboratorium jumlah sel CD4 dan Kadar Bilirubin Total yang dapat dilihat pada tabel 4.1 sebagai berikut :

Tabel 4.4 Hasil pemeriksaan kadar CD4, dan Bilirubin Total pada pasien HIV di Laboratorium RSUD Prof. Dr. Soekandar Mojosari

No	Nama	Nilai CD4 sel/mm ³ (600-1500)	Nilai Bilirubin Total mg/dL (≤1,00)	No	Nama	Nilai CD4 sel/mm ³ (600-1500)	Nilai Bilirubin Total mg/dL (≤1,00)
1	YK	681	0.53	16	ED	832	0.50
2	RI	216	0.70	17	LO	552	0.25
3	KA	386	0.30	18	ER	81	0.33
4	NF	283	0.30	19	LS	477	0.50
5	IS	211	0.61	20	MH	474	0.34
6	AH	733	0.30	21	SH	316	0.39
7	MM	247	0.35	22	SA	671	0.25
8	KK	283	0.21	23	YS	602	0.51
9	SO	500	1.24	24	EI	881	0.33
10	HA	429	0.46	25	EN	473	0.22
11	PO	271	0.30	26	SN	104	0.38
12	SI	985	0.23	27	SI	105	0.46
13	FN	349	0.29	28	RN	308	0.31
14	SN	63	0.46	29	AS	633	0.16
15	UNH	576	0.39	30	KI	736	0.32

Berdasarkan tabel 4.4 dapat diketahui bahwa hasil pemeriksaan CD4 diperoleh nilai terendah sebesar 63 sel/mm³ dan nilai tertinggi sebesar 985 sel/mm³ dengan nilai rata-rata 449 sel/mm³, sedangkan hasil pemeriksaan Bilirubin Total diperoleh nilai terendah sebesar 0,16 mg/dL dan nilai tertinggi sebesar 1,24 mg/dL dengan nilai rata-rata 0,40 mg/dL.

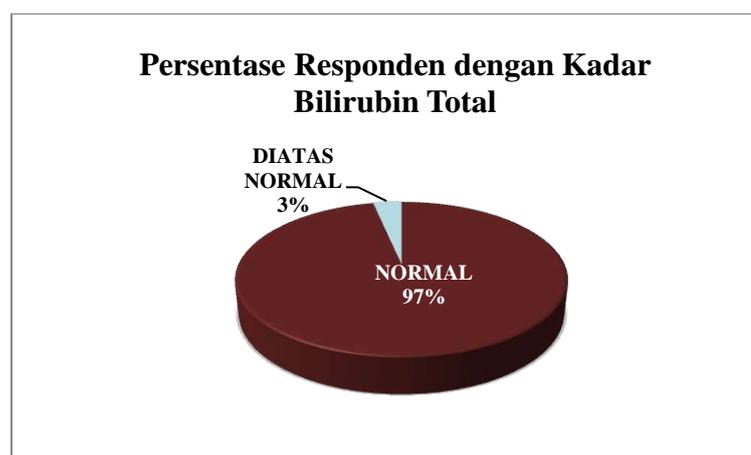
Berdasarkan tabel 4.4 selanjutnya dibuat grafik persentase jumlah responden CD4 normal dan dibawah normal. Nilai normal didapat berdasarkan penetapan nilai normal di Laboratorium RSUD Prof. Dr. Soekandar Mojosari untuk CD4 adalah 600 – 1500 sel/ mm³.



Gambar 4.1 Persentase responden dengan jumlah CD4 di RSUD Prof. Dr. Soekandar Mojosari

Berdasarkan gambar 4.1 dapat diketahui bahwa jumlah CD4 dibawah normal sebanyak 21 pasien (70%), sedangkan jumlah CD4 dengan batas normal sebanyak 9 pasien (30%).

