

# Faktor-Faktor yang Berperan terhadap Terjadinya Lipodistrofi pada Pasien HIV yang Mendapatkan Terapi Antiretroviral Lini Pertama

Ratu Ratih Kusumayanti<sup>1</sup>, Evy Yuniastuti<sup>1</sup>, Dyah Purnamasari<sup>1</sup>, F Witjaksono<sup>2</sup>, Esthika Dewiasty<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>2</sup>Departemen Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

## ABSTRAK

**Pendahuluan.** Seiring dengan perkembangan antiretroviral, harapan hidup pasien HIV terus meningkat namun menjadi rentan terhadap efek samping pengobatan. Salah satu efek samping pengobatan adalah sindrom lipodistrofi, meliputi lipoatrofi, lipohipertrofi, atau gabungan keduanya. Faktor risiko yang dikaitkan dengan lipodistrofi pada HIV adalah usia, jenis kelamin, lama terapi antiretroviral, CD4 awal, Stadium HIV, dan pemakaian Stavudin. Belum ada publikasi di Indonesia yang meneliti kejadian lipodistrofi pada populasi pasien HIV yang mendapat terapi ARV lini pertama serta faktor-faktor yang memengaruhinya. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kejadian lipodistrofi pada pasien HIV dalam terapi ARV lini pertama berbasis Stavudin dan Zidovudin minimal 6 bulan serta faktor-faktor yang memengaruhinya yang berobat di Pokdisus RSCM.

**Metode.** Penelitian dilakukan dengan desain potong lintang dan kasus kontrol untuk mengetahui prevalensi lipodistrofi pada pasien HIV dengan ARV lini pertama serta faktor-faktor yang memengaruhinya. Analisis statistik menggunakan uji chi square atau uji Kolmogorov Smirnov untuk mendapatkan hubungan antara masing-masing faktor risiko dengan terjadinya lipodistrofi. Analisis multivariat dilakukan dengan regresi logistik.

**Hasil.** Sebanyak 346 pasien terlibat dalam penelitian ini. Didapatkan prevalensi lipodistrofi sebesar 27,5%, dengan rincian 70,5% lipoatrofi, 8,4% lipohipertrofi, dan 21,1% gabungan keduanya. Lokasi lipoatrofi terbanyak di daerah wajah. Prevalensi lipodistrofi pada subjek yang menggunakan Stavudin sebesar 43,3%, dan Zidovudin sebesar 10,7%. Faktor yang berhubungan dengan kejadian lipodistrofi adalah penggunaan Stavudin [ $p = <0,001$ ; *adjusted OR* 5,34 IK95% (2,59 – 10,98)].

**Simpulan.** Didapatkan prevalensi Lipodistrofi pada pasien HIV yang mendapatkan terapi ARV lini pertama adalah 27,5%, dan didapatkan hubungan antara kejadian lipodistrofi pada pasien HIV dengan penggunaan Stavudin.

**Kata kunci:** ARV, HIV, Lipodistrofi, Stavudin

## PENDAHULUAN

Sejak digunakan terapi antiretroviral kombinasi, atau disebut dengan *highly active anti retroviral therapy* (HAART), harapan hidup pasien HIV terus meningkat. Namun demikian, penggunaan obat yang lama dan aktivasi imun kronik membuat kelompok ini rentan terhadap efek samping obat dan komplikasi lainnya.<sup>1</sup>

Salah satu efek samping pengobatan yang menjadi masalah adalah sindrom lipodistrofi. Sindrom ini pertama kali dilaporkan oleh Carr, dkk.<sup>2</sup> pada tahun 1988, yaitu ditemukannya perubahan komposisi lemak tubuh pada pasien HIV yang mendapatkan terapi antiretroviral golongan inhibitor protease, yang kemudian disebut sebagai sindrom lipodistrofi.<sup>2</sup> Sindrom ini secara klinis meliputi lipoatrofi (kehilangan lemak subkutan patologis),

komplikasi metabolik termasuk dislipidemia dan resistensi insulin, serta akumulasi lemak terlokalisasi di abdomen, paha, dan punggung.<sup>1</sup> Selain golongan inhibitor protease, lipodistrofi juga banyak ditemukan pada pasien HIV yang mendapatkan antiretroviral golongan NRTI (*nuclease reverse transcriptase inhibitor*) yang banyak digunakan sebagai antiretroviral lini pertama di Indonesia.