Selanjutnya berdasarkan tabel 4.1 dibuat grafik persentase jumlah responden dengan Bilirubin Total normal dan dibawah normal. Nilai normal didapat berdesarakan penetapan nilai normal di Laboratorium RSUD Prof. Dr. Soekandar Mojosari untuk Bilirubin Total adalah 0,00 – 1,00 mg/dL.



Gambar 4.2 Persentase responden dengan kadar bilirubin total di RSUD Prof. Dr. Soekandar Mojosari

Berdasarkan gambar 4.2 dapat diketahui bahwa Kadar Bilirubin Total dalam batas normal sebanyak 1 pasien (3%), sedangkan pada Kadar Bilirubin Total diatas normal sebanyak 29 pasien (97%).

Berdasarkan tabel 4.4 dapat dikelompokkan jumlah CD4 dan Kadar Bilirubin Total sebagai berikut :

Tabel 4.5 Pengelompokan jumlah CD4 dengan Kadar Bilirubin Total

CD4	Bilirubin Total Normal N(%)	Bilirubin Total Diatas Normal N(%)	Total
Normal	9(30%)	0(0%)	9
Dibawah Normal	20(67%)	1(3%)	21
Total	29	1	30

Berdasarkan tabel 4.5 dapat diketahui bahwa nilai CD4 normal dengan Kadar Bilirubin Total normal sebanyak 9 sampel (30%), nilai CD4 normal dengan Kadar Bilirubin Total diatas normal sebanyak 0 sampel (0%), nilai CD4 dibawah normal dengan Bilirubin Total normal sebanyak 20 (67%), dan nilai CD4 dibawah normal dengan Kadar Bilirubin Total diatas normal yaitu sebanyak 1 (3%).

4.4 Analisa Data

Selanjutnya untuk mengetahui korelasi hitung sel CD4 dengan Kadar Bilirubin Total pada pasien HIV reaktif dilakukan uji korelasi *pearson* jika data berdistribusi normal, dilakukan uji Rank Spearman jika data tidak berdistribusi normal. Untuk mengetahui kenormalitasan data dilakukan uji *One-sample Kolmogrov –Smirnov*. Uji statistik dilakukan menggunakan program SPSS.

4.4.1 Uji Kenormalitasan Data

Pengambilan keputusan uji *One-sample Kolmogorov – Smirnov* terdapat syarat yaitu dengan menggunakan $\alpha = 0.05$, jika nilai yang bermakna $> \alpha$ maka H_0 diterima yang artinya data berdistribusi normal, namun jika nilai yang bermakna $< \alpha$ maka H_0 ditolak yang artinya data tidak berdistribusi normal

Dari hasil uji *One-sample Kolmogorov – Smirnov* diperoleh nilai sel CD4 yaitu $p = 0,200$ artinya $p > \alpha$ sementara pada pemeriksaan Bilirubin Total yaitu $p = 0,13$ artinya $p < \alpha$ maka H_0 ditolak, hal ini berarti menunjukkan data tidak berdistribusi normal sehingga dilanjutkan dengan uji *Rank Spearman*.

Kesimpulan : Data tidak berdistribusi normal

Karena data tidak berdistribusi normal maka dilanjut dengan uji statistik *Rank Spearman*

4.4.2 Uji Korelasi *Rank Spearman* Antara Jumlah CD4 dengan Kadar Bilirubin Total

Selanjutnya untuk mengetahui korelasi hitung sel CD4 dengan kadar bilirubin total dilakukan uji korelasi *Rank Spearman*. Dalam uji korelasi *Rank Spearman* syarat dalam pengambilan keputusan yaitu menggunakan $\alpha = 0.05$, apabila nilai $p < \alpha$ maka H_0 (hipotesis nol) ditolak yang artinya ada hubungan antara Jumlah CD4 dengan Bilirubin Total pada pasien HIV reaktif, tetapi apabila nilai $p > \alpha$ maka H_0 (hipotesis nol) diterima yang artinya tidak ada hubungan antara Jumlah CD4 dengan Bilirubin Total pada pasien HIV reaktif.