Bentuk lipodistrofi dapat berupa lipoatrofi, lipohipertrofi, atau kombinasi dari keduanya. Lipoatrofi subkutan adalah hilangnya lemak di daerah subkutan, paling sering dijumpai di daerah wajah, lengan atas, tungkai, dan bokong. Akumulasi lemak sentral atau lipohipertrofi sering dihubungkan dengan akumulasi lemak visceral. Walaupun demikian, akumulasi lemak tubuh juga dapat dijumpai di perut, dada, dan daerah

dorsoservikal (*buffalo hump*).<sup>2</sup>Lipodistrofi sangat jarang terjadi di populasi umum, oleh karena itu secara spesifik dihubungkan dengan terapi antiretroviral.<sup>1</sup>

Salah satu NNRTI yang banyak digunakan sejak program nasional terapi antiretroviral adalah Stavudin yang pada berbagai penelitian menunjukkan risiko lipoatrofi lebih tinggi. Studi longitudinal menunjukkan bahwa lemak tubuh akan meningkat atau menetap pada 6-12 bulan pertama masa terapi, dan akan menurun setelah penggunaan lebih dari 12-24 bulan.<sup>1</sup>

Sejak tahun 2010, WHO menganjurkan untuk mengurangi penggunaan Stavudin karena efek samping jangka panjang, namun karena keterbatasan ketersediaan obat, belum sepenuhnya dapat diimplementasikan di Indonesia.<sup>3</sup>

Di Indonesia, belum ada studi yang meneliti kejadian lipodistrofi pada populasi pasien HIV/AIDS yang mendapat terapi ARV lini pertama berbasis Stavudin dan Zidovudin. Lipodistrofi dikhawatirkan menimbulkan keresahan akibat perubahan fisik pada pasien yang memengaruhi kepercayaan diri, menyebabkan status HIV diketahui. Keadaan ini dapat memengaruhi kepatuhan pasien dalam pengobatan ARV. Penumpukan lemak di dorsoservikal dan dada dapat menyebabkan gangguan pergerakan leher dan nyeri punggung bawah kronis, sehingga memengaruhi kualitas hidup. Perubahan metabolik yang berhubungan dengan lipodistrofi seperti dislipidemia dan resistensi insulin meningkatkan risiko pasien terkena aterosklerosis dan diabetes mellitus.<sup>4,5</sup>Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui prevalensi lipodistrofi pada pasien HIV dalam terapi ARV lini pertama berbasis Stavudin dan Zidovudin serta faktor-faktor yang memengaruhinya.

## METODE

Studi potong lintang dilakukan untuk mengetahui prevalensi lipodistrofi, dilanjutkan dengan penelitian kasus kontrol untuk mengetahui faktor risiko terkait lipodistrofi di Unit Pelayanan Terpadu HIV/AIDS, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta, pada bulan Agustus sampai dengan Desember 2011.

Pasien HIV berusia minimal 18 tahun sudah mendapatkan terapi ARV lini pertama berbasis Stavudin atau Zidovudin selama minimal enam bulan dimasukkan dalam penelitian ini. Kriteria penolakan adalah pasien yang mendapatkan terapi ARV golongan protease inhibitor, wanita yang sedang hamil pada saat penelitian dan/atau saat mulai terapi ARV, memiliki asites dan/atau dengan edema perifer, dan tidak dapat berdiri.

Pada setiap subjek dilakukan pemeriksaan tinggi badan (TB), berat badan (BB), lingk pinggang, dan tebal lemak subkutan dengan alat *caliper*. Setelah semua data subjek diperoleh, dilakukan analisis dan pengolahan data pada penelitian potong lintang. Lipodistrofi didefinisikan sebagai ditemukannya lipoatrofi dan/atau lipohipertrofi. Lipoatrofi ditentukan secara klinis berupa hilangnya lemak subkutan di wajah, lengan atas, tungkai atau bokong. Lipohipertrofi ditentukan dengan adanya akumulasi lemak sentral di abdomen atau rasio TVA/TAA >1 dengan kaliper.

Pengolahan dan analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 16.0 for Windows. Analisis bivariat dilakukan dengan uji *chi square* atau uji Kolmogorov-Smirnoff. Faktor-faktor risiko pada analisis bivariat dengan nilai  $p < 0,25$  dimasukkan dalam analisis regresi logistik untuk mendapatkan faktor risiko yang paling berhubungan. Semua hasil analisis akan disertakan interval kepercayaannya (IK95%), dengan batas kemaknaan statistik <5%.

Setiap subjek penelitian diberikan penjelasan lisan dan tertulis mengenai tujuan, manfaat, dan prosedur penelitian. Penelitian ini telah mendapatkan keterangan lolos kaji etik dari Komisi Etik Kedokteran FKUI.

## HASIL

Penelitian dilakukan pada bulan Agustus – Desember 2011 di Unit Pelayanan Terpadu HIV Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo hingga mencapai 352 subjek. Empat orang tidak dapat dilakukan pengukuran antropometri dan dua orang tidak ada data berat badan awal dalam rekam medis sehingga diperoleh 346 subjek dengan median usia 32 tahun (minimal – maksimal 22-64), sebagian besar laki-laki (71,5%), dan lama terapi ARV dengan median 33,6 bulan (minimal – maksimal 6,3-94).

Pada penelitian potong lintang tersebut, prevalensi lipodistrofi didapatkan pada 95 orang (27,5%), dengan rincian 67 orang (70,5%) berupa lipoatrofi, 8 orang (8,4%) lipohipertrofi, dan 20 orang (21,1%) gabungan keduanya. Prevalensi lipodistrofi pada subjek yang menggunakan regimen berbasis Stavudin sebesar 43,3% (69 dari 159), dan pada subjek yang menggunakan regimen berbasis Zidovudin sebesar 10,7% (20 dari 187).

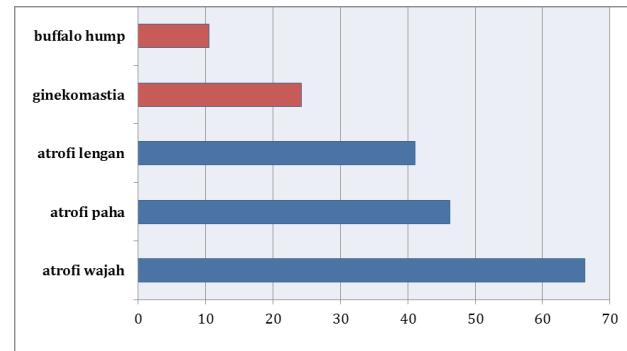
Lipodistrofi terbanyak (66,3%) didapatkan pada wajah (atrofi), seperti terlihat pada gambar 1. Lipoatrofi dapat ditemukan pada banyak tempat sekaligus (37 dari 87 kasus lipoatrofi), misalnya pada wajah, lengan, dan paha; atau lengan dan paha, namun paling banyak terdapat pada wajah saja (33 dari 87 kasus lipoatrofi).

Pada penelitian ini umumnya subjek penelitian

memiliki status gizi yang baik (61%) dengan rerata indeks massa tubuh IMT 21,4 kg/m<sup>2</sup>. Dari pemeriksaan antropometri pada 4 tempat lipatan kulit (skapula, trisep, paha, dan abdomen), kemudian dimasukkan ke dalam rumus perhitungan, didapatkan sebagian besar pasien memiliki kadar lemak tubuh yang normal (57,8%). Pada laki-laki, hanya 9% yang memiliki kadar lemak berlebih, sementara pada perempuan sebesar 6,1%.