Arah hubungan antar variabel dapat dilihat dari angka korelasi. Apabila angka korelasi positif (+) menunjukkan arah hubungan antar variabel searah, yaitu

semakin tinggi nilai pengamatan satu variabel, maka semakin tinggi pula nilai pengamatan variabel lainnya. Bila angka korelasi negatif (-) menunjukkan arah hubungan antar variabel tidak searah, yaitu semakin tinggi nilai pengamatan satu variabel, maka semakin rendah pula nilai pengamatan variabel lainnya. Kekuatan hubungan antar variabel dapat dilihat dari angka korelasi, semakin tinggi angka korelasi maka semakin kuat hubungan antar variabel tersebut, dan sebaliknya.

Dari uji korelasi *Rank Spearman* diperoleh hasil $p > \alpha$ yaitu $p = 0,347$ dan nilai koefisien korelasi (r) nya negatif yaitu $-0,178$. Sehingga dapat diketahui bahwa nilai sig. (2-tailed) $0,347 > 0,05$ maka H_0 (Hipotesis nol) diterima yang artinya tidak ada hubungan antara jumlah sel CD4 dengan kadar Bilirubin Total pasien HIV reaktif.

Kesimpulan : Tidak ada hubungan antara jumlah Sel CD4 dengan Kadar Bilirubin Total pada pasien HIV reaktif.

4.5 Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan data karakteristik responden penderita HIV dengan kelompok usia 24 – 45 tahun sebanyak 23 sampel (77%), yang merupakan kelompok usia terbanyak. Hal ini sesuai dengan data dari Depkes RI (2010), bahwa penderita HIV/AIDS terbanyak adalah pada rentang usia produktif (20-40 tahun). Menurut penelitian Kambu (2012), umumnya seseorang mulai aktif secara seksual sejak remaja, kemudian berangsur angsur aktivitas seksual meningkat sampai usia 30 tahun. Selain itu, usia pertama kali melakukan hubungan seks penting dalam epidemiologi HIV karena berkorelasi dengan jumlah pasangan seks selama hidupnya, sehingga variabel umur ini berperan

dalam membentuk perilaku seseorang termasuk perilaku seksual yang menjadi salah satu faktor umum penularan HIV.

Selanjutnya berdasarkan karakteristik responden dengan jenis kelamin, didapatkan bahwa sebagian besar responden HIV adalah perempuan, yaitu sebanyak 23 sampel (77%). Menurut KNPP RI (2008), Resiko penularan melalui hubungan seksual dari laki-laki ke perempuan lebih besar daripada dari perempuan ke laki-laki, hal ini disebabkan perempuan adalah pasangan penerima dalam hubungan seksual, dan rendahnya daya tawar menawar sehingga perempuan sulit melindungi dirinya dari infeksi HIV karena pasangan seksualnya enggan menggunakan kondom dan ia tidak memiliki keberanian untuk menolak hubungan seks yang beresiko.

Hal ini juga sesuai dengan penelitian Dalimunthe (2012), Secara biologis perempuan lebih mudah tertular penyakit melalui hubungan seksual dibanding laki-laki karena perempuan memiliki permukaan (mukosa) alat kelamin yang lebih luas, sehingga cairan sperma mudah terpapar ketika melakukan hubungan seksual. Selain itu sperma yang terinfeksi HIV mempunyai konsentrasi virus yang lebih tinggi dibanding konsentrasi HIV pada cairan vagina dan pada vagina memiliki lapisan tipis yang mudah terluka.

Selanjutnya berdasarkan karakteristik responden HIV dengan lama pengobatan ARV didapatkan bahwa 100% responden dengan lama pengobatan kurang dari 10 tahun, kemudian dibagi menjadi rentang 1-5 tahun (80 %) dan 6-10 tahun (20%). Sehingga sebagian besar penderita HIV dengan lama pengobatan 1-

5 tahun, dikarenakan tingkat kepatuhan dan semangat berobat penderita HIV pada awal terinfeksi lebih besar (Wulandari, 2015).