Pada penelitian kasus kontrol selanjutnya melibatkan 75 kasus lipodistrofi dan 75 kasus non-lipodistrofi. Jenis kelamin, kelompok umur, CD4 awal, CD4 nadir, stadium HIV, IMT awal, dan lama terapi ARV ternyata tidak berhubungan dengan kejadian lipodistrofi. Hanya penggunaan Stavudin yang bermakna secara statistik ( $p=0,00$ ) dengan risiko hingga 5 kali lipat. Kejadian lipodistrofi pada Stavudin sebesar 67,8%, sedangkan pada Zidovudin 27,3%. Jenis kelamin perempuan merupakan satu-satunya faktor risiko yang bermakna pada kasus lipohipertrofi ( $p=0,024$ ; IK95% 1,11 – 7,40).

Variabel yang dilakukan analisis multivariat adalah variabel yang memberikan nilai  $p<0.25$  pada analisis bivariat, yaitu jenis kelamin, jenis regimen ARV dan lama terapi ARV. Terdapat satu faktor risiko lipodistrofi pada model akhir analisis multivariat yang mencapai kemaknaan secara statistik yaitu jenis ARV (Tabel 1).



**Gambar 1. Gambaran Lipodistrofi pada HIV dengan terapi ARV lini pertama dalam persen (n=95), buffalo hump dan ginekomastia merupakan gambaran lipohipertrofi; atrofi lengan, paha, dan wajah merupakan gambaran lipoatrofi.**

**Tabel 1 Analisis bivariat dan multivariat faktor risiko lipodistrofi pada pasien HIV yang mendapat ARV lini pertama**

Variabel	Total	Lipodistrofi N=75, n (%)	Non lipodistrofi N=75, n (%)	Analisis Bivariat		Analisis Multivariat	
				p	OR (IK 95%)	p	OR (IK95%)
Jenis kelamin							
Laki-laki	109	51 (46,7)	58 (53,3)	0,200	1,60 (0,77 – 3,31)	1,548	1,55 (0,69 – 3,45)
Perempuan	41	24 (58,5)	17 (41,5)				
Kelompok umur							
< 40	129	65 (50,4)	64 (49,6)	0,814	0,89 (0,35 – 2,25)		
≥40	21	10 (47,6)	11 (52,4)				
CD4 awal							
<200	120	63 (52,5)	57 (47,5)	0,221	0,60 (0,27 – 1,36)	0,591	0,78 (0,31 – 1,95)
>200	30	12 (40)	18 (60)				
CD4 nadir							
<200	132	68 (51,5)	64 (48,5)	0,315	0,59 (0,22 – 1,64)		
>200	18	7 (38,9)	11 (61,1)				
Stadium saat mulai ARV							
1-2	48	25 (52,1)	23 (47,9)	0,726	0,88 (0,44 – 1,76)		
3-4	102	50 (49)	52 (51)				
IMT Awal							
<18,5	59	32 (54,2)	27 (45,8)	0,403	0,76 (0,39 – 1,46)		
>18,5	91	43 (47,3)	48 (52,7)				
Penggunaan Stavudin							
Stavudin	84	57 (67,9)	27 (32,1)	<0,001	5,63 (2,77 – 11,44)	<0,001	5,34 (2,59 – 10,98)
Zidovadun	66	18 (27,3)	48 (72,7)				
Lama terapi ARV							
<24 bulan	37	15 (40,5)	22 (59,5)	0,185	1,66 (0,78-5,35)	0,379	1,45 (0,63-3,32)
>24 bulan	113	60 (53,1)	53 (46,9)				

## DISKUSI

Penelitian ini dilakukan pada saat antiretroviral lini pertama yang digunakan di Indonesia masih merupakan pilihan antara Zidovudin dan Stavudin pada kelompok usia terbanyak adalah usia produktif, sama seperti gambaran kasus HIV di seluruh Indonesia. Pada saat itu, WHO<sup>3</sup> mulai menganjurkan tiap negara untuk mengurangi penggunaan Stavudin (*stavudine phase out*) untuk mengatasi efek samping jangka panjang seperti lipodistrofi, neuropati perifer, dan efek toksisitas mitokondria lainnya.<sup>6</sup>

Prevalensi lipodistrofi pada penelitian ini adalah 27,5%, tidak terlalu banyak dibandingkan laporan lainnya (31,1%-70%).<sup>7,8,9,10,11</sup> Angka ini mungkin lebih kecil karena pada penelitian ini lipodistrofi ditentukan berdasarkan pemeriksaan klinis seperti penelitian Mercier, dkk.<sup>7</sup> yang mendapatkan prevalensi sebesar 31,1%, sementara laporan Podzamczek, dkk.<sup>11</sup> yang menggunakan pemeriksaan *dual-energy x-ray absorptiometry* (DEXA) mencapai 70%. Belum ada kesepakatan mengenai batasan lipodistrofi dan alat yang dipakai untuk mengukurnya. Selama ini, lipodistrofi diukur dengan berbagai alat, antara lain USG abdomen, *bioelectrical impedance analysis* (BIA), DEXA, dan *computed tomography scan* (CT scan). Carr, dkk.<sup>12</sup> berusaha untuk menetapkan *objective case definition of lipodystrophy*, menggunakan skor yang terdiri atas usia, jenis kelamin, durasi infeksi HIV, stadium infeksi HIV, rasio pinggang-pinggul, anion gap, konsentrasi kolesterol HDL serum, rasio lemak tubuh-perifer, persentase lemak tungkai, dan rasio lemak intraabdominal-ekstraabdominal. Walaupun definisi ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang paling baik (79% dan 80%), model ini sulit digunakan karena membutuhkan pemeriksaan penunjang berupa DEXA atau CT scan.

Pada populasi penelitian ini, lipoatrofi lebih banyak didapatkan dibandingkan lipohipertrofi, sesuai dengan penelitian Pujari, dkk.<sup>8</sup> di India Barat yang menggunakan regimen yang sama dan jenis kelamin juga sebagian besar laki-laki. Sementara laporan van Grievsen, dkk.<sup>10</sup> di Rwanda, dengan sampel yang lebih banyak perempuan, mendapatkan lebih banyak lipohipertrofi. Memang, sesuai dengan penelitian oleh Joly, dkk.<sup>13</sup> perempuan lebih berisiko mengalami lipohipertrofi pada penggunaan antiretroviral dibandingkan laki-laki.

Manifestasi lipoatrofi berupa penurunan massa lemak subkutan di bagian wajah, lengan, tungkai, perut dan atau bokong tanpa penurunan massa otot lainnya, dan ditemukan pada pasien dengan pengobatan ARV. Atrofi lemak paling banyak ditemukan pada wajah, menyerupai *wasting syndrome* sehingga dapat

menurunkan kepercayaan diri pasien. Gejala klinis ini juga dapat mengurangi kepatuhan pasien (*adherence*) dalam menjalani pengobatan antiretroviral. Dalam jumlah yang lebih kecil, didapatkan juga pasien dengan penumpukan lemak subkutan di daerah dorsoservikal (*buffalo hump*), yang dapat menyebabkan gangguan pergerakan leher dan nyeri punggung bawah kronis. Ginekomastia, yang cukup banyak ditemukan dalam penelitian ini, juga dapat menyebabkan gangguan kepercayaan diri dan ketidaknyamanan, terutama pada laki-laki. Namun, proporsi penggunaan regimen berbasis efavirenz yang cukup besar (40,7%) pada penelitian ini juga dapat memengaruhi terjadinya ginekomastia. Efavirenz pada beberapa laporan dianggap sebagai ARV yang paling erat kaitannya dengan ginekomastia.<sup>14,15</sup>

Satu-satunya faktor yang berhubungan dengan kejadian lipodistrofi adalah penggunaan regimen berbasis Stavudin. Pengguna Stavudin lebih dari enam bulan memiliki risiko 5,34 kali lebih tinggi mengalami lipodistrofi dibandingkan dengan pengguna regimen berbasis Zidovudin. Antiretroviral jenis *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NRTI) menyebabkan jejas mitokondria akibat hambatan dari DNA polimerase gamma pada mitokondria sel lemak, serta berkurangnya DNA mitokondrial. Walker, dkk.<sup>17</sup> dan Brinkman, dkk.<sup>6</sup> membuktikan jumlah mitokondria yang lebih sedikit pada biopsi jaringan subkutan pada pasien yang mengalami lipoatrofi. Obat golongan ini juga menghambat adipogenesis, meningkatkan lipolisis, dan menghambat diferensiasi adiposit. Derajat toksisitas mitokondria bergantung dari jenis obat yang digunakan, dimana paling besar didapatkan pada Stavudin dibandingkan dengan Zidovudin.<sup>16</sup> Temuan ini sesuai dengan penelitian lain yang secara konsisten menyebutkan kejadian lipodistrofi lebih tinggi pada penggunaan Stavudin.<sup>8-10,18</sup> Dalam jumlah yang lebih kecil (10,7%), pengguna Zidovudin juga tetap dapat mengalami lipodistrofi.