Berdasarkan uji statistik korelasi *Rank Spearman* antara jumlah sel CD4 dengan bilirubin total didapatkan nilai signifikan ($p > \alpha$ (0,05) yaitu $p = 0,347$. Artinya tidak ada hubungan antara jumlah sel CD4 dengan kadar bilirubin total pada pasien HIV reaktif. Hal ini karena sebagian besar responden HIV masih memiliki fungsi hati yang baik. Selain itu, pada gambar 4.1 didapatkan sebanyak 30% responden HIV juga memiliki jumlah sel CD4 masih dalam batas normal.

Hal itu sesuai dengan penelitian yang dilakukan Suparni (2013), responden HIV yang memiliki jumlah CD4 masih dalam batas normal dapat disebabkan karena penderita memiliki faktor pola hidup yang baik, sehingga memahami dan mengerti akan resiko dari infeksi HIV yang dideritanya dan lebih memperhatikan kesehatannya, diantaranya yaitu datang berobat secara rutin pada waktu yang ditentukan, datang berobat tanpa tekanan dan beban, keteraturan minum obat ARV, nutrisi yang tercukupi, pola makan yang terjaga, serta aktivitas fisik yang dilakukan untuk menjaga kebugaran tubuh, kondisi fisik penderita HIV terlihat masih sehat dan sistem kekebalan tubuh tetap terjaga sehingga dari penelitian Suparni tersebut dapat disimpulkan Jumlah sel CD4 berkorelasi dengan pola hidup dan kondisi fisik penderita HIV.

Selain itu, sebagian besar pasien HIV dalam penelitian ini memiliki fungsi hati yang baik terkait gambar 4.2 dengan didapatkan kadar bilirubin total dalam batas normal sebanyak 29 pasien (97%), sedangkan yang melebihi batas normal 1 pasien (3%). Kadar bilirubin total melebihi batas normal dapat disebabkan oleh

beberapa faktor salah satunya karena pengobatan ARV. Obat atau metabolit reaktif berikatan kovalen dengan beberapa protein atau senyawa polar yaitu asetat, asam amino, sulfat, asam glukoronat, dan glutation. Hal tersebut menyebabkan tidak adanya enzim glukoronil transferase yang berfungsi mengonjugasi bilirubin dengan asam glukoronat dan mengakibatkan konjugasi bilirubin terganggu sehingga hati tidak dapat mengonjugasi bilirubin dan menyebabkan bilirubin dalam serum meningkat (Seswoyo, 2016).

Menurut Sulaiman (2015), Peningkatan produksi bilirubin juga sering disebabkan oleh hemolitik penghancuran sel darah merah yang berlebihan karena beberapa faktor yaitu, faktor hemolitik intrinsik yang terjadi karena ada kelainan dari sel darah merah itu sendiri dan faktor hemolitik ekstrinsik yang terjadi karena infeksi, gangguan autoimun, efek samping obat, tumor, dan lain sebagainya. Hal tersebut menyebabkan hiperbilirubinemia atau peningkatan bilirubin dalam plasma lebih dari kadar yang diharapkan karena kemampuan hati mengkonjugasi bilirubin tidak dapat menyamai besarnya destruksi sel darah.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui korelasi antara hitung sel CD4 dengan Kadar Bilirubin Total pada penderita HIV reaktif. Dari hasil penelitian didapatkan bahwa tidak terjadi korelasi antara hitung sel CD4 dengan Kadar Bilirubin Total. Hal ini dapat dilihat pada tabel 4.5 terkait hubungan jumlah sel CD4 dan Bilirubin Total dapat dikelompokkan dan dianalisis bahwa 9 dari 30 penderita (30%) memiliki jumlah sel CD4 normal dan Bilirubin Total normal. Artinya 30% penderita HIV yang memiliki kekebalan tubuh yang masih baik diikuti memiliki fungsi hati yang baik pula. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian

yang dilakukan Suparni (2013), Jumlah sel CD4 berkorelasi dengan pola hidup terhadap kondisi fisik penderita HIV, sehingga kondisi fisik penderita HIV terlihat masih sehat dan sistem kekebalan tubuh tetap terjaga seperti jumlah sel CD4 masih dalam batas normal. Hal itu juga berpengaruh terhadap fungsi organ lain juga organ hati yang berfungsi dengan baik, serta toksisitas obat tidak berpengaruh secara signifikan terhadap organ hati penderita HIV, artinya penderita memiliki toleransi obat yang baik sebelum dilakukannya terapi ARV.

Sedangkan 0 dari 30 penderita (0%) memiliki jumlah sel CD4 normal dan Bilirubin Total diatas normal. Artinya tidak ada penderita HIV memiliki kekebalan tubuh normal dan mengalami gangguan fungsi hati, hal itu kemungkinan bisa terjadi karena faktor pengobatan ARV yang baik untuk kekebalan tubuhnya dan dapat menekan virus HIV tetapi berimbas pada kegagalan ekskresi dan konjugasi bilirubin. Selain karena imbas obat ARV bilirubin diatas normal bisa disebabkan oleh faktor lain yaitu menurut Seswoyo (2016), bilirubin diatas normal dapat terjadi akibat ikterik obstruktif karena batu empedu, sirosis hati, kanker hati, mononukleus, dan penyakit wilson.

Kemudian 20 dari 30 penderita (67%) memiliki jumlah sel CD4 dibawah normal dan Bilirubin Total normal. Artinya sebagian besar penderita HIV dengan kekebalan tubuh rendah tetapi masih memiliki fungsi hati yang baik. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Yogani (2015), Kepatuhan pasien mengonsumsi obat berhubungan dengan jumlah CD4, hal itu karena tingkat kepatuhan minum obat merupakan hal yang penting dalam penatalaksanaan pasien HIV. Sebab, dengan tingkat kepatuhan minum obat yang kurang terhadap Antiretroviral yang sangat

aktif akan berhubungan dengan progresivitas dari penyakit HIV, yang ditandai dengan meningkatnya viral load dan menurunnya sel CD4. Ketidak patuhan minum obat juga berhubungan dengan mutasi virus yang akan menimbulkan resistensi obat.

Sementara itu 1 dari 30 penderita (3%) memiliki jumlah sel CD4 dibawah normal dan Bilirubin Total diatas normal. Artinya sebanyak 3% penderita HIV dengan kekebalan tubuh rendah memiliki gangguan fungsi hati. Hal itu dapat disebabkan oleh beberapa faktor yaitu gangguan organ hati dapat terjadi akibat dari replikasi virus HIV yang terus menerus baik secara langsung maupun tidak langsung (Neuhaus J,2010). Selain itu, menurut Depkes (2014), Tanpa adanya pengobatan, virus HIV secara bertahap dapat menghancurkan sistem kekebalan tubuh termasuk jumlah sel CD4 dan dapat menyebabkan AIDS.

Terapi ARV efektif dalam menurunkan infeksi HIV. Tetapi untuk mendapatkan keberhasilan pengobatan, diperlukan kepatuhan yang tinggi dan rutin dalam mengkonsumsi ARV dan untuk mencegah terjadinya resistensi, tetapi mengkonsumsi dalam jangka panjang dan bertahun-tahun dapat menimbulkan efek samping terhadap kerusakan organ dalam tubuh termasuk kerusakan organ hati yang dapat menyebabkan Kadar Bilirubin Total diatas normal.