Dosis Stavudin yang digunakan oleh seluruh subjek pada penelitian ini adalah 30 mg, tanpa memandang berat badan atau indeks massa tubuh. Pada penelitian lain yang dilakukan sebelum tahun 2006, pasien dengan berat badan di atas 60 kg menggunakan dosis 40 mg. Kami memikirkan perbedaan dosis ini menyebabkan prevalensi lipodistrofi pada penelitian ini lebih rendah dibandingkan dengan penelitian sebelumnya. Janneh, dkk.<sup>17</sup> yang membandingkan efek Stavudin dosis 30 mg dengan 40 mg, pada kultur adiposit mendapatkan hasil perubahan intraselular dan toksisitas mitokondria yang lebih besar pada penggunaan Stavudin dengan dosis lebih tinggi.

Pada penelitian Bernasconi, dkk.<sup>9</sup> (*Swiss Cohort Study*) prevalensi lipodistrofi tidak meningkat pada penggunaan Stavudin kurang dari 6 bulan, meningkat 2,4 kali lipat pada penggunaan 6-24 bulan dan 3,2 kali lipat pada penggunaan lebih dari 24 bulan. Penelitian ini tidak memasukkan pasien yang menggunakan Stavudin kurang dari 6 bulan, sehingga tidak dapat menemukan hubungan waktu dengan terjadinya lipodistrofi sejelas penelitian Bernasconi tersebut. Namun, karena tingginya angka lipodistrofi pada penggunaan Stavudin lebih dari 6 bulan pada penelitian ini, kami merekomendasikan jika tidak ada pilihan lain pada kondisi sumber daya terbatas, Stavudin dapat digunakan maksimal 6 bulan.

Penelitian ini adalah yang pertama menggambarkan lipodistrofi pada penggunaan ARV di Indonesia pada saat jenis ARV yang digunakan terbatas pada regimen berbasis Zidovudin atau Stavudin. Sebagian besar (68,5%) pasien dalam penelitian ini, seperti halnya dengan kondisi di Indonesia, memulai terapi ARV pada stadium 3 atau 4. Pada stadium lanjut seperti ini, pasien umumnya juga mengalami anemia penyakit kronis akibat infeksi oportunistik yang dialami, sehingga tidak memungkinkan untuk memulai terapi dengan regimen berbasis Zidovudin. Penggunaan Zidovudin pada pasien yang memulai ARV dengan IMT rendah, hitung CD4 rendah, dan stadium HIV lanjut diketahui dapat meningkatkan kejadian anemia dalam 6 bulan pertama. Kejadian anemia akibat pemakaian Zidovudin akan lebih rendah jika digunakan sebagai substitusi Stavudin setelah 6 bulan pertama pemakaian ARV seperti yang dilaporkan oleh Kumarasamy, dkk.<sup>18</sup> sehingga dapat dijadikan alternatif pengganti Stavudin untuk menghindari kejadian lipodistrofi. Pengurangan penggunaan Stavudin tampaknya perlu menjadi prioritas pada daerah di mana banyak kasus HIV didiagnosis pada stadium lanjut. Obat pengganti yang dianjurkan adalah Tenofovir, seperti yang sudah dimasukkan sebagai pilihan pertama regimen ARV lini pertama di Indonesia pada tahun 2014.<sup>19</sup>

Keterbatasan penelitian ini adalah belum adanya nilai batas normal antropometri khusus pada pasien HIV. Selain itu, desain dari penelitian ini adalah potong lintang, dan terdapat kesulitan dalam melakukan pengukuran pada subjek yang obesitas.

## SIMPULAN

Sebagai kesimpulan, lipodistrofi ditemukan cukup banyak pada pasien HIV yang mendapatkan terapi ARV lini pertama berbasis Stavudin dan Zidovudin. Penggunaan Stavudin dalam jangka lama berhubungan

erat dengan kejadian lipodistrofi, terutama lipoatrofi. Sebaiknya stavudin tidak dipakai jangka panjang dan dikurangi penggunaannya.

## DAFTAR PUSTAKA

- 1 Lohse N, Pedersen G. Survival of person with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med*. 2007;146(2):87-95.
- 2 Carr A. Lipodystrophy associated with an HIV-protease inhibitor. *N Engl J Med*. 1998;339:1296.
- 3 WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: revision. Geneva: WHO Press; 2006.
- 4 Power R, McGill SM, Tabor C. A qualitative study of the psychosocial implication of lipodystrophy syndrome on HIV positive individuals. *Sex Transm Infect*. 2003;79(2):137-41.
- 5 Ammassari A, Cozzi-Lepri A. Relationship between HAART adherence and adipose tissue alterations. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31(suppl 3):S140.
- 6 Brinkman K. Stavudin in antiretroviral therapy: is this the end? *AIDS*. 2009;23(13):1727-9.
- 7 Mercier S, Cournil A, Fontbonne A, Copin N, Ndiaye I, Dupuy AM, et al. Lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected adults on 4- to 9-year antiretroviral therapy in Senegal: a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(2):224-30.
- 8 Pujari SN, Naik E, Bhagat S, Tash K, Nadler JP, Sinnott JT. Lipodystrophy and dyslipidemia among patients taking first-line, World Health Organization-recommended highly active antiretroviral therapy regimens in Western India. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;39(2):199-202.
- 9 Bernasconi E, Junghans C, Flepp M, Furrer HJ, Haensel A, Hirschel B, et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31(1):50-5.
- 10 Griensven JV, Mushi T, Ubarijoro S, Gashumba D, Gazille C, Zachariah R. High prevalence of lipoatrophy among patients on Stavudin-containing first-line antiretroviral therapy regimens in Rwanda. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(8):793-8.
- 11 Podzamczar D, Sanchez P, Gatell JM, Crespo M, Fisac C, Lonca M, et al. Less Lipoatrophy and Better Lipid Profile with Abacavir as Compared to Stavudin, 96-Week Result of a Randomized Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44(2):139-47.
- 12 Carr A, Emery S, Law M. An objective case definition of HIV lipodystrophy in HIV-infected adults. *Lancet*. 2003;361(9359):726-35.
- 13 Joly V, Meiffredy V, Leturque N, Harel M, Aboulker JP, Yeni P. Increased risk of lipoatrophy under Stavudin in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *AIDS*. 2002;16(18):2447-54.
- 14 Jover F, Cuadrado JM, Roig P, Rodriguez M, Andreu L, Merino J. Efavirenz-Associated Gynecomastia: Report of Five Cases and Review of the Literature. *Breast J*. 2004;10(3):244-6.
- 15 Rahim S, Ortiz O, Maslow M, Holzman R. A case-control study of gynecomastia in HIV-1-infected patients receiving HAART. *AIDS read*. 2004;14(1): 23-4, 29-32, 35-40.
- 16 Walker UA. NRTI induced mitochondrial toxicity as a mechanism for HAART related lipodystrophy: fact or fiction? *HIV Med*. 2001;2(3):163-5.
- 17 Janneh O, Tjia JF. Intracellular disposition and metabolic effects of Zidovudin, Stavudin, and four protease inhibitors in cultured adipocytes. *Antivir Ther*. 2003;8(5):417-6.
- 18 Kumarasamy N, Venkatesh KK, Cecelia AJ, Devaleenai B, Lai AR, Saghayam S, et al. Spectrum of adverse events after generic HAART in southern Indian HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22(4):337-44.
- 19 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan menteri kesehatan Republik Indonesia nomor 87 tahun 2014 tentang pedoman pengobatan antiretroviral. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014.