Dari penelitian ini dapat diketahui sebagian besar orang HIV dengan pengobatan ARV yang memiliki jumlah sel CD4 dibawah normal dan memiliki fungsi hati yang baik, sehingga diketahui jumlah sel CD4 tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap peningkatan kadar bilirubin total. Hasil pemeriksaan bilirubin total sebagian besar masih dalam batas normal salah

satunya disebabkan dari keterbatasan dalam penelitian ini yaitu sebelumnya tidak mengevaluasi fungsi hati pada saat awal sebelum terapi ARV, sehingga pasien HIV yang melakukan kontrol rutin RSUD Prof. Dr. Soekandar Mojosari sebagian besar masih memiliki fungsi hati yang baik.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan kesimpulan bahwa :

1. Jumlah sel CD4 pada pasien HIV reaktif dengan jumlah sel CD4 kurang dari normal sebanyak 21 pasien (70%), dan jumlah CD4 dalam batas normal sebanyak 9 pasien (30%).
2. Kadar bilirubin total pada pasien HIV reaktif dengan hasil kadar bilirubin total normal sebanyak 29 pasien (97%), sedangkan kadar bilirubin total diatas normal sebanyak 1 pasien (3%).
3. Tidak ada hubungan antara hitung sel CD4 dengan kadar bilirubin total pada penderita HIV reaktif karena didapatkan uji statistik dengan nilai signifikan ($p > \alpha (0,05)$), $p = 0,347$.

5.2 Saran

1. Kepada penderita HIV disarankan untuk melakukan pemeriksaan tambahan yaitu pemeriksaan fungsi hati pada saat control rutin untuk mengetahui adanya gangguan fungsi hati.
2. Kepada peneliti selanjutnya perlu diadakan penelitian lebih lanjut dengan mengkorelasikan jumlah virus HIV atau Viral Load dengan fungsi hati.

DAFTAR PUSTAKA

- Albab, M., 2011. *Pengaruh Serum Hemolisis Terhadap Hasil Pemeriksaan Kadar Bilirubin Total*. Politeknik Kesehatan Surabaya
- Cahyady, E., 2014. *Hubungan Stadium Klinis dengan Jumlah CD4 Penderita Human Immunodeficiency Virus (HIV)/ Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) di BLUD RSUZA Banda Aceh*. Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala
- Dalimunthe, C.R., 2012. *Tingkat Pengetahuan Pelajar SMA Harapan 1 Medan Tentang Seks Bebas dengan Risiko HIV/AIDS*. Medan: E-Journal FK USU
- Dalimoenthe, I., 2011. *Perempuan dalam Cengkeraan HIV/AIDS: Kajian Sosiologi Feminis Perempuan Ibu Rumah Tangga*. Universitas Negeri Jakarta
- Depkes, RI 2006. *Situasi HIV/AIDS di Indonesia tahun 1987-2006*. Jakarta
- Depkes, RI 2010. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2010*. Jakarta: Depkes RI
- Depkes, RI 2014. *Pedoman Pengobatan Antiretroviral*, Jakarta.
- Handoko, Alberta.V., 2012. *Hubungan antara Hitung Sel CD4 dengan Kejadian Retinitis pada Pasien HIV di RSUP Dr. Kariadi Semarang*. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
- Junnisa, S, D., Wiyati, P, S., Wijayahadi, N., 2015. *Luaran Material dan Neonatal Pada Ibu bersalin Dengan Infeksi HIV (Analisis Faktor Jumlah Sel CD4)*, Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Jurnal Medika Muda, Volume 4, No. 4. <http://ejournal-s1.undip.ac.id/index.php/medico>. Diakses Oktober 2015.
- Kafiar. R. E., 2016. *Pengaruh SMS Reminder Terhadap Perubahan Perilaku Kepatuhan Pengobatan ARV Pada Pasien HIV AIDS di Puskesmas Timika Papua*. Program Magister Keperawatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.
- Kambu, Y., 2012. *Analisis faktor-faktor yang mempengaruhi tindakan pencegahan penularan HIV oleh ODHA di Sorong*. lib.ui.ac.id
- Katiandhago, Desmon., 2015. *Epidemiologi HIV-AIDS*. Bogor: In Media
- Kementerian kesehatan Republik Indonesia, 2011. *Pedoman Nasional Tatalaksana Klinis Infeksi HIV dan Terapi Antiretroviral pada Orang Dewasa*, Jakarta.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017. *Laporan Perkembangan HIV-AIDS & Infeksi Menular Seksual (IMS) Triwulan IV Tahun 2017*, Jakarta

- KNPP RI. 2008. *Pemberdayaan Perempuan dalam pencegahan HIV/AIDS*. Jakarta
- Kosasih, E.N dan A.S kosasih. 2008. *Tafsiran Hasil Pemeriksaan Laboratorium Klinik*. Edisi ke-2. Karisma Publisng Grup. Tangerang.
- Mahardining, A, B., 2010. *Hubungan Antara Pengetahuan, Motivasi, Dan Dukungan Keluarga Dengan Kepatuhan Terapi ARV ODHA*,
- Mardiani, Helvi, T, 2010. *Metabolisme Heme*, Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara.
- Muslimin, A., 2016. *Gambaran Perilaku Seksual pada Kelompok Homoseksualitas yang Beresiko Menularkan HIV/AIDS di Yogyakarta*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
- Nafi'ah, S., Anggraini, H., dkk, 2017. *Hubungan Kadar Bilirubin Total dan Bilirubin Direk pada Penderita HIV Berdasarkan Lama Menderita*. Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Semarang
- Neuhaus, J., dkk, 2011. *Markers of inflammation, Coagulation and Renal Function are Elevated in Adults with HIV Infection*. USA
- Nursalam, 2007. *Asuhan Keperawatan Pada Pasien Terinfeksi HIV/AIDS*. Jakarta: Salemba Medika
- Olson, K.R., Nardin, E.D., 2016. *Imunologi dan Serologi Klinis Modern*. Jakarta: EGC
- Padhila, F., 2018. *Pengetahuan tentang Pencegahan HIV/AIDS pada Mahasiswa di UMY*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Yogyakarta
- Price, Anderson Sylvia., dkk. 2005. *Patofisiologi*. Jakarta: ECG
- Rinawati, P., 2014. *Hubungan Perilaku Penggunaan Alat Pelindung Diri Masker dan Kebiasaan Merokok Terhadap Nilai Fungsi Paru Pada Pekerja Pabrik Gula Bagian Boiler PT X Lampung Tengah Periode Giling 2014*
- Sacher, R.A., Mcpherson, R.A., 2004. *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Edisi 11. Jakarta: EGC
- Sulaiman, A., Akbar, N., 2012. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Hati*. Jakarta: CV SAGUNG SETO
- Suparni, 2013. *Hubungan antara Pola Hidup terhadap Kondisi Fisik Penderita HIV yang Berobat di Rumah Sakit Dr. Iskak Tulungagung*. Politeknik Kesehatan Surabaya

- Seswoyo, 2016. *Pengaruh Cahaya Terhadap Kadar Bilirubin Total Serum Segera dan Serum Simpan Pada Suhu 20-25° C Selama 24 Jam*. Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Semarang
- Sutedjo, A.Y. 2009. *Mengenal Penyakit Melalui Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Penerbit Amara Books. Yogyakarta.
- Yogani, I., Karyadi, T., dkk. 2015. *Faktor-faktor yang berhubungan dengan kenaikan CD4 Pada Pasien HIV yang Mendapat Highly Active Antiretroviral Therapy dalam 6 bulan Pertama*. Fakultas Kesodkteran Universitas Indonesia. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, Volume2, No. 4.
- Zunaidi, 2011. *Pengaruh Penundaan Pemeriksaan Bilirubin Total 1, 2, 3 Jam*. Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar